



УДК 612.12-007-053.1:611-018.74:616-053.3

І. Ю. Авраменко

РОЛЬ ЕНДОТЕЛІНУ-1 ЯК МАРКЕРА ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ ВРОДЖЕНИХ ВАДАХ СЕРЦЯ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Інститут спадкової патології АМН України, Львів

Вступ

Дисфункцією ендотелію слід вважати порушення рівноваги між факторами, що підтримують гомеостаз судинної стінки та регулюють функцію ендотелію. Нині доведено, що ендотелію притаманна вазомоторна, антитромбоцитарна, антикоагулянтна, тромболітична, протизапальна, антиоксидантна й антипроліферативна активність. Він відіграє важливу роль у розвитку ремоделювання судин в ангиогенезі. Таким чином, дисфункція ендотелію характеризується зміною бар'єрної, продукуючої, гемостатичної, реологічної, метаболічної, транспортної та репаративної функцій, порушенням регуляції судинного тону. Можна стверджувати, що ендотеліальна дисфункція є попередником виникнення гладком'язових розладів із подальшими судинними змінами, що призводить до серцевої недостатності (СН). У дітей раннього віку найбільш частою причиною СН є вроджені вади серця (ВВС) [1; 2].

Одним із маркерів функціональної активності ендотелію при СН, нарівні з вазодилатором — оксидом азоту, є ендотелін-1, якому притаманна потужна вазоконстрикторна дія. Цей пептид був виділений з куль-

тури аортальних клітин свині в 1988 р. [3; 4].

Метою даної роботи було вивчення у сироватці крові дітей із ВВС функціональної активності ендотеліну-1 як маркера дисфункції ендотелію.

Завдання дослідження: проаналізувати кількісні показники синтезу ендотеліальних факторів вазоконстрикції здорових дітей і хворих із ВВС і вивчити домінуючі клінічні й діагностичні критерії ендотеліальної дисфункції при ВВС у дітей.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням було 95 дітей з ВВС, із них 54 (56,8 %) дівчинки і 41 (43,2 %) хлопчик. Вперше дітям ВВС було діагностовано у Львівській обласній дитячій клінічній лікарні «Охматдит» у віці 1–6 днів на підставі огляду кардіолога, клінічних, інструментальних (ехокардіографія, електрокардіографія) та рентгенологічних методів обстеження. З метою виявлення супровідної патології чи вроджених вад розвитку інших органів і систем усім дітям було проведено загальноприйняте клініко-лабораторне дослідження. Для встановлення можливих хромосомних аберацій, які часто супроводжують ВВС, здійснювалося цитогенетичне обстеження на базі Інсти-

туту спадкової патології АМН України.

Залежно від стану легеневого кровообігу обстежувані діти умовно були поділені на дві групи: 64 (67,4 %) дитини, ВВС яких характеризувалися збагаченим легенеvim кровообігом і 31 (32,6 %) — діти з ВВС зі збідненим легенеvim кровообігом. У сироватці крові дітей визначали концентрацію ендотеліну-1 імуноферментним методом із використанням діагностичної тест-системи виробництва «Biomedica Medizinprodukte» (Австрія). Дослідження проводили згідно з методикою виробника.

Оскільки у здорових доношених новонароджених спостерігається транзиторна легенева гіпертензія, що зникає протягом першого місяця життя і пов'язана з поступовим зниженням опору в судинах малого кола кровообігу внаслідок початку газообміну, взяття крові та визначення ендотеліну-1 проводили двічі: у віці 3–6 днів та 1–2 міс. Контрольну групу (КГ) утворили 35 соматично здорових дітей. Матері всіх обстежених дітей дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

Усі результати були статистично опрацьовані за допомогою оригінальної комп'ютерної програми Microsoft Excel. Для обчислення ймовірності результатів користувалися таблицею



Стьюдента — Фішера. Результати оцінювались як вірогідні при $P \leq 0,01$.

