

ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З КАРДИТАМИ, ЩО ПЕРЕБІГАЮТЬ НА ТЛІ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Леженко Г. О., Борисенко Т. В.

Запорізький державний медичний університет

Розповсюдженість кардитів в загальній популяції дітей раннього віку достеменно невідома. Це пов'язано, в першу чергу, зі труднощами в діагностиці означеної патології. Серед дітей, що померли у віці до 10 місяців, запальні зміни в серці встановлені в 9% випадків [1]. В популяції, за даними Ю. М. Белозерова (2004), розповсюдженість кардиту становить 10:10000, при цьому частота позитивних правошлуночкових біопсій у хворих з підозрою на кардит складає 10–80%. Серед стаціонарних хворих дитячих клінік Німеччини пацієнти з кардитами складають 0,7%. У виникненні важких форм захворювання важливе значення має персистенція вірусів в клітинах міокарду, розвиток аутоімунних реакцій, а також гіперчутливості повільного типу. Крім безпосередньої дії вірусу ураження міокарду у вигляді альтернативних, дистрофічно-некротизуючих змін та міолізу до ураження міокарду можуть призводити як порушення обміну, так і інші чинники. Клітинна деструкція супроводжується посиленням виділенням лізосомальних ферментів, медіаторів запалення, що викликають порушення мікроциркуляції та згортання крові. Ступінь вираження судинних реакцій обумовлює, в першу чергу, ексудативний компонент запалення.

Натепер відомо [3], що у дітей раннього віку з проявами кардиту формування та розвиток серцевої недостатності на ранніх етапах перебігає безсимптомно. Тому своєчасна діагностика патологічних змін в міокарді сприятиме своєчасній діагностиці та терапії, спрямованій на запобігання розвитку та прогресуванню серцевої недостатності, а у подальшому запобігання інвалідизації дитячого населення. За останній час суттєво зазнали змін погляди на патогенетичні механізми реалізації серцевої недостатності. Так, аналіз даних літератури [2, 3] показав, що нейрогуморальна теорія розвитку серцевої недостатності є найбільш актуальною. В реалізації компенсаторних гемодинамічних механізмів провідна роль належить гіперактивації гормонів та нейропептидів. При цьому одним з провідних чинників розвитку кардіоваскулярної патології виступає альдостерон. Однак означений напрямок у дітей раннього віку недостатньо вивчено та потребує подальшого дослідження.

Метою нашого дослідження було вивчення вмісту альдостерону, кортизолу, інсуліну та визначення їх ролі у формуванні серцевої недостатності у дітей раннього віку з кардитами, що перебігають на тлі цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням знаходилося 55 дітей раннього ($1,6 \pm 0,21$ міс.) віку з проявами кардиту, що перебігав на тлі ЦМВ

інфекції, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні дітей раннього віку ОДКЛ м. Запоріжжя. Контрольну групу

склали 20 пацієнтів, репрезентативних за віком та статтю.

Вміст гормонів в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів Insulin Elisa DRG (США), Cortisol Elisa DRG, Aldosteron Elisa DRG (США).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми Statistica 6.0 for Windows. Відмінності між групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$. З метою вивчення зв'язку між показниками проводили кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнту кореляції (r) та дослідження його значення за t критерієм з 95 % рівнем достовірності.

Вивчення інтракардіальної гемодинамі-

ки виконували згідно з рекомендаціями Американської Асоціації ехокардіографістів. Допплерографічне дослідження проводили з використання апарату «Medisson 8000» секторним датчиком 2–5 МГц АС (США). За даними Ехо-КГ розраховували показники, що характеризують функціональний стан лівого шлуночка (ЛШ): кінцеводіастолічний розмір (КДР), кінцевосистоличний розмір (КСР), кінцеводіастолічний об'єм, кінцевосистоличний об'єм (КСО), товщину міокарда задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), відносну товщину стінки (ВТС). Всі показники були приведені до площі поверхні тіла з обчисленням відповідних індексів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рівень альдостерону в сироватці крові дітей з кардитами в середньому склав $323,4 \pm 72,31$ нг/мл, що перевищувало значення контрольної групи в 2,7 рази ($119,37 \pm 37,88$ нг/мл; $p < 0,01$).

