

Рис. 1. Частота різних рівнів ІРФ-1 у дівчат-підлітків з ОМ і ВА при нормопролактинемії

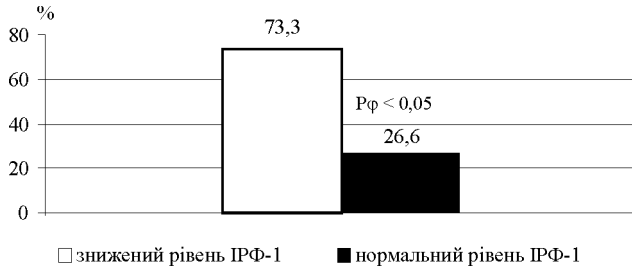


Рис. 2. Частота різних рівнів ІРФ-1 у дівчат-підлітків з ОМ і ВА при гіпоестрогенемії

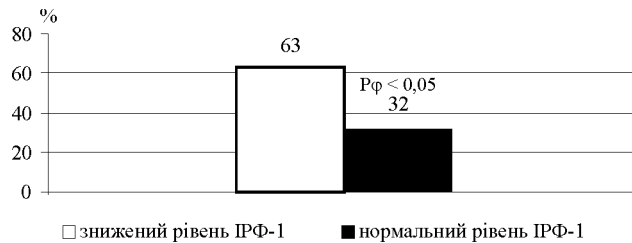


Рис. 3. Частота різних рівнів ІРФ-1 у дівчат-підлітків з ОМ і ВА при нормоінсулінемії

У хворих І групи був вищий рівень E_2 ніж у пацієнток групи ІІ (0,47 і 0,38 нмоль/л відповідно, $P_u < 0,05$).

При різних концентраціях у сироватці крові тестостерону рівні ІРФ-1 не відрізнялися між собою.

При гіперінсулінемії нормальний і знижений ІРФ-1 реєстрували з однаковою частотою, тоді як для хворих з нормальними показниками інсуліну в сироватці крові характернішим був знижений рівень ІРФ-1 (рис. 3).

Отже, більш ніж у половини дівчат-підлітків 14–17 років (64,2 %) з ОМ і ВА рівень ІРФ-1 у сироватці крові знижений. Це характерне для хворих з ОМ і ВА на фоні нормопролактинемії, гіпоестрогенемії, нормоінсулінемії.

Отримані дані свідчать про вагомий внесок ІРФ-1 у патогенез ОМ і ВА у дівчат-підлітків за відсутності гіперпролактинемії і гіперінсулінемії.

Література

1. Daftary S.S. // *Experiment. Biol. and Med.* – 2005. – № 230. – P. 292–306.
2. Erickson G.F., Garzo V.G., Magoffin D.A. // *Human Reproduct.* – 1991. – № 8. – P. 1074–1081.
3. Wood A.M., Lambert A., Hooper M.A.K. et al. // *Ibid.* – 1994. – № 1. – P.19–23.
4. Kapur S., Tamada H., Dey S.K., Andrews G.K. // *Biol. Reprod.* – 1992. – № 2. – P. 208–219.
5. Pons S., Torres-Aleman I. // *J. Neuroendocrin.* – 1993. – № 3. – P. 267–271.

6. Stoika A., Saceda M., Fakhro A. et al. // *J. Cell. Biochem.* – 2000. – № 4. – P. 605–614.

7. Гублер Е.В. *Вычислительные методики анализа и распознавания патологических процессов.* – Л.: Медицина, 1978. – 294 с.

Л.І. Рак

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», Харків

Стан системи ренін-ангіотензин-ІІ-альдостерон при різних формах патології міокарда у дітей і підлітків

The state of renin-angiotensin-II-aldosterone system at different forms of myocardium pathology in children and teen-agers

Summary. Examination of 223 children aged 10–18 with the myocardium pathology of inflammatory and non-inflammatory origin and 104 with congenital heart defects revealed that irrespective of the form of the myocardium pathology, formation of the initial stage of chronic heart failure developed against a background of RAAS activation, the level of its activation depending on the peculiarities of hemodynamic conditions of the heart function.

