

РОЛЬ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ УРОДЖЕНИХ ВАДАХ СЕРЦЯ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

І.Ю. Авраменко,

*Інститут спадкової патології АМН України,
вул. Лисенка, 31-а, м. Львів, 79008, Україна*

Стаття присвячена проблемі раннього виявлення дисфункції ендотелію (ДЕ) за допомогою визначення рівня нітританіона (NO_2^-) і ендотеліну-1 (ЕТ-1) в сироватці крові дітей з уродженими вадами серця (УВС). Встановлено, що для новонароджених з УВС, незалежно від стану легеневого кровообігу, характерними є підвищена концентрація NO_2^- і знижений рівень ЕТ-1. ДЕ при УВС виникає ще до прогресування легеневої гіпертензії (ЛГ) і появи гістологічних ознак гладком'язової дисфункції. Її маркери – оксид азоту і ендотелін-1 – мають діагностичне значення при УВС, що супроводжуються збагаченим легневим кровообігом. певні концентрації NO_2^- і ЕТ-1 в сироватці крові новонароджених можуть бути диференціальною ознакою вторинної ЛГ при УВС. Динамічні зміни рівня NO_2^- при УВС, що супроводжуються збагаченим легневим кровообігом, дозволяють формувати групи ризику швидкого прогресування ЛГ і оптимізувати терміни хірургічного лікування.

ВСТУП

За поширеністю уроджені вади серця (УВС) становлять 25% від усіх уроджених аномалій розвитку і посідають друге місце після уроджених вад органів нервоно – м'язової системи. Щорічно спостерігається позитивна динаміка при аналізі зареєстрованих УВС взагалі (+ 0,2 %) і, особливо, зареєстрованих вперше (5,3 %) [1]. Варто зазначити, що за останні роки зросла питома вага дуже тяжких комбінованих та поєднаних УВС. Ця проблема набуває соціального значення, адже аномалії серця і судин ведуть до ранньої інвалідизації хворих, і за відсутності своєчасної кардіохірургічної допомоги до 90 % українських дітей з УВС гине на першому році життя від недостатності кровообігу (НК) та розвитку легеневої гіпертензії (ЛГ) [2]. Оскільки дисфункція ендотелію (ДЕ) виникає ще до наростання ЛГ і появи гістологічних змін у гладких м'язах, то визначення біологічних маркерів ДЕ сприятиме ранній діагностиці ЛГ, що в результаті дасть можливість формувати групи ризику раннього прогресування гіпертензії малого кола кровообігу і проводити патогенетично обґрунтовану оптимальну медикаментозну підтримуючу терапію НК [3]. Отже, проблемою, яка потребує якомога швидшого вирішення, є визначення маркерів функціональної активності ендотелію, а саме: оксиду азоту (NO) і ендотеліну-1 (ЕТ-1), у дітей з УВС.

Метою даної роботи було розроблення критеріїв ранньої діагностики ЛГ та клініко – патогенетичне обґрунтування схеми її підтримуючої терапії на основі дослідження маркерів ДЕ при УВС у дітей раннього віку.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Спостерігали 95 дітей з УВС, з них 56 (58,9%) дівчаток і 39 (41,1%) хлопчиків. УВС дітям вперше 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 виключення супутньої патології чи уроджених вад розвитку інших органів та систем всім дітям було проведено загальноприйняте клініко – лабораторне дослідження. Для встановлення можливої хромосомної патології, яка часто супроводжує УВС, здійснювалося цитогенетичне обстеження на базі Інституту спадкової патології АМН України.

Залежно від стану легеневого кровообігу обстежувані пацієнти були поділені на дві підгрупи. Першу склали 64 (67,4%) дитини, УВС яких характеризувалися збагаченим легеневим кровообігом, до другої ввійшов 31 (32,6%) пацієнт з УВС зі збідненим легеневим кровообігом. У сироватці крові немовлят визначали концентрацію метаболіту нітрит-аніона (NO_2^-) спектрофотометричним методом [4] та ЕТ-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 ЛГ, яка зникає протягом першого місяця життя і пов'язана з поступовим падінням опору в судинах малого кола кровообігу внаслідок початку газообміну, забори крові і визначення NO_2^- та ЕТ-1 проводили двічі: у віці 3 – 6 днів та 1 – 2 місяці. Контрольну групу (КГ) склали 35 соматично здорових дітей. Матері всіх обстежених дітей дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

Всі результати були статистично опрацьовані за допомогою оригінальної комп'ютерної програми Microsoft Excel. Для обчислення ймовірності результатів користувалися таблицею Ст'юдента – Фішера. Результати оцінювались як достовірні при $P \leq 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження виявлено, що у всіх новонароджених з УВС вміст ЕТ-1 в сироватці крові був нижчим, ніж у здорових дітей, і становив ($0,068 \pm 0,002$) фмоль/мл проти ($0,24 \pm 0,007$) фмоль/мл ($P < 0,01$). В той час як рівень NO_2^- в сироватці крові становив $1,7266 \pm 0,06305$, що втричі перевищувало показники КГ, де концентрація нітрит-аніона була ($0,5229 \pm 0,0404$) мкмоль/л ($P < 0,01$). Динаміка вмісту маркерів ДЕ у дітей з УВС відображена у таблиці 1.