Таблиця 1

**Види вроджених вад серця
зі збагаченим легеневим кровообігом**

**Результати дослідження
та їх обговорення**

При аналізі даних анамнезу встановлено, що всі діти народилися доношеними (термін гестації 38–40 тиж) і 68 (71,6 %) із них оцінені за шкалою Апгар у 7–8 — 8–9 балів; у 60 (63,2 %) із них маса тіла при народженні становила 3000–3650 г. У 35 (37,8 %) пацієнтів виявлено дефіцит маси тіла при народженні (2500–2850 г). Гестоз першої половини вагітності спостерігався у 28 (29,5 %) матерів, анемія середнього ступеня тяжкості — у 17 (17,9 %), болі внизу живота під час вагітності та підвищення артеріального тиску турбували трьох (3,2 %) жінок. Четверо (4,2 %) жінок хворіли на гострі респіраторні захворювання в першій половині та 7 (7,4 %) — у другій половині вагітності. Лікувались у гінекологічних стаціонарах із приводу загрози переривання вагітності 17 (17,9 %) вагітних; у 13 (13,7 %) жінок зафіксовано передчасне відходження навколоплідних вод, а у 8 (8,4 %) — слабкість пологової діяльності, що потребувало стимуляції пологів.

Відразу в пологовому будинку ВВС запідозрено на підставі характерного шуму над ділянкою серця, періорального чи акроціанозу. За тяжкістю стану, зумовленого недостатністю кровообігу другого ступеня, 14 (14,7 %) новонароджених були переведені з пологових будинків у реанімаційне відділення Обласної дитячої клінічної лікарні. Решта — 81 (85,3 %) дитина — після обстеження та консультації кардіолога і кардіохірурга з відповідними рекомендаціями виписані з пологового будинку під спостереження дільничного педіатра.

За допомогою ехокардіографії у 64 немовлят діагностовано ВВС, що супроводжувалися переважанням малого кола кровообігу та загрожували розвит-

Вади серця	Абс. кількість	%
Повна атріовентрикулярна комунікація	19	29,6
Дефект міжшлуночкової перегородки	18	28,1
Великий дефект міжпередсердної перегородки, аномальний дренаж легеневих вен у праве передсердя	5	7,8
Відкрита артеріальна протока, дефект міжпередсердної перегородки	5	7,8
Великий дефект міжпередсердної перегородки	4	6,2
Дефект міжшлуночкової перегородки, дефект міжпередсердної перегородки	3	4,7
Єдиний артеріальний стовбур	3	4,7
Неповна атріовентрикулярна комунікація	2	3,1
Єдиний шлуночок, дефект міжпередсердної перегородки, транспозиційний тип відходження магістральних судин від єдиного шлуночка, відкрита артеріальна протока	1	1,6
Повна атріовентрикулярна комунікація, коарктація аорти	1	1,6
Коарктація аорти, дефект міжшлуночкової перегородки, дефект міжпередсердної перегородки	1	1,6
Транспозиція магістральних судин, повна атріовентрикулярна комунікація, гіпоплазія правого шлуночка, тотальний аномальний дренаж легеневих вен у праве передсердя	1	1,6
Транспозиція магістральних судин, дефект міжшлуночкової перегородки	1	1,6
Усього	64	100

Таблиця 2

**Види вроджених вад серця
зі збідненим легеневим кровообігом**

Вади серця	Абс. кількість	%
Тетрада Фалло	19	61,3
Клапанний стеноз легеневої артерії	5	16,2
Гіпоплазія правих відділів серця	4	12,9
Атрезія легеневої артерії, дефект міжпередсердної перегородки, відкрита артеріальна протока	1	3,2
Єдиний правий шлуночок, атрезія стовбура, гіпоплазія гілок легеневої артерії	1	3,2
Клапанний стеноз, гіпоплазія гілок легеневої артерії, повна атріовентрикулярна комунікація	1	3,2
Усього	31	100



ком вторинної легеневої гіпертензії у подальшому (табл. 1).

У 31 новонародженого виявлено ВВС зі збідненим легеневим кровообігом (табл. 2).

У результаті проведеного дослідження виявлено, що у новонароджених із ВВС рівень ендотеліну-1 у сироватці крові був нижчим, ніж у здорових дітей, і становив $(0,068 \pm 0,002)$ та $(0,240 \pm 0,007)$ фмоль/мл відповідно. Суттєвої різниці між концентрацією ендотеліну-1 у новонароджених із ВВС зі збагаченим і збідненим легеневим кровообігом не виявлено. Зв'язку між зниженим вмістом ендотеліну-1 у сироватці крові та тяжкістю стану, зумовленого недостатністю кровообігу, теж не виявлено.

