



Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова

РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА Й ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: муковісцидоз, ремоделювання міокарда лівого шлуночка, ендотеліальна дисфункція, L-аргінін.

Ключевые слова: муковисцидоз, ремоделирование миокарда левого желудочка, эндотелиальная дисфункция, L-аргинин.

Key words: cystic fibrosis, left ventricular remodeling, endothelial dysfunction, L-arginin.

Проведено дослідження метаболітів оксиду азоту, індукцйбельної NO-синтази й ендотеліну-1 як маркерів ендотеліальної дисфункції в сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз, визначено їх роль у ремоделюванні міокарда лівого шлуночка й розвитку легеневої гіпертензії. Доведено, що застосування препарату Тівортін (аргініну гідрохлорид) у терапії дітей, хворих на муковісцидоз, сприяє зростанню генерації метаболітів оксиду азоту й зменшенню тиску в легеневій артерії.

Проведено исследование метаболитов окисла азота, индуцибельной NO-синтазы и эндотелина-1 как маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови детей, больных муковисцидозом, определена их роль в ремоделировании миокарда левого желудочка и развитии легочной гипертензии. Доказано, что применение препарата Тивортин (аргинина гидрохлорид) в терапии детей, больных муковисцидозом, способствует увеличению генерации метаболитов окисла азота и уменьшению давления в легочной артерии.

The serum level of nitric oxide metabolites, inducible NO synthase, endothelin-1 as markers of endothelial dysfunction in children with Cystic Fibrosis, their role in development of left ventricular remodeling and pulmonary hypertension were researched. It was demonstrated that application of Tivortin (arginini hydrochloridum) in children with Cystic Fibrosis promoted increasing level of nitric oxide metabolites, decreasing pressure in pulmonary artery.

Згідно сучасних уявлень, термін «ремоделювання міокарда» охоплює не тільки збільшення маси міокарда, але й зміни розмірів камер серця й геометричних характеристик шлуночків, результатом чого є порушення функціональних можливостей серця [4]. Останнім часом значну увагу приділяють ролі дисфункції ендотелію в розвитку серцево-судинних ускладнень. До факторів, що впливають на процес ремоделювання міокарда, відносять ендотелін, деякі цитокіни (фактор некрозу пухлини, інтер-лейкіни), натрійуретичні пептиди, продукцію оксиду азоту й оксидативний стрес. При тривалій дії різних несприятливих факторів (гіпоксія, інтоксикація, запалення, гемодинамічне перенавантаження тощо) відбувається поступове виснаження компенсаторної здатності ендотелію до «дилатації», внаслідок чого переважною «відповіддю» ендотеліальних клітин на звичайні стимули стає вазоконстрикція та проліферація [3].

Не виключено, що ендотеліальна дисфункція, що розвивається у хворих на муковісцидоз внаслідок хронічної легеневої інфекції та стійкого запального процесу [8], може сприяти ремоделюванню міокарда. Проте клінічні дослідження, присвячені окресленому питанню, майже не проводились. Крім того, муковісцидоз супроводжується порушенням гемодинаміки малого кола кровообігу з формуванням легеневої гіпертензії, що може спричинювати розвиток легенево-серцевої недостатності. Ускладнення з боку серцево-судинної системи значно погіршує прогноз перебігу захворювання, що робить актуальною проблему не тільки їх ранньої діагностики, але й своєчасного проведення лікувальних заходів.

МЕТА РОБОТИ

Вивчення стану функції ендотелію у дітей, хворих на муковісцидоз, визначення його ролі в розвитку ремо-

делювання міокарда лівого шлуночка, а також оцінити ефективність застосування донаторів оксиду азоту на прикладі препарату Тівортін® (Юрія-Фарм, Україна) в комплексній терапії таких хворих.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням перебували 56 дітей, хворих на муковісцидоз, віком від 3 до 15 років (середній вік – $8,5 \pm 0,5$ років). Контрольну групу склали 42 здорових дитини, репрезентативних за віком і статтю.

Усім дітям проведено ультразвукове дослідження серця за стандартною методикою з використанням еходопплерокардіографа «Medisson. 8000» з фазованим датчиком 2–5 ф АС (США). Оцінювали морфометричні показники лівого шлуночка, масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) з розрахуванням її індексу (ІММЛШ), швидкість трикуспідальної регургітації, градієнт тиску на клапанах легеневої артерії та тиск у ній. Геометрію міокарда лівого шлуночка визначали за співвідношенням ІММЛШ та відносної товщини стінок, при цьому виділяли нормальну геометрію, концентричне ремоделювання, концентричну гіпертрофію та ексцентричну гіпертрофію міокарда лівого шлуночка [11]

Ендотеліальну функцію оцінювали за вмістом метаболітів оксиду азоту, індукцйбельної NO-синтази (iNOS) та ендотеліну-1 в сироватці крові. Визначення метаболітів оксиду азоту в крові проводили спектрофотометричним методом з попередньою депротейнізацією сироватки й відновленням NO_3 до NO_2 [1]. Рівень iNOS визначали спектрофотометричним методом. Вміст ендотеліну-1 визначали методом ІФА за допомогою тест-наборів (фірма Peninsula Laboratories, Inc, США).

