

Л.Ф. Богмат, Л.І. Рак, Т.С. Введенська,
Д.А. Кашкалда, В.І. Молева, С.Х. Череватова

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

Нейрогуморальна регуляція ендотеліальної функції у підлітків із патологією міокарда

Neurohumoral regulation of endothelial function in adolescents with myocardial pathology

Summary. The purpose of the work was to investigate the influence of the systems of neurohumoral regulation and immune inflammation activation on the function of vascular endothelium in children with myocardial pathology. The study involved 63 teenagers with the history of myocarditis and syndrome of heart connective tissue dyspepsia. The endothelial function was assessed using the test with reactive hyperemia and nitroglycerin. Circadian excretion of catecholamines with urine, activity of plasma renin, angiotensin-II, blood levels of aldosterone, endothelin-1, prostacyclin, thromboxane, interleukin-1 β , -6, TNF- α were investigated. It was established that increase of the artery diameter in the test with reactive hyperemia was on an average 8.72 %, which was significantly lower than in healthy children ($p < 0.05$). In 57.14 % children with myocardium pathology, endothelium-dependent vasodilatation was insufficient. Endothelial dysfunction was observed against a background of low levels of catecholamine excretion in the urine and aldosterone amount in the blood, increased endothelin-1 plasma level and blood II-6.

Key words: endothelial function, neurohumoral regulation, adolescents, myocardium pathology.

Резюме. Цель исследования — изучение влияния систем нейрогуморальной регуляции и иммунновоспалительной активности на функцию сосудистого эндотелия у детей с патологией миокарда. Обследованы 63 подростка с перенесенным миокардитом и синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. Эндотелиальная функция оценивалась на основании пробы с реактивной гиперемией и с нитроглицерином. Изучались суточная экскреция катехоламинов с мочой, активность ренина плазмы, уровни ангиотензина-II, альдостерона, эндотелина-1, простациклина, тромбоксана, интерлейкинов-1 β , -6, ФНО- α в крови. Установлено, что у подростков с патологией миокарда увеличение диаметра артерии в пробе с реактивной гиперемией составляло в среднем 8,72 %, достоверно ниже, чем у здоровых детей ($p < 0,05$). У 57,14 % детей с патологией миокарда отмечена недостаточная эндотелийзависимая вазодилатация. Эндотелиальная дисфункция наблюдалась на фоне низких уровней экскреции катехоламинов в моче и содержания альдостерона в крови, повышения уровней эндотелина-1 плазмы и ИЛ-6 в крови.

Ключевые слова: эндотелиальная функция, нейрогуморальная регуляция, подростки, патология миокарда.

Ключові слова: ендотеліальна функція, нейрогуморальна регуляція, підлітки, патологія міокарда.

У патогенезі хронічної серцевої недостатності (ХСН) головними ланками є нейрогуморальна та імунзапальна активація. Вже на ранніх етапах дисфункції міокарда, ще за відсутності клінічних проявів, активуються нейрогуморальні системи регуляції: симпато-адреналова (САС), ренін-ангіотензин-альдостеронова (РААС), а також ендотелінів, прозапальних цитокінів, що забезпечує виражені вазоконстрикторні ефекти, які не врівноважуються контролюючими вазодилаторними системами [1, 2]. Головними маркерами ендотеліальної функції є ендотелін-1 і оксид азоту, співвідношення яких забезпечує оптимальний тонус судин і адекватний судинний кровотік. Значну роль відіграють і фактори імунзапальної активації, рівень яких корелює з функціональним класом і тяжкістю хворих на ХСН [3, 4]. Зважаючи на важливість судинного компо-

нента в забезпеченні функціонування серцево-судинної системи в цілому, нашою метою стало вивчення впливу систем нейрогуморальної регуляції та імунзапальної активації на функцію судинного ендотелію в дітей з патологією міокарда.

Обстежено 63 дитини 10–18 років (середній вік 14,86 \pm 0,15 років) із патологією міокарда (ПМ), серед яких у 26 діагностовано міокардіофіброз (МФ) після перенесеного міокардиту, у 37 дітей із множинними малими структурними аномаліями серця — синдром дисплазії сполучної тканини серця (ДСТС). Групу контролю склали 23 практично здорових однолітки.