За результатами доплерографічного дослідження серця (табл. 1) було встановлено, що у дітей раннього віку з проявами кардиту, що перебігає на тлі ЦМВ інфекції, характерною рисою було порушення систолічної функції міокарда лівого шлуночка. На користь цього висновку свідчило статистично значуще збільшення КСР та його індексу в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$), зменшення КДР, КДО та УО, що вказувало на порушення еластичних властивостей міокарда, збільшення його жорсткості та початок розвитку діастолічної дисфункції.

При дослідженні контрактильної функції міокарда лівого шлуночка у дітей з проявами кардиту було встановлено статистично значуще ($p < 0,05$) зниження загальної скоротливої здатності міокарда в порівнянні з контрольною групою, зменшення фракції викиду. На тлі зменшеного об'єму камери відбувалось збільшення МШП, ЗСЛШ. На цьому тлі відносна товщина стінки лівого шлуночка склала $62,40 \pm 0,31$ проти $40,87 \pm 0,13$ % у контрольній групі, внаслідок чого параметри ММЛШ мали тен-

денцію до збільшення ($36,16 \pm 0,32$ проти $17,56 \pm 2,38$ г). Виявлені зміни, вочевидь, були обумовлені істотним збільшенням товщини міокардіальних структур відносно зростання об'єму, і, як результат, ехоморфологія серця характеризувалася гіпертрофією міокарда ЛШ.

Подальша обробка фактичного матеріалу дозволила встановити наявність двох типів діастолічної дисфункції в залежності від структури діастолічного наповнення лівого шлуночка. Так, у 19 (34 %) дітей було виявлено гіпертрофічний тип діастолічної дисфункції ($E/A < 1$), у 22 (40 %) — рестриктивний ($E/A > 2$). У 14 (26 %) перебіг кардитів на тлі ЦМВ інфекції не супроводжувався діастолічною дисфункцією.

Наступним етапом нашої роботи було дослідження релаксаційної функції міокарда у дітей з кардитами, що перебігають на тлі ЦМВ інфекції. Аналіз одержаних даних показав, що у 19 (34 %) дітей мало місце збільшення швидкості потоку в період передсердної систоли та зниження швидкості раннього діастолічного кровоплину, про що свідчило зниження індексу E/A до 0,7, в той же час сповільнення раннього діастолічного наповнення мало тенденцію до зниження ($p < 0,05$). У 22 дітей відбувалось зростання швидкості діастолічного розслаблення та зменшення часу ізоволюметричного розсла-

Показники доплерографічного дослідження серця у дітей з проявами кардиту на тлі цитомегаловірусної інфекції ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник	Хворі на ЦМВ кардит (n = 55)	Контрольна група (n = 20)
КДР, см	2,42 ± 0,05*	2,53 ± 0,02
ІКДР, см/м ²	7,27 ± 0,82	8,86 ± 0,25
КСР, см	1,61 ± 0,02*	1,56 ± 0,02
ІКСР, см/м ²	4,59 ± 0,12*	4,01 ± 0,06
КДО, мл	25,32 ± 0,87*	28,45 ± 0,63
ІКДО, мл/м ²	70,61 ± 2,05	72,23 ± 2,95
КСО, мл	7,74 ± 0,29	7,65 ± 0,25
ІКСО, мл/м ²	21,93 ± 1,08	19,05 ± 1,88
УО, мл	17,38 ± 0,67*	20,65 ± 0,38
ІУО, мл/м ²	49,21 ± 1,63	52,81 ± 1,83
ФВ, %	67,09 ± 0,69*	72,35 ± 0,59
Товщина МЖП, мм	7,49 ± 0,06*	5,06 ± 0,13
Товщина ЗСЛЖ, мм	7,56 ± 0,06*	5,10 ± 0,10
Відн. товщина МШП, %	62,47 ± 0,31*	41,35 ± 0,63
Відн. товщина ЗСЛШ, %	62,85 ± 0,03*	40,90 ± 0,38
Фракція укорочення, %	33,79 ± 1,16*	37,52 ± 0,52
ВТС, %	62,40 ± 0,31*	40,87 ± 0,13
Маса міокарда, г	36,16 ± 0,32*	17,56 ± 2,38
ІММЛШ, гр/м ²	97,36 ± 0,16*	38,51 ± 2,70

П р и м і т к а. * — $p < 0,05$ — статистично значущі відмінності з показниками контрольної групи.