Таблиця 1 – Динаміка вмісту маркерів дисфункції ендотелію у дітей з уродженими вадами серця

Маркери дисфункції ендотелію	Групи обстежених				
	Діти з З6УВС			Діти з БУВС	Здорові діти
	Всього (n = 64)	Терапія капотеном (n = 32)	Терапія лозартаном (n = 32)	Всього (n = 31)	Всього (n = 35)
NO новонароджені	$1,75 \pm 0,058^*$ мкмоль/мл			$1,703 \pm 0,07^*$ мкмоль/л	$0,523 \pm 0,04$ мкмоль/л
NO немовлята	$1,747 \pm 0,06^1$ мкмоль/мл	$1,822 \pm 0,08^1$ мкмоль/мл	$1,672 \pm 0,08^1$ мкмоль/мл	$0,53 \pm 0,04^{*1}$ мкмоль/л	$1,631 \pm 0,064$ мкмоль/л
ЕТ-1 новонароджені	$0,07 \pm 0,002^*$ фмоль/мл			$0,07 \pm 0,004^*$ фмоль/мл	$0,24 \pm 0,007$ фмоль/мл
ЕТ-1 немовлята	$1,428 \pm 0,03^*$ фмоль/мл	$1,43 \pm 0,05^{*1}$ фмоль/мл	$1,43 \pm 0,05^{*1}$ фмоль/мл	$0,19 \pm 0,01^{*1}$ фмоль/мл	$0,571 \pm 0,013$ фмоль/мл
Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з групою здорових дітей ($P < 0,001$); 1 – різниця вірогідна в порівнянні між досліджуваними групами пацієнтів ($P < 0,001$)					

Достовірних кореляційних зв'язків між рівнем досліджуваних маркерів ДЕ в сироватці крові новонароджених та статевої ознаки, тяжкості стану, типу УВС чи наявності синдрому Дауна виявлено не

було. Відсутність різниці концентрацій ET-1 і NO_2^- у новонароджених з УВС обох підгруп свідчить про те, що регуляція синтезу названих речовин ендотеліоцитами залежить від навантаження тиском, яке припадає на мале коло кровообігу [5]. Адже після народження, з появою зовнішнього дихання, діти з УВС починають жити у стані гіпоксії, а знижений рівень ET-1 та підвищений NO_2^- сприяють дилатації судин, збільшенню скоротливості міокарда і прискоренню частоти серцевих скорочень. Це дозволяє адаптуватися дитячому організму до зниженого газообміну в легенях і відповідно до гіпоксичного стану [6].

У зв'язку з НК немовлята з УВС, що супроводжувалися збагаченим легенеvim кровообігом, одержували серцеві глікозиди (дигоксин – 10 мкг/кг/д) і сечогінні середники (фуросемід, верошпірон в дозі 1 – 2 мг/кг/д). Крім того, з метою відтермінування легеневої гіпертензії і дилатації камер серця половина дітей цієї підгрупи отримувала капотен – 0,6 мг/кг/д в три прийоми, а друга половина – лосартан в дозі 0,5 мг/кг один раз на добу. Такі дози медикаментів не впливають на системний тиск, натомість знижують тиск в легеневій артерії і малому колі кровообігу, стимулюючи синтез вазодилатора - оксиду азоту [6].

При повторному визначенні у двомісячному віці маркерів дисфункції ендотелію у сироватці крові немовлят з УВС зі збагаченим легенеvim кровообігом, незалежно від варіанта підтримуючої терапії, концентрація NO_2^- залишалася незмінною – $(1,747 \pm 0,06)$ мкмоль/мл ($P = 0,96$) - і зрівнялася з показниками КГ – $(1,631 \pm 0,064)$ мкмоль/л ($P = 0,179$). Концентрація ж ET-1 стрімко зросла до $(1,428 \pm 0,03)$ фмоль/мл ($P < 0,01$), перевищуючи показники КГ, де рівень ET-1 був у межах $(0,571 \pm 0,013)$ фмоль/мл. Отже, можна стверджувати, що з часом перевантаження малого кола кровообігу досягло такого рівня, коли подальша індукція оксиду азоту набула токсичного характеру і викликала параліч капілярних сфінктерів. Результатом цього стала вазоконстрикція як за рахунок сповільненого синтезу вазодилаторних сполук, так і внаслідок посиленого синтезу ET – 1.