Ультразвукове дослідження серця проводили в М- та В-режимах за допомогою конвексного датчика частотою 5 МГц на апараті SA-8000 Live (Medison, Корея) за стандартною методикою. Визначали морфометричні параметри серця, оцінювали кінцеві систолічний і діастолічний об'єми (КДО) лівого шлуночка, приведені до площі поверхні тіла (ІКДО); ударний об'єм (УО) та хвилинний об'єм серця (ХО), фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ). Розраховували масу міокарда ЛШ (ММЛШ) та її індекс (ІММЛШ) [5].

Ультразвукове сканування плечової артерії проводили за допомогою лінійного датчика (частотою 9 МГц) на правій руці, на 2–10 см вище ліктьового згину [6, 7]. Визначали максимальну систолічну (V_s , см/с) та кінцеву діастолічну (V_d , см/с) швидкості кровотоку, діаметр артерії (см). Розраховували індекс резистентності (R_i) та систоло-діастолічне співвідношення (Ratio) за формулами

$$R_i = (V_s - V_d) / V_s; \text{ Ratio} = V_d / V_s.$$

Функціональну здатність ендотелію оцінювали за пробою з реактивною гіперемією та з нітроглицерином [6–8]. Після показників у спокої вимірювали значення таких же показників після оклюзії плечової артерії манжетом тонометра упродовж двох хвилин на 50 мм рт. ст. вище за систолічний артеріальний тиск. Ендотелійнезалежну реактивність плечової артерії визначали за пробою з нітроглицерином. Досліджуваний приймав 0,25 мг препарату під язик, через дві й п'ять хвилин вимірювали судинні показники.

Стан САС оцінювали за вмістом у добовій сечі катехоламінів (адреналіну, норадреналіну, дофаміну) та їх попередника диоксифенілаланіну (ДОФА) за методом Е.Ш. Матліної із співавт. (1965). Дослідження РААС передбачало вивчення активності ренину плазми, ангіотензину-II і концентрації альдостерону в крові за допомогою радіоімунологічного аналізу, який проводили на гамма-лічильнику «Наркотест». Використовували набори «Ангіотензин-I-ренін», «Ангіотензин-II», «Альдостерон» фірми Immunotech.

Імуноферментним методом визначали вміст ендотеліну-1, простацикліну, тромбоксану у плазмі крові з використанням наборів Endotelin-1 (Biomedica Medizinprodukte GmbH, Austria), 6-keto-PGF_{1 α} , TXB₂ (DRG, USA), а також інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), ФНП- α у сироватці крові за допомогою тест-системи «Вектор-Бест» (Росія). Використовували імуноферментний аналізатор Humagreader фірми Human.

Статистичний аналіз виконували за допомогою параметричних, при нормальному розподілі показників (t-критерій Стьюдента), і непараметричних (Фішера, Вілкоксона-Манна-Уїтні) методів математичної статистики за допомогою пакета прикладних програм Excel, SPSS-17 і Statgraphics-5. Проводили кореляційний аналіз (Спірмена).

Розмір діаметра плечової артерії у підлітків з ПМ варіював у межах 0,24–0,53 см, і в середньому не відрізнявся від даних здорових дітей (табл. 1). Швидкісні характе-

ристики кровообігу в цій артерії в цілому також не відрізнялися від контрольних, проте індекс резистентності R_i та показник $Ratio$ у дітей з ПМ були вірогідно нижчими, ніж у групі контролю ($p_u < 0,05$).

Після проби з реактивною гіперемією, яка характеризує ендотелійзалежну вазодилатацію, у здорових дітей діаметр артерії вірогідно перевищував такий при ПМ. Показники кровотоку в систолу й діастолу та їх коефіцієнти R_i й $Ratio$ в порівнюваних групах не відрізнялися. Збільшення діаметра артерії у дітей з ПМ в середньому на 8,72% свідчило про знижену ендотелійзалежну вазодилатацію порівняно зі здоровими однолітками, у яких приріст діаметра артерії склав 14,44% ($p_u < 0,05$).