блення міокарда (співвідношення Е/А вище 3) як прояв рестриктивного типу діастолічної дисфункції і, як наслідок, підвищення тиску у лівому передсерді та скорочення IVRT ($p < 0,05$) зі зростанням градієнту тиску між лівими відділами серця на початку діастолі та формуванням швидкого підйому тиску у лівому шлуночку в ранній діастолі.

Взявши до уваги той факт, що ренин-ангіотензин-альдостеронова система бере участь у розвитку дисфункції міокарда та процесах ремоделювання, ми дослідили наявність кореляційних взаємозв'язків між рівнем альдостерону та ехокардіографічними показниками лівого шлуночка.

Аналіз структурно-функціональних по-

казників лівого шлуночка та рівня альдостерону виявив значний зворотний кореляційний зв'язок з КДР ($r = -0,51$), КСР ($r = -0,33$), КДО ($r = -0,51$), КСО ($r = -0,53$) та УО ($r = -0,45$), що свідчить про значну участь ренин-ангіотен-альдостеронової системи в механізмах формування ремоделювання лівого шлуночка. Спостерігався кореляційний зв'язок між рівнем альдостерону та ТМШП ($r = -0,44$), ТЗСЛШ ($r = -0,43$) та масою міокарда лівого шлуночка ($r = -0,56$). Таким чином, збільшення рівня альдостерону було одним з чинників розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у дітей з кардитами.

Виявлені зміни співпадають з даними літератури, які свідчать про те, що збільше-

ний рівень альдостерону є чинником активації синтезу колагену, викликає гіпертрофію кардіоміоцитів та гіперплазію клітин інтерстицію, стимулює активність фібробластів та порушує деградацію клітин міжклітинного матриксу, що призводить до розвитку міокардіального фіброзу, погіршує еластичні властивості серцевого м'яза [4]. Гіперактивність ренін-ангіотензін-альдостеронової системи запускає процес апоптозу кардіоміоцитів та мезангіальних клітин, а втрата скорочувальних елементів призводить до зниження пропульсивної здатності міокарда [5, 6]. Таким чином, вираженість нейрогормональної активності пов'язана зі ступенем ремодулювання міокарда лівого шлуночка. Однак не можна виключити і зворотний зв'язок, тобто підвищений рівень гормонів передуює розвитку серцевої недостатності і призводить до ремодулювання міокарда лівого шлуночка як механізму компенсації.

Згідно даних літератури, альдостерон, як і ангіотензін II, здатний регулювати синтез і розпад колагену в міокарді незалежно від гемодинамічного навантаження [7]. Однак в умовах збільшеного навантаження на міокард при запаленні або ішемії даний процес оновлення структур внутрішньоклітинного матриксу перебігає посилено. Одним з головних чинників збільшеного навантаження є величина систолічного та діастолічного напруження міокарда [8]. Підтвердженням цього є отримані кореляційні зв'язки показників діастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка з рівнем альдостерону: коефіцієнт кореляції піку E склав ($r = -0,24$), піку A — ($r = +0,3$), IVRT — ($r = -0,35$).

Відомо, що в умовах зміненої гемодинаміки при ремодулюванні міокарда виникає перебудова і енергетичного метаболізму. Як один з основних енергетичних субстратів міокард використовує глюкозу, транспорт якої регулюється інсуліном. М'язова тканина, у тому числі міокард, є однією з основних тканин-мішеней дії інсуліну, у яких він стимулює транспорт через мембрани глюкози та амінокислот, підвищує синтез глікогену, білка, пригнічує протеоліз. Дія інсуліну на обмін білків у міокарді проявляється в під-

вищенні рівня АТФ, ДНК, РНК. Крім того, він стимулює транспорт калію й магнію усередину клітини, що впливає на потенціал клітинної мембрани та внутрішньоклітинні ферментативні процеси [5, 9]. Тому наступним етапом нашої роботи було визначення рівня інсуліну в сироватці крові дітей з кардитами.

Згідно даних, наведених у табл. 2, у дітей з кардитами, що перебігають на тлі ЦМВ інфекції, рівень інсуліну склав $12,28 \pm 1,96$, що в 1,7 рази перевищує значення в контрольній групі ($p < 0,05$). В динаміці захворювання у дітей з кардитами рівень інсуліну зменшився в 1,6 рази — до $8,44 \pm 2,46$ мкОд/мл, майже досяг рівня в контрольній групі. Встановлений факт можна пояснити як варіант ремодулювання енергетичного метаболізму міокарда в умовах збільшеного навантаження.