Key words: chronic heart failure, myocardium pathology, congenital heart defect, children and teen-agers.

Резюме. При обстеженні 223 дітей 10–18 лет с патологией миокарда воспалительного и невоспалительного генеза и 104 — с врожденными пороками сердца установлено, что независимо от формы патологии миокарда, формирование начальной стадии хронической сердечной недостаточности у них происходит на фоне активации РААС, а уровень ее активации определяется особенностями гемодинамических условий функционирования сердца.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, патология миокарда, врожденный порок сердца, дети и подростки.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, патологія міокарда, уроджена вада серця, діти і підлітки.

Одним з тяжких ускладнень будь-якого захворювання серцево-судинної системи є хронічна серцева недостатність (ХСН), яка поступово обмежує життєдіяльність людини та швидко призводить до летального кінця. За даними світової статистики, щорічно помирає 10 % людей із безсимптомною систолічною дисфункцією серця та 50 % хворих із застійною серцевою недостатністю (СН) [1, 2]. Тому саме профілактика розвитку й прогресування ХСН стала першочерговим завданням сучасної кардіології [3].

Процес прогресування ХСН визначається активацією механізмів формування СН, ключовими серед яких є високий рівень активації нейрогуморальних систем, процеси ремоделювання міокарда, оксидативний стрес і апоптоз кардіоміоцитів, тісно пов'язані між собою [4, 5]. При зниженні функціональної спроможності серця спочатку активується симпатoadреналава система (САС), яка стимулює скоротливу здатність міокарда та сприяє збереженню оптимальних гемодинамічних взаємовідносин між центральною та периферичною ланками гемодинаміки. Активація САС, у свою чергу, сприяє підвищенню активності

реніну плазми, а той — ангіотензину-ІІ. Система ренін-ангіотензин-ІІ-альдостерон (РААС) також стає на певний час фактором компенсації. Сьогодні доведено ремодульовальні ефекти нейромедіаторів, які потенціюють процеси формування гіпертрофії кардіоміоцитів та фіброзоутворення. У тканинах міокарда паралельно з розвитком гіпертрофії та фіброзу відбувається активація локальної РААС, підвищується синтез ангіотензиногену і ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), збільшується густина рецепторів до ангіотензину-ІІ. Вважається, що саме активація міокардіальної РААС стимулює формування дилатації порожнин серця й визначає прогресуюче пошкодження міокарда. У свою чергу, тривале підвищення циркулюючого ангіотензину-ІІ та альдостерону асоціюється з розвитком генералізованого периваскулярного фіброзу, як навколо системних, так і коронарних артерій. Таким чином, поступово активація РААС стає потужним тригером прогресування ХСН [6–8].

Сьогодні відомо, що механізми формування та прогресування ХСН не залежать від фонової патології серця, і морфологічні зміни в кардіоміоцитах при ХСН однакові й при коронарогенних, і при некоронарогенних захворюваннях [9, 10]. Проте фактори, що призводять до формування ХСН, різні, їх умовно можна об'єднати в три групи: загибель кардіоміоцитів, перевантаження міокарда об'ємом та перевантаження міокарда тиском, і саме їх вплив визначає швидкість процесів ремоделювання серця та формування фенотипу ХСН.

В останні роки проблема своєчасної діагностики та ефективної корекції хронічної СН посідає пріоритетне місце серед проблем світової кардіології. Проте аналогічні питання в дитячій кардіоревматології не розроблялися, хоч уроджені вади серця, запальні ураження міокарда, хронічні порушення ритму, первинні та вторинні кардіоміопатії (на фоні ендокринопатій, системних хвороб сполучної тканини, міопатій, токсичних станів і хронічних порушень обміну речовин) часто зустрічаються в практиці педіатрів і дитячих кардіоревматологів.

Метою роботи стало вивчення стану системи ренін-ангіотензин-ІІ-альдостерон у дітей з різними формами патології міокарда як основної патогенетичної ланки формування хронічної серцевої недостатності.