Після прийому нітрогліцерину, як у дітей з ПМ, так і в здорових, діаметр судини значно збільшувався (див. табл. 1). Показники систолічної та діастолічної швидкості пульсової хвилі та їх співвідношення в групах не відрізнялися, а індуковане нітрогліцеринном розширення діаметра артерії зросло ще на 6,0% відносно рівня показника ендотелійзалежної вазодилатації. Через 5 хвилин відбувалося подальше розширення артерії без змін інших показників судинного кровотоку, але при ПМ приріст діаметра ендотелійнезалежної вазодилатації був вірогідно нижчим, ніж у здорових дітей. Частота серцевих скорочень (ЧСС) у пацієнтів на фоні прийому нітрогліцерину збільшувалася в середньому на 26,5%, незалежно від групи контролю.

У 27 (42,86 ± 6,23%) хворих відмічено адекватну судинну реакцію проби з реактивною гіперемією, при якій діаметр артерії зостав на 10,0–30,0%, що в середньому склало 10,45%. У 57,14 ± 6,23% дітей з ПМ приріст діаметра артерії був недостатнім (нижче 10,0%), що свідчило про незадовільну ендотелійзалежну вазодилатацію. У 19 з них (30,16 ± 5,78%) виявлено парадоксальну реакцію судин, яка характеризувалася зменшенням діаметра плечової артерії на 5,0–15,0% або відсутністю його приросту. У 26,98 ± 5,59% випадків такий приріст склав лише 2,0–9,0%.

При ендотелійнезалежній дилатації спостерігалось збільшення діаметра плечової артерії в середньому на 15,46 ± 2,37% на другій хвилині дослідження та на 23,50 ± 2,24% — на п'ятій хвилині у хворих з ПМ, що перевищувало в 1,7 разу значення проби з реактивною гіперемією (див. табл. 1). Це свідчить про істотний функціональний резерв дитячих судин. У групі контролю також мало місце перевищення в середньому в 1,4 разу величини приросту діаметра на фоні нітрогліцерину над ендотелійзалежною вазодилатацією. Відомо, що перевищення ендотелійнезалежної вазодилатації над ендотелійзалежною більш ніж на 10,0% вказує на наявність ендотеліальної дисфункції [7, 8]. Максимальний приріст діаметра (на 33,0–45,0%) спостерігався у 8 хворих (15,38 ± 10,75%), причому в 3 з них відмічалася адекватна дилатація в пробі з реактивною гіперемією. Отже, порівняння реакцій у спонтанній та індукованій судинній дилатації дозволило констатувати ендотеліальну дисфункцію у цього контингенту пацієнтів.

Серед хворих було сім дітей віком 10–12 років. Незважаючи на менший діаметр плечової артерії (0,33 ± 0,01 см, $p < 0,01$), швидкісні показники периферичного кровотоку й еластичності судин в них, а також результати проби з реактивною гіперемією не відрізнялися від таких у старших підлітків.

Діаметр плечової артерії в дівчин був вірогідно меншим, ніж у хлопців (0,33 ± 0,01 см проти 0,37 ± 0,01 см, $p < 0,005$), хоча швидкість систолічного й діастолічного кровотоку не змінювалася залежно від статі обстежуваних. Проте ендотелійзалежна вазодилатація в них була дещо більш виражена: приріст діаметра склав 11,66 ± 2,57% проти 6,27 ± 3,28% у хлопчиків, $p < 0,08$.

Рівні показники ендотеліальної функції суттєво не залежали від форми ПМ. У дітей з МФ показник ендотелійзалежної вазодилатації в середньому відповідав нормальним значенням (11,06 ± 2,43%), при ДСТС був вірогідно нижче даних контролю (9,38 ± 2,97%, $p_u < 0,05$), проте істотно не відрізнявся від такого в дітей з МФ.

Недостатня ендотелійзалежна вазодилатація спостерігалась у 8 (61,54 ± 14,04%) дітей зі зниженою ФВЛШ та у 28 (57,14 ± 7,07%) — з ФВЛШ вище 55,0%. Це вказує на те, що не завжди систолічна дисфункція міокарда супроводжується ендотеліальною дисфункцією судин. При цьому наявність недостатньої ендотелійзалежної вазодилатації у дітей зі збереженою ФВЛШ, очевидно, є фактором дезадаптації судинного компонента гемодинаміки, що в подальшому сприятиме зниженню функціональної здатності серцево-судинної системи.