Доведено, що в умовах запалення або ішемії міокард збільшує свою роботу в декілька разів, використовуючи при цьому більшу кількість енергії. Підвищений рівень інсуліну у дітей з кардитами, що перебігають на тлі ЦМВ інфекції, виступає як адаптаційна реакція, що забезпечує достатній транспорт головного енергетичного субстрату — глюкози в умовах зміненої гемодинаміки та посиленого метаболізму. Згідно даним ряду авторів, інсулін розширює коронарні судини, знижує скорочувальну здатність серця, зменшує потребу міокарда в кисні в результаті зниження адренергічної реактивності та підвищення холінергічної активності [9].

Дослідивши кореляційні зв'язки між гемодинамічними показниками лівого шлуночка та рівнем інсуліну, ми не отримали кореляції з об'ємними показниками лівого шлуночка (КСО, КДО), але з ММЛШ коефіцієнт кореляції склав ($r = -0,42$), з ФВ ($r = +0,21$). Виявлені зміни виглядають логічно, бо підтверджуються даними про вплив інсуліну на скорочувальну функцію міокарда, а основним механізмом захисної дії інсуліну при ішемії міокарда, згідно даним літератури, є перерозподіл рівня симпатичного та парасимпатичного впливу на функцію та метаболізм міокарда, зокрема зниження адренергічної реактивності та значне підвищення актив-

**Вміст інсуліну та кортизолу в сироватці крові дітей з кардитами,
що перебігають на тлі цитомегаловірусної інфекції**

Показник	Діти з кардитами в дебюті захворювання (n = 20)	Діти з кардитами в динаміці захворювання (n = 20)	Контрольна група (n = 20)
Кортизол, мкмоль/мл	151,5 ± 22,8**	90,7 ± 6,9*	241,4 ± 47,4
Інсулін, мкОд/мл	12,3 ± 1,96*	8,44 ± 2,5	7,64 ± 1,1

П р и м і т к а. * – статистично значущі відмінності з контрольною групою ($p < 0,05$); ** – статистично значущі відмінності з аналогічними показниками в динаміці захворювання ($p < 0,05$).

ності парасимпатичних механізмів регуляції [9].

В той же час стосовно рівня кортизолу у дітей з патологією міокарда думки вчених різняться. Так, згідно даних деяких авторів, на тлі активації ренін-ангіотензинової системи рівень кортизолу підвищується [3]. Відомо, що кортизол має виражений протизапальний ефект, відіграє значну роль в стабілізації клітинних мембран і органел. Універсальним механізмом протизапальної та деструктивної активності кортизолу є пригнічення транскрипції генів ферментів, що беруть участь у формуванні ліпідних медіаторів та впливають на метаболізм медіаторів запалення. Згідно нашим дослідженням, результати яких наведено в табл. 2, вміст кортизолу в сироватці крові дітей з кардитами, що перебігають на тлі ЦМВ інфекції, знаходився на рівні $151,51 \pm 22,8$ мкмоль/мл проти $241,38 \pm 47,42$ мкмоль/мл у контрольній групі ($p < 0,05$). Зниження рівня кортизолу

у дітей з кардитами, що перебігають на тлі ЦМВ інфекції, можливо пов'язано з вищевказаною причиною, тому що вроджена цитомегалія є імунодефіцитним станом. В цих умовах на тлі активації ренін-ангіотензин-альдостерової системи не відбувається достатнього викиду протизапального гормону. На цьому тлі, враховуючи той факт, що кортизол є контрінсулярним гормоном, логічно виглядають результати наших досліджень стосовно інсуліну, тобто підвищений рівень інсуліну відповідає пониженому рівню кортизолу. Таким чином має місце адаптаційно-приспосувальна реакція, спрямована на адекватне забезпечення метаболічних процесів у міокарді. На користь означеного припущення свідчили дані, одержані в динаміці спостереження, згідно яких, в подальшому, по мірі зникнення симптомів захворювання, відбувалося зниження рівня інсуліну та зростання вмісту кортизолу в сироватці крові дітей з групи спостереження.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг кардитів на тлі цитомегаловірусної інфекції у дітей раннього віку характеризується розвитком гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, що є компенсаторним механізмом, спрямованим на забезпечення адекватного ударного викиду. У 74 % дітей раннього віку з ознаками кардитів має місце діастолічна дисфункція.
2. Перебіг кардитів у дітей раннього віку на тлі цитомегаловірусної інфекції характеризується підвищенням
- рівня альдостерону, що відображає активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та процеси ремодулювання лівого шлуночка.
3. Динамічні зміни рівней інсуліну та кортизолу в сироватці крові дітей раннього віку з кардитами на тлі цитомегаловірусної інфекції відображають стан адаптаційно-приспосувальних реакцій, спрямованих на адекватне забезпечення метаболічних процесів у міокарді.