Нами було проаналізовано динаміку рівня NO_2^- в сироватці крові у кожному конкретному випадку. Виявлено, що у 28 (43,8 %) дітей з УВС, що супроводжувалися збагаченим легенеvim кровообігом, концентрація нітрит-аніона все ж таки зростала з віком на $22,2 \pm 2,79$ % (мінімально на чотири відсотки і максимально на 66,7 %); у трьох (4,6 %) немовлят не спостерігалось зміни кількості NO_2^- в сироватці крові, але у 33 (51,6 %) пацієнтів встановлено зниження концентрації NO_2^- в сироватці крові щонайменше на 4,4 % і максимально на 44,4 %, що в середньому становила $15,6 \pm 1,87$ %. Беручи до уваги те, що у дітей КГ концентрація нітрит-аніона з віком зростала і це сприяло ліквідації транзиторної ЛГ, то зниження кількості NO_2^- чи утримування його на попередньому рівні в сироватці крові свідчить про імовірне ушкодження ендотелію судинної стінки і виснаження механізмів, спрямованих на ліквідацію ЛГ у пацієнтів з УВС при надмірному надходженні крові до легень [5]. Це знайшло своє підтвердження і у тому, що у всіх цих немовлят з УВС зі збагаченим легенеvim кровообігом ехокардіографічно було виявлено ЛГ другого ступеня, яка не завжди корелювала зі ступенем НК, але корелювала з величиною ліво – правого скиду. Аналізуючи зв'язок динаміки рівня NO_2^- в сироватці крові 28 (43,8 %) пацієнтів, у яких концентрація нітрит-аніона з віком зростала, зі ступенем ЛГ, ми виявили наступну закономірність. ЛГ другого ступеня спостерігалась у дітей, в яких рівень NO_2^- зростав менше ніж на 22 %, тобто відсоток зростання концентрації NO_2^- в сироватці крові не перевищував обчисленого середнього значення цього показника.

Отже, ехокардіографічно ЛГ другого ступеня було виявлено у 54 (84,4 %) немовлят одно – двомісячного віку. Визначення динаміки

NO₂⁻ в сироватці крові цих пацієнтів показало, що у 33 (51,6 %) дітей рівень NO₂⁻ в сироватці крові з віком знижувався, у трьох (4,6 %) - залишався незмінним і у 18 (28,1 %) немовлят концентрація нітрит-аніона в сироватці крові зростала менше ніж на 22 %. Виявилося, що УВС у цих дітей характеризувалися великим ліво – правим скидом крові, що було обумовлено значними розмірами дефектів перетинки між камерами серця, або ж великим надходженням крові до легень за рахунок навантаження тиском при таких УВС, як єдиний шлуночок чи транспозиція магістральних судин. Таким чином, ці пацієнти одно – двомісячного віку створили групу ризику швидкого прогресування ЛГ і раннього виникнення незворотних структурних змін у системі легеневої артерії.

Рівень NO₂⁻ в сироватці крові хворих з вадами серця, що супроводжуються збідненим легневим кровообігом, становив (0,53 ± 0,04) мкмоль/л (P < 0,01) проти (1,631 ± 0,064) мкмоль/л у КГ. В той час рівень ET-1 становив (0,19 ± 0,01) фмоль/мл, що було достовірно нижче від концентрації цього вазоконстриктора в сироватці крові здорових немовлят, де його значення коливалося в межах (0,571 ± 0,013) фмоль/мл (P < 0,01). При дослідженні в динаміці метаболізму маркерів ДЕ в групі дітей з УВС, що характеризуються збідненим легневим кровообігом, виявлено, що поряд з незначним зростанням ET – 1 спостерігається зниження концентрації NO₂⁻ в сироватці крові. Причому кількість ET – 1 у цих пацієнтів одно – двомісячного віку була втричі нижчою від значення цього маркера дисфункції ендотелію у немовлят КГ. Такі зміни концентрації маркерів ДЕ в сироватці крові можна пояснити тим, що при обмеженому надходженні крові в мале коло кровообігу за рахунок анатомічної будови легеневої артерії та її гілок немає потреби зменшувати площу судинного русла. Крім того, венозні судини є більш чутливими до ET–1, ніж артеріальні, тому повільне зростання кількості ET – 1 веде до вазоконстрикції легневих вен і максимальної затримки крові в малому колі, що сприяє оптимально можливому газообміну в легенях [7].