Зниження концентрації ендотеліну-1 у сироватці крові новонароджених може вказувати на те, що початок адаптаційних процесів до гіпоксії формується внутрішньоутробно. Адже якщо взяти до уваги, що всі обстежені діти народилися доношеними і 71,6 % із них оцінені за шкалою Апгар у 7–8 — 8–9 балів, то очевидним є те, що внутрішньоутробно і під час пологів більшість немовлят не зазнали тривалої гіпоксії. Це можна пояснити тим, що анатомічно та фізіологічно процеси кровообігу і дихання плода відрізняються від тих самих процесів у новонароджених. Однак після народження, з появою зовнішнього дихання, діти з ВВС починають жити в стані гіпоксії. Виявлений у них знижений рівень

ендотеліну-1 сприяє зменшенню тону судин, тобто дилатації, збільшенню скоротливості міокарда та прискоренню частоти серцевих скорочень. Це дозволяє адаптуватися дитячому організму до зниженого газообміну в легенях і відповідно до гіпоксичного стану.

У зв'язку з СН діти з ВВС, що супроводжувалися збагаченим легеневим кровообігом, одержували серцеві глікозиди (дігосин 10 мкг/(кг·д)) і сечогінні засоби (фуросемід, верошпірон) дозою 1–2 мг/(кг·д). З метою відстрочення легеневої гіпертензії та дилатації камер серця половина дітей одержувала капотен 0,6 мг/(кг·д) у три прийоми, а друга половина — лосартан дозою 0,5 мг/кг один раз на добу [5; 6]. Ці дози медикаментів не впливають на системний тиск, натомість знижують тиск у легеневій артерії та малому колі кровообігу, стимулюють синтез вазодилатора — оксиду азоту [7].

При повторному визначенні ендотеліну-1 у двомісячному віці виявлено зростання з віком ендотеліну-1 як у КГ, так і у досліджуваних групах. Максимальне зростання рівня ендотеліну-1 до $(1,428 \pm 0,034)$ фмоль/мл ($P < 0,001$) відмічено у групі хворих із ВВС, що супроводжуються збагаченим легеневим кровообігом і відповідно легеневою гіпертензією. Навпаки, лише незначно підвищилася концентрація ендотеліну-1 у групі дітей із ВВС зі збідненим легеневим кровообігом і стано-

вила $(0,194 \pm 0,012)$ фмоль/мл ($P < 0,001$). У КГ одержано таку концентрацію ендотеліну-1: $(0,571 \pm 0,013)$ фмоль/мл ($P < 0,001$). Таким чином, у двомісячному віці вміст ендотеліну-1 у сироватці крові дітей з ВВС, що супроводжуються збагаченим легеневим кровообігом, значно перевищував концентрацію ендотеліну-1 у КГ, а вміст ендотеліну-1 у сироватці крові дітей з ВВС і збідненим легеневим кровообігом був суттєво нижчим (табл. 3).

Отже, максимально високий рівень ендотеліну-1 у дітей з ВВС і збагаченим легеневим кровообігом сприяє звуженню легеневих судин, внаслідок чого зменшується площа легеневого судинного русла дитячого організму, що обмежує об'єм крові, яка потрапляє в мале коло кровообігу, а значить — відстрочує легеневу гіпертензію і є певним захисним механізмом. Оскільки в групі хворих із ВВС, що супроводжуються анатомічно меншою площею малого кола кровообігу, об'єм крові, що надходить до легень, є невеликим. Тому і рівень ендотеліну-1 у сироватці крові цих дітей у двомісячному віці вірогідно нижчий від рівня ендотеліну-1 у сироватці крові дітей КГ.

Висновки

1. У новонароджених із вродженими вадами серця синтез ендотеліном ендотеліну-1 є нижчим, ніж у здорових дітей, що пов'язано з певною генетично запрограмованою секрецією вазоконстрикторів у ендотеліоцитах.

2. Адаптація новонароджених із вродженими вадами серця до гіпоксії здійснюється за рахунок зниженого утворення ендотеліну-1 ендотелієм судинної стінки, що сприяє вазодилатації судинного русла.

3. У дітей з вродженими вадами серця зі збагаченим легеневим кровообігом високий рівень ендотеліну-1 у двомісячному віці забезпечує вазоконстрикцію легеневих судин, що приводить до зменшення площі ма-

Таблиця 3

Зміна рівня ендотеліну-1 в сироватці крові у дітей з вродженими вадами серця

Досліджувані групи	Концентрація ендотеліну-1, фмоль/мл	
	3–6 днів	1–2 міс
ВВС зі збагаченим легеневим кровообігом	$0,068 \pm 0,002^*$	$1,428 \pm 0,034^*$
ВВС зі збідненим легеневим кровообігом	$0,065 \pm 0,004^*$	$0,194 \pm 0,012^*$
КГ	$0,240 \pm 0,007$	$0,571 \pm 0,013$

Примітка. * — статистична вірогідність порівняно з групою контролю, $P \leq 0,01$.