ЛІТЕРАТУРА

1. Глебова, Л. П. Диференційна діагностика кардіоміопатій, кардитів та міокардіодистрофій у дітей [Текст] / Л. П. Глебова, І. Ю. Чернобильська // Педіатрія. — 2004. — № 3. — С. 23–27.
2. Роль и целевой уровень отдельных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией [Текст] / Ш. В. Ахадов, Г. Р. Рузбанова, Г. С. Молчанова [и др.] // Рос. кардиологический журн. — 2009. — № 3. — С. 26–31.
3. Богмат, Л. Ф. Морфо-функціональні характеристики серця та показники нейрогуморальної регуляції у дітей і підлітків з патологією міокарду [Текст] / Л. Ф. Богмат, Л. І. Рак // Укр. кардіологічний журн. — 2006. — № 5. — С. 60–63.
4. Богмат, Л. Ф. Ремоделирование миокарда и нейрогуморальная активация — фактор формирования и прогрессирования хронической сердечной недостаточности у детей [Текст] / Л. Ф. Богмат, Л. И. Рак // Материалы междунар. конгресса (Кардиология на перекрестке наук), 2010 г., Тюмень, 2010. — С. 45.
5. Изучение состояния экстракадиальной регуляции сердечной деятельности у детей с метаболической кардиомиопатией [Текст] / В. В. Бережной, П. Я. Кравцов, М. Н. Островерхова [и др.] // Укр. мед. часопис. — 2003. — № 3 (35). — С. 17–22.
6. Бахтияров, Р. З. Апоптоз миокарда и эндотелия при экспериментальной сердечной недостаточности (клинико-экспериментальное исследование) [Текст] / Р. З. Бахтияров // Вопр. диагностики в педиатрии. — 2009. — Т. 1, № 2. — С. 12.
7. Капелько, В. И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца [Текст] / В. И. Капелько // Кардиология. — 2000. — № 9. — С. 78–88.
8. Демидова, Н. Ю. Диастолическая функция левого желудочка при его гипертрофии [Текст] / Н. Ю. Демидова, Ю. В. Белоусов // Эхография. — 2004. — Т. 2. — № 4. — С. 362–365.
9. Телкова, И. Л. Взаимосвязи между изменениями коронарного кровотока энергетическим метаболизмом миокарда и гиперинсулиемией у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / И. Л. Телкова, А. Т. Тепляков // Кардиология. — 2005. — № 8. — С. 61–66.
10. Корнев, М. М. Діагностика ранніх ознак серцевої недостатності у дітей і підлітків із патологією міокарду [Текст] / М. М. Корнев, Л. Ф. Богмат, Л. І. Рак // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2007. — № 5. — С. 5–9.

ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З КАРДИТАМИ, ЩО ПЕРЕБІГАЮТЬ НА ТЛІ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Леженко Г. О., Борисенко Т. В.

Запорізький державний медичний університет

Досліджено гормональний статус дітей з кардитами. Показано взаємозалежність формування порушень функції міокарда та змін показників нейрогуморальної регуляції. У дітей раннього віку з кардитами виникає новий метаболічний статус, що формується в умовах адаптації при гіпоксії міокарда та підвищеного тиску наповнення лівого шлуночка, що є адаптаційно-компенсаторною реакцією.

К л ю ч о в і с л о в а: діти, кардит, альдостерон, кортизол, інсулін.

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С КАРДИТАМИ, ПРОТЕКАЮЩИМИ НА ФОНЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Леженко Г. А., Борисенко Т. В.

Запорожский государственный медицинский университет

Исследован гормональный статус детей с кардитами. Показана взаимосвязь формирования нарушений функции миокарда и изменений показателей нейрогуморальной регуляции. У детей раннего возраста с кардитами возникает новый метаболический статус, который формируется в условиях адаптации к гипоксии миокарда и повышенного давления при наполнении левого желудочка, что является адаптационно-приспособительной реакцией.

К л ю ч е в ы е с л о в а: дети, кардит, альдостерон, кортизол, инсулин.