

Т.В. Борисенко^{1,2}, Г.О. Леженко²

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В ТЕЧЕНИЕ КАРДИТОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

¹Запорожский государственный медицинский университет,

²Запорожская областная клиническая больница

Ключові слова: оксид азоту, ендотеліальна дисфункція, діти раннього віку, цитомегаловірусна інфекція, кардит.

Ключевые слова: оксид азота, эндотелиальная дисфункция, дети раннего возраста, цитомегаловирусная инфекция, кардит.

Key words: nitric oxide, endothelial dysfunction, children of early age, cytomegalovirus infection, carditis.

Висвітлено патогенетичне значення метаболітів оксиду азоту (нітратів і нітритів) як маркерів ендотеліальної дисфункції в перебігу кардитів у дітей раннього віку з цитомегаловірусною інфекцією. Показано, що зниження рівня метаболітів оксиду азоту призводить до погіршення контрактильної функції і ремоделювання міокарда лівого шлуночка.

Рассмотрено патогенетическое значение содержания метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов) как маркеров эндотелиальной дисфункции в течение кардитов у детей раннего возраста с цитомегаловирусной инфекцией. Показано, что снижение уровня метаболитов оксида азота приводит к ухудшению контрактильной функции и ремоделированию миокарда левого желудочка.

The pathogenetic role of nitric oxide metabolites: nitrates, nitrites as a markers of endothelial dysfunction in children with carditis on background of cytomegalovirus infection was examined. It was shown that decreasing level of nitric oxide metabolites led to deterioration of contraction function and left ventricular remodeling.

На современном этапе развития медицины появилось новое стратегическое понятие – «вазкулярная» медицина. Ее основой служат базовые знания об эндотелии, который, по современным представлениям, является не просто барьером или фильтром, а активным эндокринным органом, самым большим в теле. Эндотелий диффузно рассеян по всем тканям, сохраняет равновесие в системе гемодинамики и поддерживает транскапиллярный обмен [4]. Говоря о биохимии эндотелия на сегодня известно не менее двух десятков биологически активных веществ, синтезируемых и высвобождающихся в соответствии с функциональными потребностями. Среди физиологически значимых молекул есть оксид азота (NO) – самая простая химическая структура, обладающая широким спектром биологического действия (регуляторным и защитным). В покое эндотелий постоянно синтезирует определенные количества NO, поддерживая тонус артериальных сосудов. Синтез NO усиливается при динамическом напряжении мышечных элементов сосуда, сниженном содержании кислорода в ткани в ответ на выброс в кровь ацетилхолина, брадикинина [5,7].

Клиренс NO происходит путем образования нитритов и нитратов. Определение уровня последних предоставляет информацию об уровне синтеза и метаболизма оксида азота и, соответственно, о функциональном состоянии эндотелия [1]

Список заболеваний, имеющих эндотелий-зависимое происхождение, разнообразен [3]: инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, сахарный диабет. Однако тема эндотелиальной дисфункции сохраняется актуальной, так как рассматривается совершенно новый подход развития болезни как дисбаланса химических регуляторов. На сегодня работы, посвященные изучению роли оксида азота в течении кардитов у детей раннего возраста, единичны и иногда противоречивы.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение содержания и роли метаболитов оксида азота в течение кардитов, протекающих на фоне цитомегаловирусной инфекции, у детей раннего возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 55 детей раннего возраста с проявлениями кардита, который протекал на фоне цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) в возрасте от 1 мес. до 2 лет (средний возраст – $6,6 \pm 0,21$ лет). Группу контроля составили 20 пациентов, репрезентативных по возрасту и полу.

Определение NO/нитритов/нитратов (стабильные конечные продукты оксида азота) в крови калориметрическим методом, основываясь на ферментном превращении нитрата в нитрит через редуктазу с использованием тест-набора фирмы Assay Kit (RDS). Исследование проводили при первичной госпитализации детей и в динамике заболевания через 3–4 мес.

Всем пациентам проводили суточное мониторирование ЭКГ на аппаратно-компьютерном комплексе «КардиоСенс» (НТЦ ХАИ «МЕДИКА»). Допплерографическое исследование сердца детям проводили на аппарате «Medisson8000» с фазированным датчиком 2-5 АС(США). По данным ЭхоКГ рассчитывали показатели, характеризующие функциональное состояние левого желудочка: конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО). Все показатели приведены к площади поверхности тела с вычислением соответствующих индексов. Также определяли фракцию выброса (ФВ), локальную сократимость миокарда левого желудочка.