Під спостереженням перебували 223 дитини 10–18 років (середній вік $14,86 \pm 0,15$ років) із хронічною патологією міокарда. Серед них 59 — з міокардіофіброзом (МФ) після перенесеного міокардиту, 150 — із синдромом дисплазії сполучної тканини серця (ДСТС), 17 дітей — із синдромом перенапруження міокарда (СПМ). Діагноз ДСТС встановлювали на підставі наявності множинних малих структурних аномалій серця. Синдром перенапруження міокарда діагностовано у дітей, які тривалий час займалися спортом. Також було обстежено 104 дитини з уродженими вадами серця (УВС), яких відповідно до класифікації було розділено на три групи: 35 — з УВС зі збагаченням малого кола кровообігу (дефекти

міжшлуночкової, міжпередсердної перетинки, аномальний дренаж легеневих вен), 24 — зі збідненням малого кола кровообігу (стеноз легеневої артерії, тетрада Фалло, хвороба Ебштейна), 45 дітей — зі збідненням великого кола кровообігу (стеноз та коарктація аорти). Групу контролю склали 67 практично здорових їх однолітків.

Морфофункціональні параметри серця вивчали за допомогою ультразвукового доплерівського дослідження (ЕХО-КГ, Допплер-ЕХО-КГ), яке проводили в М- і В- режимах, а також у режимі постійно-хвильового й кольорового сканування конвексним датчиком частотою 5 МГц на апараті цифрової системи ультразвукової діагностики SA-8000 Live (фірма Medison, Корея) за стандартною методикою, рекомендованою Асоціацією ультразвукової діагностики (США) [11].

Дослідження системи ренін-ангіотензин-ІІ-альдостерон включало вивчення активності реніну плазми, вмісту ангіотензину-ІІ й концентрації альдостерону в периферичній венозній крові за допомогою радіоімунологічного аналізу, який проводили на гамма-лічильнику «Наркотест». Для визначення активності реніну плазми (нг/мл/год) використовували набір «Ангіотензин-І-ренін», ангіотензину-ІІ (пмоль/л) — набір «Ангіотензин-ІІ», а концентрації альдостерону (пг/мл) — набір «Альдостерон» фірми Immunotech (Чехія).

Забір крові проводили натще з ліктьової вени підлітка, при горизонтальному положенні пацієнта, після годинного відпочинку, у скляні охолоджені пробірки. Перед цим туди було налито антикоагулянт ЕДТА- Na_2 (0,15 мл 6 %-го розчину на 10 мл крові). Пробірки з кров'ю розміщували в холоді (на льоду), а потім центрифугували при низькій температурі (від 0 до -4°C) при 3000 обертах на хвилину впродовж 15 хвилин. Плазму зберігали в холодильній камері при $t = -28^\circ\text{C}$. Її розмороження перед виконанням аналізу проводили з урахуванням того, що температура не повинна перевищувати $+4^\circ\text{C}$. Допускалося лише одноразове розморожування зразка.

Статистичне опрацювання отриманих даних проводили на IBM PC/Pentium 4 за допомогою пакета прикладних програм Excell, Statgrafics-5 і SPSS-17. Визначали такі статистичні показники: середнє значення ряду, стандартне квадратичне відхилення, максимальне й мінімальне значення рядів, стандартні показники ексцесу та нахилання рядів. Результати представлено у вигляді середніх значень із похибкою середніх ($M \pm m$). Розбіжності між середніми оцінювали параметричними в разі нормального розподілу показників (критерій t Стьюдента) й непараметричними (Вілкоксона—Манна—Уїтні) методами математичної статистики, між частотою характеристик — за критерієм кутового перетворення Фішера, і вважали вірогідними при значеннях $p < 0,05$. Проводили кореляційний аналіз.