Препарат Тівортін® фірми «Юрія-Фарм», Україна (4,2% розчин аргініну гідрохлориду) призначено 15 дітям,

хворим на муковісцидоз, у вигляді внутрішньовенної інфузії в дозі 5–10 мл/кг/добу протягом 7 днів. Після закінчення курсу лікування всім пацієнтам проводили еходоплеркардіографічне дослідження й визначення метаболітів оксиду азоту в плазмі крові.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програм «Microsoft Excel 2000» і Statistica for Windows 5.0. Достовірність різниці між групами визначали за допомогою t-тесту Стьюдента для незалежних вибірок. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень показали, що в групі дітей, хворих на муковісцидоз, значення ІММЛШ перевищували відповідні показники контрольної групи в 1,4 рази і склали в середньому у групах $43,3 \pm 2,5$ г/м^{2,7} і $31,6 \pm 1,2$ г/м^{2,7} відповідно ($p < 0,05$), що свідчило про ремоделювання міокарда лівого шлуночка.

При проведенні індивідуального аналізу виявлено, що у всіх дітей контрольної групи визначалась нормальна геометрія лівого шлуночка, тоді як у групі хворих на муковісцидоз тільки 15 (26,8%) пацієнтів мали нормальний відповідний показник, у 10 пацієнтів (17,8%) морфометричні параметри міокарда лівого шлуночка відповідали критеріям концентричного ремоделювання міокарда лівого шлуночка, у 15 (26,8%) пацієнтів відзначено ексцентричну гіпертрофію, у 16 (28,6%) – концентричну гіпертрофію міокарда лівого шлуночка. Наявність усіх варіантів геометрії лівого шлуночка у дітей, хворих на муковісцидоз, може засвідчувати, що ремоделювання міокарда лівого шлуночка відбувалося як за рахунок гіпертрофії міокарда, так і за рахунок фіброзного перетворення м'язових волокон і збільшення обсягу лівого шлуночка.

Слід зазначити, що в групі пацієнтів, хворих на муковісцидоз, спостережено зміни транстрикуспідального кровотоку, що виражались у помірній регургітації при середній швидкості близько $2,32 \pm 0,04$ см/с проти $1,78 \pm 0,05$ см/с у групі контролю ($p < 0,05$). Це свідчило про підвищення тиску в системі легеневої артерії, що в середньому у групі склало $32,2 \pm 1,5$ мм рт. ст. (норма – $17,4 \pm 0,6$ мм рт. ст., $p < 0,05$).

Враховуючи той факт, що на сьогодні в розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка й легеневої гіпертензії, що вважаються предикторами несприятливих серцево-судинних подій, центральна роль відводиться дисфункції ендотелію [7], досліджено вміст маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на муковісцидоз

Дослідження рівня метаболітів оксиду азоту в сироватці крові у хворих на муковісцидоз дітей показало суттєве зниження аналізованих показників, у порівнянні зі значеннями контрольної групи (табл. 1).

Слід зазначити, що при збільшенні ІММЛШ вміст метаболітів оксиду азоту в сироватці крові знижувався ($r = -0,34$). Тобто не виключено, що дефіцит NO може сприяти ремоделюванню міокарда у дітей, хворих на муковісцидоз.

Вважається, що недостатнє утворення й виділення оксиду азоту є переважним механізмом розвитку гіпертензії малого кола й втрати легеневици судинами здатності

Показники функції ендотелію у дітей, хворих на муковісцидоз

Показник	Групи дослідження	
	Хворі на муковісцидоз, n=56	Контрольна група, n=42
Оксид азоту, мкмоль/л	$6,42 \pm 0,54^*$	$10,75 \pm 0,34$
iNOS, нмоль/мг білка/хв	$0,59 \pm 0,05^*$	$0,38 \pm 0,07$
Ендотелін-1, нг/мл	$1,42 \pm 0,27^*$	$0,36 \pm 0,09$
iNOS/ендотелін-1, ум. од.	$0,59 \pm 0,09^*$	$2,18 \pm 0,59$

Примітка: $p < 0,05$, у порівнянні з контрольною групою.