Статическую обработку результатов проводили с использованием пакетов программы Statistika 6.0 for Windows.



Таблица 1

Содержание метаболитов оксида азота у детей с кардитами, протекающими на фоне ЦМВ-инфекции

Показатели, мкмоль/л	Дети с кардитами на фоне ЦМВ-инфекции в начале заболевания	Дети с кардитами на фоне ЦМВ-инфекции в динамике заболевания	Контрольная группа
NO-нитраты	57,75±5,48 *	53,45±6,25*	83,28±11,24
NO-нитриты	27,4±4,95*	24,84±8,51*	58,72±11,32

Примечание: * – $p < 0,05$, в сравнении с контрольной группой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, характеризующие содержание метаболитов оксида азота в сыворотке крови детей, представлены в табл. 1, из которой видно, что у детей с кардитами, протекающими на фоне ЦМВ-инфекции, имело место достоверное снижение как нитритов (в 1,4 раза), так и нитратов (в 2 раза), по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Известно, что снижение уровня нитритов и нитратов в крови происходит при депрессии генерации оксида азота, вследствие угнетения антиоксидантной защиты и повышения ингибиторов оксида азота [1], в результате чего происходит активация вазоконстрикторных факторов и нарушение функции эндотелия.

Свидетельством длительно существующей эндотелиальной дисфункции и недостатка вазодилирующих факторов стали сохраняющиеся низкие концентрации уровней метаболитов оксида азота в динамике заболевания.

При дефиците эндогенного оксида азота создаются условия, способствующие вазоконстрикции и ишемии. Мониторинг ЭКГ по Холтеру является методом, позволяющим выявить эпизоды ишемии миокарда.

Анализируя данные холтеровского мониторинга у детей раннего возраста с кардитами, протекающими на фоне ЦМВ-инфекции, обращает на себя внимание наличие корреляционной связи содержания метаболитов оксида азота с длительностью смещения интервала ST как с нитритами ($r = -0,38$), так и нитратами ($r = -0,41$). Полученные данные выглядят логично, если взять во внимание данные специальной литературы о том, что сегмент ST характеризует наличие ишемии в миокарде.

Учитывая, что дисфункция эндотелия играет существенную роль в ремоделировании миокарда левого желудочка [2,6], проведено исследование морфо-функционального состояния миокарда, в результате которого выявлено, что у детей с кардитами, развившимися на фоне ЦМВ-инфекции, имело место достоверное увеличение, в сравнении с контрольной группой, как КСР, так и его индекса, а также снижение КДР, КДО и УО, что свидетельствует о нарушении эластических особенностей миокарда, увеличении его жесткости и старта развития диастолической дисфункции (табл. 2). Исследование контрактильной функции миокарда левого желудочка показало достоверное снижение его общей сократительной способности у детей с проявлениями кардита. При этом ФВ в данной группе составляла 67,09±0,69% против 72,35±0,59% контрольной группы ($p < 0,05$). Одновременно

Таблица 2

Показатели доплерографического исследования сердца у детей с проявлениями кардита на фоне ЦМВ-инфекции, в сравнении с контрольной группой (M±m)

Показатели	Дети с ЦМВ-инфекцией, n=55	Контрольная группа, n=30
КДР, см	2,42±0,05*	2,53±0,02
ИКДР см/м ²	7,27±0,82	8,86±0,25
КСР, см	1,61±0,02*	1,56±0,02
ИКСР, см/м ²	4,59±0,12*	4,01±0,06
КДО, мл	25,32±0,87*	28,45±0,63
ИКДО мл/м ²	70,61±2,05	72,23±2,95
КСО, мл	7,74±0,29	7,65±0,25
ИКСО мл/м ²	21,93±1,08	19,05±1,88
УО, мл	17,38±0,67*	20,65±0,38
УО	49,21±1,63	52,81±1,83
ФВ, %	67,09±0,69*	72,35±0,59
Толщина МЖП, мм	7,49±0,06*	5,06±0,13
Толщина ЗСЛЖ, мм	7,56±0,06*	5,10±0,10
Отн. толщина МЖП, %	62,47±0,31*	41,35± 0,63
Отн. толщина ЗСЛЖ, %	62,85±0,03*	40,90±0,38
Локальная сократимость, %	33,79±1,16*	37,52±0,52
ВТС, %	62,40±0,31*	40,87±0,13
Масса миокарда, г	36,16±0,32*	17,56±2,38
ИММЛЖ, гр/м ²	97,36±0,16*	38,51±2,70
КДО/ИММЛЖ, мл/г	0,71±0,02*	1,82±0,05

Примечание: * – $p < 0,05$, в сравнении с контрольной группой.