У дітей з патологією міокарда діаметр кореня аорти, розмір правого шлуночка, товщина міжшлуночко-

вої перетинки та маса міокарда лівого шлуночка (ЛШ) вірогідно перевищували контрольні параметри. Розмір ЛШ був вірогідно збільшеним не тільки в діастолу, але й у систолу ($p < 0,01$), що призводило до зниження його насосної функції порівняно з контролем ($p < 0,001$). Дилатація ЛШ не супроводжувалася розвитком його гіпертрофії і навіть у 7,2 % випадків поєднувалася зі стоншенням міокарда. Таким чином, у дітей з МФ, ДСТС і СПМ спостерігалися зміни морфометричних параметрів серця, що свідчило про його ремоделювання. Найбільш вираженими процесами ремоделювання були у дітей, які перенесли запальні захворювання міокарда.

У обстежуваних із УВС у цілому ремоделювання серця визначалося формуванням гіпертрофії міокарда ЛШ ($p < 0,05$) та міжшлуночкової перетинки ($p < 0,01$), збільшенням кінцевого систолічного розміру й об'єму ЛШ, значним зростанням маси міокарда ЛШ ($p < 0,01$) порівняно не тільки з контролем, але й з вищезазначеними варіантами патології міокарда. Проте різні типи УВС визначають особливості порушень внутрісерцевої та загальної гемодинаміки. При УВС зі збідненням великого кола кровообігу у дітей спостерігалася значна перебудова лівих відділів серця (розширення розмірів і збільшення залишкового об'єму крові в систолу, розвиток гіпертрофії міокарда) із збільшенням ударного та хвилинного об'ємів крові. Уроджені вади серця зі збідненням малого кола кровообігу характеризувалися збільшенням розміру правого шлуночка, зниженнями ударного та хвилинного об'ємів крові ЛШ, а при хворобі Фалло — ще й зниженням скоротливої здатності ЛШ. У дітей з УВС зі збагаченням малого кола кровообігу в середньому морфометричні показники не відрізнялися від групи контролю, проте мали низькі ударний та хвилинний об'єми крові.

З урахуванням впливу нейрогуморальної регуляції на процеси ремоделювання проаналізовано стан нейромедіаторів РААС у дітей із різними варіантами патології міокарда (табл.1, 2). Активність реніну

плазми в дітей з ПМ широко варіювала у межах від 0,02 до 3,22 нг/мл/год, тому середні значення не відрізнялися від контролю. Рівень ангіотензину-II плазми був значно підвищеним (див. табл.1).

Таблиця 1

Показники нейрогуморальної регуляції серцевої діяльності в дітей із патологією міокарда, $M \pm m$

Показник	Патологія міокарда, n = 120	Контроль, n = 37
Ренін, нг/мл/год	0,51 ± 0,05	0,48 ± 0,06
Ангіотензин II, пмоль/л	32,96 ± 2,84*	17,16 ± 2,75
Альдостерон, пг/мл	50,73 ± 3,70	42,08 ± 5,70
* $p_u < 0,01$		

При аналізі показників нейрогуморальної регуляції залежно від форми захворювання суттєвих відмінностей між показниками в дітей із МФ, ДСТС та СПМ не виявлено (див. табл. 2). Підвищення рівнів ангіотензину-II постерігалася у всіх хворих, незалежно від варіанту патології міокарда.

Дітям з УВС були властиві суттєвіші зміни в РААС (табл. 3), що, безперечно, пов'язано зі значними змінами системної гемодинаміки. Так, при УВС зі збагаченням малого кола кровообігу відзначено істотне підвищення активності реніну плазми та рівня ангіотензину-II. У дітей зі збідненням великого кола кровообігу були вірогідно високі активність реніну плазми, рівні ангіотензину-II та альдостерону крові. У хворих з УВС зі збідненням малого кола кровообігу підвищення ангіотензину-II було меншим, ніж при іншій патології міокарда, проте значно високими — показники альдостерону.