Проаналізовано стан показників САС, РААС і ендотеліальних факторів залежно від рівня ендотелійзалежної ва-

Таблиця 1
Характеристика показників
функції судинного ендотелію в дітей
із патологією міокарда, $M \pm t$

Показник	Патологія міокарда (n = 63)	Контроль (n = 23)
Діаметр, см	0,37 ± 0,008	0,37 ± 0,01
Vs, см/с	30,06 ± 1,55	30,25 ± 2,67
Vd, см/с	11,61 ± 0,85	9,97 ± 1,08
Ri	0,63 ± 0,01*	0,68 ± 0,02
Ratio	2,92 ± 0,11*	3,24 ± 0,18
Після оклюзії		
Діаметр, см	0,39 ± 0,008*	0,42 ± 0,01
Vs, см/с	31,02 ± 1,98	33,37 ± 4,23
Vd, см/с	10,28 ± 0,64	14,21 ± 3,11
Ri	0,65 ± 0,01	0,65 ± 0,01
Ratio	3,16 ± 0,14	2,92 ± 0,12
Приріст діаметра артерії, %	8,72 ± 1,82*	14,44 ± 2,59
Після прийому нітрогліцерину		
Діаметр, см	0,44 ± 0,01	0,45 ± 0,02
Vs, см/с	27,43 ± 2,43	29,45 ± 2,92
Vd, см/с	10,91 ± 1,13	10,35 ± 1,04
Ri	0,60 ± 0,01	0,63 ± 0,02
Ratio	2,66 ± 0,12	2,95 ± 0,27
Приріст діаметра артерії, %	15,46 ± 2,37	20,80 ± 4,29
Через 5 хвилин		
Діаметр, см	0,47 ± 0,01	0,48 ± 0,01
Vs, см/с	27,76 ± 2,70	31,80 ± 2,86
Vd, см/с	12,17 ± 1,19	12,25 ± 1,21
Ri	0,57 ± 0,01	0,61 ± 0,03
Ratio	2,35 ± 0,10	2,74 ± 0,21
Приріст діаметра артерії, %	23,50 ± 2,24**	30,79 ± 5,63
ЧСС, уд/хв	85,96 ± 2,96	83,56 ± 3,21

* $p_u < 0,05$;

** $p_u < 0,01$

зодилатації (табл. 2). У дітей з ендотеліальною дисфункцією відмічалась вірогідно менша екскреція катехоламінів із сечею ($p_u < 0,05$) та нижчий рівень альдостерону крові ($p_u < 0,05$), а також вищі показники ендотеліну-1 плазми ($p_u = 0,06$), ніж у дітей з нормальною судинною реактивністю. Рівні простагліцину й тромбоксану не відрізнялися залежно від функції судинного ендотелію. Серед показників імунозапальної активації (табл. 3) саме підвищений рівень ІЛ-6 характеризував хворих із ендотеліальною дисфункцією ($p_\phi < 0,01$). Це дає підставу вважати, що ІЛ-6 має прогностичне значення не тільки для прогресування систолічної дисфункції міокарда [5], але й формування ендотеліальної дисфункції в дітей із ПМ.

Виявлено тісний кореляційний зв'язок між показниками судинної реактивності та морфофункціональними характеристиками серця. Діаметр плечової артерії в стані спокою залежав не тільки від віку й статі пацієнта, але й від розміру та об'єму ЛШ ($r = 0,486, p < 0,001$; $r = 0,465, p < 0,002$ відповідно), ІКДО ($r = 0,439, p < 0,001$), УО серця ($r = 0,357, p < 0,005$), ММЛШ ($r = 0,334, p < 0,01$). Приріст діаметра артерії також корелював з ІКДО ($r = 0,312, p < 0,01$), підтверджуючи зв'язок формування ендотеліальної дисфункції з процесом ремоделювання ЛШ. Підвищення індексу резистентності ендотелію R_i супроводжувалося зниженням ХО ($r = -0,387, p < 0,005$) і тому може вважа-

тися фактором зниження функціональної здатності серця. Індукований нітрогліцеринном приріст діаметра артерії також корелює зі змінами УО ($r = 0,670, p < 0,02$), ХО ($r = 0,702, p < 0,02$) та діастолічного артеріального тиску ($r = 0,601, p < 0,05$), що відбиває вплив екзогенного оксиду азоту на показники загальної гемодинаміки. При цьому встановлено, що швидкісні показники судинного кровотоку прямо залежать від рівнів катехоламінів: V_s корелювала з рівнем екскреції адреналіну ($r = 0,594; p < 0,005$) й норадреналіну ($r = 0,471; p < 0,02$); V_d — з рівнем адреналіну ($r = 0,425; p < 0,03$), як і показник систоло-діастолічного співвідношення Ratio — з рівнем екскреції норадреналіну ($r = 0,385, p < 0,05$). Діаметр артерії залежав від рівня ангіотензину-II крові ($r = -0,416; p < 0,05$), відбиваючи основний вазоконстрикторний ефект цього нейрогормону. Рівень альдостерону крові корелював з V_s ($r = -0,442; p < 0,03$).