лого кола кровообігу і, таким чином, відстрочує розвиток легеневої гіпертензії.

4. Знижена концентрація ендотеліну-1 у сироватці крові у двомісячних дітей указує на анатомічно обмежене надходження крові в мале коло і є диференційною ознакою вроджених вад серця зі збідненим легеним кровообігом. Сповільнений синтез ендотеліну-1 у цьому разі теж сприяє пристосуванню дитячого організму до гіпоксії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Корж А. Н. Патогенетические и терапевтические аспекты эндотелиальной дисфункции при хронической сердечной недостаточности // Кровообіг та гомеостаз. — 2003. — № 2. — С. 16-21.
2. Мощич П. С., Шеф Г. Г. Легенева гіпертензія у дітей // Мистецтво лікування. — 2003. — № 3. — С. 12-18.
3. Cai H., Harrison D. O. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress // Circ. Res. — 2000. — Vol. 87. — P. 840-844.
4. Haworth S. Pulmonary hypertension in the young // Heart. — 2002. — N 88. — P. 658-664.

5. International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice Guidelines for Management of Heart Failure in Children / D. Rosenthal, M. R. K. Christant, E. Edens et al. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2004. — Vol. 23, N 12. — P. 1313-1333.

6. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents // Pediatrics. — 2004. — N 114. — P. 555-576.

7. Wernovsky G., Rubenstein S. D. Clinics in perinatology. Cardiovascular disease in the neonate. — W. B. Saunders Company, 2001. — Vol. 28, N 1. — 311 p.

УДК 616.24-002.5-07:616.154.379

О. Г. Андрєєва

ВПЛИВ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ КОНЦЕНТРАЦІЇ ІНСУЛІНУ І С-ПЕПТИДУ В КРОВІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ ДОКЛІНІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ГЛІКЕМІЇ

ОКЗ «Протитуберкульозний диспансер м. Дніпропетровська»

У патогенезі розвитку доклінічних порушень глікемії (ДПГ) у хворих на туберкульоз легень значну роль відіграє дисфункція в системі гормональної регуляції вуглеводного обміну (ВО), зокрема, наявність проявів відносної недостатності функції інсулярного апарату та його нездатності на фоні активації гормональних контрінсулінових факторів, розвитку оксидативного стресу та посилення інсулінорезистентності тканин адекватно забезпечити підтримку глюкозного гомеостазу [1–3]. Даних про вплив застосування різних методів корекції ДПГ на показники, що характеризують функціональний стан інсулярного апарату у хворих на туберкульоз легень із ДПГ, нами не знайдено, а погляди щодо методів корекції ДПГ у хворих на туберкульоз досить суперечливі [4–6].

Метою роботи було вивчення впливу інсулінотерапії на ди-

наміку концентрації інсуліну і С-пептиду, визначену під час проведення стандартного орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ) у хворих на туберкульоз легень із ДПГ.

Матеріали та методи дослідження

Першу групу утворили 27 хворих із ДПГ, порівнюваних за статтю, віком і характером туберкульозного процесу, вони отримували тільки протитуберкульозну терапію. Другу групу утворили 27 хворих на активний туберкульоз легень із ДПГ (вперше виявлені процеси та рецидиви), їм протягом 3 міс у комплексну стандартизовану протитуберкульозну терапію було включено інсулін «Хумодар Р» (ЗАТ «Індар», Україна) за розробленою нами методикою, описаною в [7]. Були діагностовані ДПГ за допомогою ОТТГ з 75 г глюкози, результати яко-

го інтерпретовані за діагностичними критеріями цукрового діабету й інших категорій гіперглікемії, рекомендованими ВООЗ (1999) [8].

У хворих обох груп на початку лікування під час здійснення ОТТГ на 0, 5, 30, 60 та 120-й хвилини тесту методом твердофазового двостороннього ензимного імуноаналізу у сироватці крові визначали концентрацію інсуліну (набір "INSULIN ELISA KIT", DKG Instruments HmbH, Germany) та С-пептиду (набір "C-Peptide ELISA", DKG Instruments HmbH, Germany). Для з'ясування впливу різних видів лікування на особливості стану ланки гормональної регуляції ВО системи інсуліну під час ОТТГ проводилося повторне визначення динаміки вмісту інсуліну і С-пептиду. Термін повторного визначення концентрації гормонів становив 95 днів від початку лікування, у тому числі