Встановлено тісні кореляційні зв'язки альдостерону із загальним периферичним опором судин ($r = 0,430$; $p < 0,05$) та масою міокарда ЛШ ($r = 0,820$; $p < 0,04$); ангіотензину-II — з кінцевим систолічним розміром ЛШ ($r = 0,836$; $p < 0,05$) та активністю реніну плазми ($r = 0,442$; $p < 0,05$), які підтверджують взаємозв'язок між морфофункціональними характеристиками серця та показниками нейрогумо-

Таблиця 2

Показники РААС у дітей залежно від патології міокарда, $M \pm m$

Показник	МФ, n = 39	ДСТС, n = 74	Синдром перенапруження міокарда, n = 7	Контроль, n = 37
Ренін, нг/мл/год	0,51 ± 0,11	0,50 ± 0,05	0,51 ± 0,18	0,48 ± 0,06
Ангіотензин-II, моль/л	32,31 ± 3,29***	30,71 ± 3,03**	36,92 ± 18,68*	17,16 ± 2,75
Альдостерон, пг/мл	48,27 ± 5,69	52,68 ± 5,92	46,63 ± 8,33	42,08 ± 5,70
Порівняно з контролем: * $p_u < 0,05$; ** $p_u < 0,005$; *** $p_u < 0,001$				

Таблиця 3

Показники РААС у дітей з вродженими вадами серця, $M \pm m$

Показник	ВВС			Контроль, n = 37
	зі збагаченням малого кола кровообігу, n = 12	зі збідненням малого кола кровообігу, n = 7	зі збідненням великого кола кровообігу, n = 23	
Ренін, нг/мл/год	0,64 ± 0,18*	0,48 ± 0,21	0,56 ± 0,11*	0,48 ± 0,06
Ангіотензин-II, моль/л	34,65 ± 6,17**	22,90 ± 6,47**	33,44 ± 5,69**	17,16 ± 2,75
Альдостерон, пг/мл	45,00 ± 11,62	72,74 ± 14,17*	56,77 ± 9,05**	42,08 ± 5,70
Порівняно з контролем: * $p_u < 0,05$; ** $p_u < 0,01$; *** $p_u < 0,001$				

ральної регуляції.

Таким чином, у дітей з патологією міокарда різного генезу відбуваються процеси ремоделювання серця на фоні активації РААС. Тобто формування початкових стадій ХСН у них відбувається на фоні активації ренін-ангіотензин-ІІ-альдостеронової системи, а рівень її активації визначається особливостями гемодинамічних умов функціонування серця.

Література

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. // *Сердеч. недостат.* – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 57–581.
2. Гуревич М.А. *Хроническая сердечная недостаточность: рук-во для врачей [Текст] / М.А.Гуревич.* – М.: *Практ. мед.* – 2008. – 414 с.
3. Воронков Л.Г. // *Укр. кардіол. журн.* – 2004. – № 4. – С. 9–13.
4. Добрин Б.Ю., Белая И.Е. // *Там же* – 2005. – № 6. – С. 143–150.
5. Jwai L., Shimoike H., Kinoshita M. // *Circulat.* – 1995. – Vol. 92. – P. 2690–2696.
6. Ушкварок Л.Б., Гаргин В.В., Ченчик Т.А. // *Укр. кардіол. журн.: матеріали Міжнар. форуму «Кардіологія вчора, сьогодні, завтра».* – К., 2006. – С. 210–213.
7. Johnston C. // *Hypertens.* – 1994. – Vol. 23. – P. 258–268.
8. Кузнецов Г.Э. // *Кардиол.* – 2003. – № 12. – С. 19–22.
9. Гаєриш А.С. // *Укр. кардіол. журн.: матеріали Міжнар. форуму «Кардіологія вчора, сьогодні, завтра».* – К., 2006. – С. 39–43.
10. Червонописька О.М. // *Укр. кардіол. журн.* – 2004. – № 2. – С. 53–57.
11. Белозеров Ю.М., Болбинов В.В. *Ультразвуковая семиотика и диагностика в кардиологии детского возраста* – М.: МЕДпресс, 2001. – 176 с.

Г.О. Романенко, В.Ю. Кундін

*Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, Київ*

Реносцинтиграфічні дослідження міхурово-сечовідних рефлюксів у дітей із різною патологією нирок та сечовивідних шляхів

Renoscintigraphy investigation of cystoureteral reflux in children with various kidney and urinary tract pathologies

Summary. The authors present the findings of dynamic renoscintigraphy (DRS) and indirect radionuclide renoscintigraphy (IRRS) revealing cystoureteral reflux (CUR) in 59 children using RP of different mechanisms of elimination. According to the research, IRRS is a rather sensitive method revealing CUR. The use of combination of standard DRS with IRRS yields more significant and accurate findings for diagnosis of CUR. DRS with ^{99m}Tc-EC (MAG3) in the majority of cases can be used instead of x-ray urography revealing CUR in children of all ages at dynamic observation of the disease course and at chronic infections of the urinary tract.