Таким чином, у значної частини дітей з патологією міокарда розвивається ендотеліальна дисфункція, яка сприяє зниженню компенсаторних можливостей судинної системи в цілому та поглибленню серцево-судинних порушень.

У $57,14 \pm 6,23\%$ дітей з патологією міокарда на фоні запальних захворювань і дисплазії сполучної тканини серця спостерігається дисфункція судинного ендотелію, що супроводжується низькими рівнями екскреції катехоламінів у сечі та вмісту альдостерону в крові, підвищенням рівнів ендотеліну-1 плазми та ІЛ-6 у крові.

Таблиця 2

Показники нейрогуморальної регуляції у підлітків з патологією міокарда залежно від стану ендотеліальної функції, $M \pm t$

Показник	з реактивною гіперемією, %	
	n = 22	n = 24
Адреналін, нмоль/добу	20,95 ± 1,78*	31,27 ± 2,17
Норадреналін, нмоль/добу	95,71 ± 7,88*	122,44 ± 11,33
Дофамін, нмоль/добу	531,84 ± 49,22	558,54 ± 57,23
ДОФА, нмоль/добу	280,62 ± 36,84	324,80 ± 41,95
Ренін, нг/мл/год	0,40 ± 0,11	0,46 ± 0,09
Ангіотензин II, пмоль/л	32,40 ± 4,81	28,84 ± 5,26
Альдостерон, пг/мл	50,62 ± 8,18*	72,57 ± 10,62
Ендотелін-1, фмоль/мл	0,62 ± 0,05**	0,47 ± 0,009
Простагліцин, пг/мл	36,25 ± 2,49	38,58 ± 2,52
Тромбоксан, пг/мл	59,84 ± 6,93	58,85 ± 0,65

* $p_u < 0,05$

** $p_u = 0,06$

Таблиця 3

Показники факторів імунозапальної активації у підлітків із патологією міокарда залежно від стану ендотеліальної функції, $M \pm t$

Показник	Приріст діаметра артерії в пробі з реактивною гіперемією, %	
	менше 10%, n = 22	більше 10%, n = 24
ІЛ-1β, пг/мл	10,04 ± 2,81	14,15 ± 4,28
ІЛ-6, пг/мл	6,12 ± 1,28*	5,82 ± 0,73
ФНП-α, пг/мл	15,69 ± 1,89	17,49 ± 2,91

* $p_\phi < 0,01$

Література

1. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность: руководство для врачей. — М.: Практ. мед., 2008. — 414 с.
2. Добрин Б.Ю., Белая И.Е. // Укр. кардіол. журн. — 2005. — № 6. — С. 143–150.
3. Волков В.И., Серик С.А. // Матер. Міжнар. форуму «Кардіологія вчора, сьогодні, завтра». — К., 2006. — С. 24–29.
4. Шматкова Ю.В. и др. // Педиатр. — 2008. — Т. 87, № 2. — С. 6–10.
5. Рак Л.І. // Совр. педиатр. — 2010. — № 2. — С. 194–197.
6. Воронков Л.Г., Шкурат И.А. // Кровообіг та гемостаз. — 2003. — № 1. — С. 93–97.
7. Гончаренко Н.І. // Перинатол. и педиатр. — 2006. — № 1(25). — С. 53–55.
8. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111–1115.

О. А. Будрейко

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

Особливості продукції кортизолу при цукровому діабеті 1 типу у дітей та підлітків за даними радіонуклідного дослідження

The peculiarities of cortisone production in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents according to radionuclide findings

Summary. The character of cortisone production was investigated in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Cortisone production was detained three times a day using radio-immune technique with standard commercially available kits «НОРІОХ» (Belarus) in 192 children and adolescents aged 3–18 with DM. It was established that cortisone level in children and adolescents with type 1 DM exceeded the reference values irrespec-