ВИСНОВКИ

1 Для новонароджених з уродженими вадами серця, незалежно від стану легеневого кровотоку, характерні висока концентрація нітрит-аніона та знижений рівень ендотеліну – 1 в сироватці крові. Відсутність різниці концентрації основних маркерів дисфункції ендотелію у новонароджених з уродженими вадами, що супроводжуються як збагаченим, так і збідненим легневим кровообігом, свідчить про те, що регуляція їх синтезу залежить від навантаження тиском, яке припадає на мале коло кровообігу.

2 Функціональну активність ендотелію при різних варіантах уроджених вад серця можна оцінити за рівнем нітрит-аніона та ендотеліну-1 при народженні та за динамікою змін протягом перших місяців життя. Рівень нітрит-аніона в сироватці крові понад 1,0 мкмоль/л та концентрація ендотеліну – 1 менше 0,2 фмоль/мл є диференціальною ознакою вторинної легеневої гіпертензії при уроджених вадах серця у новонароджених.

3 З перебігом уроджених вад серця, що супроводжуються збагаченим легневим кровообігом, досягнення балансу в системі легеневої артерії відбувається за рахунок сповільненого синтезу вазодилататорів та активації утворення речовин з вазоконстрикторним ефектом.

4 Дітей з уродженими вадами серця, що супроводжуються збагаченим легневим кровообігом, у яких в динаміці спостерігається зниження, утримування на попередньому рівні або ж незначне зростання (не більше ніж на 22 % від показника в періоді новонародженості)

концентрації нітрит-аніона в сироватці крові, відносять до групи ризику швидкого прогресування легеневої гіпертензії. При таких змінах нітрит-аніона в сироватці крові пацієнти з уродженими вадами серця і надмірним легенеvim кровообігом вимагають негайного хірургічного лікування, яке дозволить обмежити надходження крові до легень, чи радикальної корекції уродженої вади серця незалежно від віку дитини.

5 При уроджених вадах серця з обмеженим легенеvim кровообігом в динаміці дослідження рівень нітрит-аніона знижується, оскільки за рахунок анатомічної перешкоди в малому колі кровообігу є невелика кількість крові, що не вимагає збільшення площі судинного русла. Незначне зростання кількості ендотеліну – 1 сприяє вазоконстрикції легеневих вен і максимально можливоmu заповненню малого кола кровообігу, що забезпечує кращий газообмін.

SUMMARY

Abstract is dedicated to the problem of early diagnostic of endothelial dysfunction, which is based on the investigation of the levels of nitrogen oxide (NO) and endothelin-1 (ET-1) in the blood serum of the infants diseased with congenital heart conditions (CHC). Present studies reveal high NO concentrations and low ET-1 concentrations in the blood of patients with both type of CHC: those with increased and decreased pulmonary circulation (PC). It was proved that blood levels of NO and ET-1 can be used as diagnostic markers of secondary pulmonary hypertension (PH), which accompanies CHC with increased PC. They should be taken into account in determination of severity of PH and in decision about optimum time for surgical correction.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Щорічний статистичний довідник. Стан здоров'я дітей та підлітків в Україні та надання їм медичної допомоги за 2005 рік. – Київ. – 2006. – С. 12 – 18.
2. Кривоустов С. П. Деякі найбільш поширені уроджені вади серця у дітей // Таврический медико – биологический вестник. – 2007. – Т.10, № 2. – С.79 – 83.
3. Дослідження ролі ендотеліозалежних факторів у реалізації кардіогенних рефлексів за нормальних і патологічних умов / О.О. Мойбенко, В.Б. Павлюченко, В.В. Даценко та ін. // Фізіол. журн. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 19 – 32.
4. Зміни концентрації NO₂⁻ в біологічних рідинах при захворюваннях на рак шлунка / О.Я. Склярів, І.П. Федорович, В.М. Коробов та інші // Медична хімія. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 55-57.
5. Born G., Schwartz C. Vascular endothelium // Stuttgart. Schattauer. - 1997. - 390 p.
6. Wernovsky G., Rubenstein S. D. Clinics in perinatology. Cardiovascular disease in the neonate. W. B. Saunders Company. – 2001. – Vol. 23, № 1. – 311 P.
7. Plasma endothelin 1 concentrations in children with congenital heart defects / B. Jia, S. Zhang, Z. Chen et al. // Minerva Pediatrica. - 1998. – Vol. 50, № 4. – P. 99 – 103.

І.Ю. Авраменко, здобувач Інституту спадкової патології АМН України, м. Львів

Надійшла до редакції 30 серпня 2007 р.