Key words: children, cystoureteral reflux, kidneys, ureters, urinary bladder, dynamic renoscintigraphy, indirect radionuclide cystography, nephrotropic radiopharmaceuticals.

Резюме. Представлены результаты динамической реносцинтиграфии (ДРСГ) и непрямой радионуклидной цистографии (НРЦГ) в выявлении пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) у 59 детей с РФП разного механизма элиминации. По результатам исследований, НРЦГ является достаточно чувствительным методом при выявлении ПМР, а применение сочетания стандартной ДРСГ с НРЦГ дает более достоверные и точные данные в диагностике ПМР. ДРСГ с ^{99m}Tc-EC (MAG3) в боль-

шинстве случаев может заменить рентгеноурологическое исследование для выявления ПМР у детей всех возрастных групп, в динамическом наблюдении за протеканием патологического процесса и при хронических инфекциях мочевыводительных путей.

Ключевые слова: дети, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, почки, мочеточники, мочевого пузыря, динамическая реносцинтиграфия, непрямая радионуклидная цистография, нефротропные радиофармпрепараты.

Ключові слова: діти, міхурово-сечовідний рефлюкс, нирки, сечоводи, сечовий міхур, динамічна реносцинтиграфія, непрямая радіонуклідна цистографія, нефротропні радіофармапрепарати.

Останні роки урологи та дитячі хірурги уважніше підходять до визначення і лікування міхурово-сечовідного рефлюксу (МСР). За даними літератури, поширеність МСР серед дітей і підлітків складає лише 1 %, але з інфекціями сечових шляхів він пов'язаний у 18–50 % випадків [1–3]. Його визнали головною причиною розвитку пієлонефритів, хронічної ниркової недостатності та деякої іншої патології сечовидільної системи [2]. Для встановлення повного діагнозу, особливо визначення ступеня МСР, відповідно до класифікації, вибору оптимального лікування, а також для динамічного моніторингу традиційно виконують ендоскопію, ультразвукове, рентгенологічне і рідше — радіонуклідне дослідження [3, 4].

Як і багато років тому, найбільш розповсюдженим методом діагностики і контролю за перебігом МСР і досі залишається рентгенологічний метод. Перевагою його є отримання інформації про детальну будову сечового міхура та стан уретри як основи для класифікації МСР відповідно до прийнятих стандартів [4]. Однак крім переваг, існують і доволі загрозові недоліки. Не враховується істотне променеве навантаження на органи малого таза через неможливість екранувати зону гонад, складнощі в проведенні дослідження та загроза вторинної інфекції, що ускладнює інтерпретацію клінічної картини захворювання. Крім того, рентгенологічний метод не може гарантувати, що буде неодмінний збіг появи МСР з моментами виконання знімків. До діагностичного комплексу включають і проведення ультразвукових досліджень з метою визначення ступеня розширення чашково-мискової системи, розмірів нирок, товщини їхньої паренхіми, варіантів деформацій, наявності уроджених аномалій [4]. Але, на жаль, цей метод дослідження також є анатомо-топографічним і надає лише опосередковані ознаки наявності МСР у хворого.

Останнім часом дитячі урологи та нефрологи почали досить часто призначати проведення радіонуклідних методів дослідження, наприклад радіонуклідної цистографії (прямої або непрямой) чи динамічної реносцинтиграфії (ДРСГ) [1]. До переваг радіонуклідного методу відносять неінвазивність і низьку травматичність (РФП у сечовий міхур надходить фізіологічним шляхом) та можливість отримати інформацію про функціональний і морфологічний стан нирок [5].

Класично радіонуклідну цистографію проводять у два етапи. Спочатку виконують стандартну ДРСГ з