наблюдалось значительное снижение локальной сократимости миокарда левого желудочка у детей основной группы, в сравнении со здоровыми детьми, которая составила 33,79±1,16% против 37,52±0,52% соответственно ($p < 0,05$). При этом установлено, что только 10% детей основной группы имели нормальную геометрию миокарда левого желудочка, тогда как у 35% определялось концентрическое ремоделирование, а у 55% пациентов – концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка.

Следует отметить, что у детей с кардитами показатели гемодинамики левого желудочка достоверно коррелировали с концентрацией метаболитов оксида азота: коэффициент корреляции нитритов и ИКДР составил ($r = -0,3$), ИКДО ($r = -0,33$), а также нитратов с ИКДР ($r = -0,32$) и ИКСР ($r = -0,35$), т. е. снижение содержания NO/нитритов/нитратов приводило к ухудшению морфо-функционального состояния миокарда левого желудочка и его ремоделированию. Обращает на себя внимание, что при низких концентрациях метаболитов оксида азота ухудшалась также локальная сократимость миокарда левого желудочка, коэффициент корреляции нитритов и нитратов с FS составил $r = +0,32$ и $r = +0,38$ соответственно.



Таким образом, снижение содержания метаболитов оксида азота в сыворотке крови при кардитах у детей раннего возраста, протекающих на фоне ЦМВ-инфекции, является одним из механизмов формирования сердечно-сосудистых нарушений и ремоделирования миокарда левого желудочка.

ВЫВОДЫ

Течение кардитов на фоне ЦМВ-инфекции у детей характеризуется стойким снижением содержания в крови метаболитов оксида азота, что является пусковым механизмом развития эндотелиальной дисфункции.

Снижение содержания метаболитов азота в сыворотке крови детей с кардитами, протекающими на фоне цитомегаловирусной инфекции, выступает одним из звеньев нарушения контрактильной функции и структурного ремоделирования миокарда.

У таких больных рационально исследовать уровень метаболитов оксида азота для своевременной диагностики начальных проявлений сердечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Лапишина Л.А.* Значение определения нитритов-нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии / *Лапишина Л.А., Кравчун П.Г., Тимова А.В., Глебова О.В.* // Украинский медицинский часопис. – 2009. – №6 (74). – С. 49–52.
2. *Задоиченко В.С.* Дисфункция эндотелия и процессы апоптоза у больных хроническим легочным сердцем / *Задоиченко В.С., Холодкова Н.Б., Нестеренко О.И. и др.* // Российский кардиологический журнал. – 2007. – №31 (63). – С. 84–87.
3. *Сорока Н.Ф.* Роль активации нитоксинов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности / *Сорока Н.Ф., Зыбалова Т.С.* // Медицинские новости. – 2003. – №3. – Режим доступа: www.mednovosti.bu/journal.aspx.
4. *Малая Л.Т.* Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / *Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковская Л.Б.* – Харьков: Торсинг, 1999. – 432 с.
5. *Манухина Е.Б.* Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога / *Манухина Е.Б., Мальшиев И.Ю.* // Российский кардиологический журнал. – 2000. – №5. – С. 55–63.
6. *Simone G.* Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight / *Simone G., Daniels S.R., Devereux R.B., et al.* // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 20. – P. 1251–1260.
7. *Koller-Strametz J.* Big endothelin-1, interleukin-6 and noradrenaline plasma levels as related to left ventricular dysfunction in patients with chronic heart failure / *Koller-Strametz J., Pacher R., Frey B. et al.* // Europ. Heart J. – 1997. – Vol. 18, Abstr. Suppl. – P. 179.

Сведения об авторе:

Борисенко Т.В., врач ультразвуковой диагностики ЗОКДБ, заочный аспирант каф. госпитальной педиатрии и детских инфекционных болезней ЗГМУ.

Леженко Г.А., д. мед. н., профессор, зав. каф. госпитальной педиатрии и детских инфекционных болезней ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Борисенко Татьяна Владимировна. 69063, г. Запорожье, пр. Ленина, 70, ЗОКДБ, каф. госпитальной педиатрии и детских инфекционных болезней ЗГМУ.

Тел.: (061) 222 21 37, (066) 004 17 36.

E-mail: borisenkotv@mail.ru