відповідати вазодилатацією на ендотелійзалежні субстанції при хронічній гіпоксії [10]. Така позиція підтверджується встановленим зворотним кореляційним зв'язком між рівнем тиску в легеневій артерії та вмістом метаболітів оксиду азоту в крові дітей, хворих на муковісцидоз ($r = -0,35$). Водночас, у пацієнтів з муковісцидозом рівень iNOS в 1,5 рази перевищував показники контрольної групи ($p < 0,05$), що може бути наслідком напруженого функціонування ендогенної вазодилатуючої системи, оскільки відомо, що індукційні ізоформи NO-синтази продукують оксид азоту у декілька разів більше його нормальних величин. У результаті пригнічується активність ендотеліальної NOS, що функціонує у фізіологічних умовах і, як наслідок, зменшується продукція ендотеліального оксиду азоту й відбувається поступове підвищення вазоконстрикторних факторів [2]. Підтвердженням цього є відзначені високі показники ендотеліну-1 у хворих на муковісцидоз. Так, якщо в контрольній групі рівень ендотеліну-1 склав $0,36 \pm 0,09$ нг/мл, то у пацієнтів, хворих на муковісцидоз, його вміст дорівнював $1,42 \pm 0,27$ нг/мл ($p < 0,05$). Крім того, незважаючи на підвищений рівень iNOS у хворих на муковісцидоз, співвідношення iNOS/ендотелін-1 у цій групі спостереження було в 3,7 рази нижчим за такий у контрольній групі, що свідчило про неадекватну вазоконстрикторну відповідь у хворих на муковісцидоз і недостатню продукцію вазодилаторів.

Отримано позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ендотеліну-1 й градієнтом тиску на клапані легеневої артерії ($r = +0,45$), а також з ІММЛШ ($r = +0,41$), що відповідає даним спеціальної літератури: підвищення рівня ендотеліну-1 в крові є одним з маркерів ураження міокарда й легеневої гіпертензії [5].

Отже, перебіг муковісцидозу супроводжується дисбалансом судинного тонуусу з переважанням вазоконстрикції над вазодилатацією.

Нині відомо, що застосування L-аргініну покращує ендотелійзалежну вазодилатацію як у пацієнтів з високим ризиком кардіоваскулярних захворювань, так і у здорових осіб [6]. В умовах експериментальної гіпоксії L-аргінін здатний регулювати гіпоксичну легеневу гіпертензію, а також сприяти структурній ремодуляції васкулярних змін шляхом промоції продукції оксиду азоту і, як наслідок, інгібіції ендотеліну-1 [9].

Встановлено, що внутрішньовенна інфузія Тівортину (аргініну гідрохлорид) дітям, хворим на муковісцидоз,



призводила до підвищення в 1,4 рази вмісту оксиду азоту в сироватці крові, рівень якого після закінчення курсу лікування склав $8,71 \pm 0,47$ мкмоль/л проти $5,96 \pm 0,37$ мкмоль/л до проведення терапії ($p < 0,05$), зменшенню градієнту тиску на клапанах легеневої артерії з $2,82 \pm 0,09$ мм рт. ст. до початку лікування до $2,43 \pm 0,06$ мм рт. ст. після застосування препарату ($p < 0,05$) та рівня легеневого тиску з $39,2 \pm 2,3$ мм рт. ст. до $29,8 \pm 1,9$ мм рт. ст. відповідно ($p < 0,05$). Слід підкреслити, що надмірного вазодилатційного ефекту за межами фізіологічного діапазону не спостережено. Прийом L-аргініну не викликав розвитку надмірного гіпотензивного ефекту, ортостатичної дизрегуляції або рефлекторної тахікардії.

ВИСНОВКИ

Ендотеліальна дисфункція у дітей, хворих на муковісцидоз, є одним із важливих факторів, що призводить до розвитку легеневої гіпертензії та ремоделювання міокарда лівого шлуночка.

У дітей, хворих на муковісцидоз, відбувається ремоделювання міокарда лівого шлуночка, на що вказувало збільшення його маси й об'єму камери.

Застосування препарату Тівортін® (аргініну гідрохлорид) у терапії дітей, хворих на муковісцидоз, є патогенетично обгрунтованим і сприяє зростанню генерації метаболітів оксиду азоту, зменшенню легеневої гіпертензії.

Перспективи подальших наукових досліджень. При обстеженні дітей, хворих на муковісцидоз, важливою є оцінка стану функції ендотелію та своєчасне виявлення змін з боку серцево-судинної системи. Застосування препарату Тівортін у комплексному лікуванні муковісцидозу є перспективним та ефективним методом корекції легеневої гіпертензії за рахунок посилення продукції оксиду азоту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Голиков П.П. Метод определения нитрита/нитрата (NO_x) в сыворотке крови / П.П. Голиков, Н.Ю. Николаева // Биомедицинская химия. – 2004. – Т. 50, №1. – С. 79–85.
2. Сосунов А.А. Оксид азота как межклеточный посредник / А.А. Сосунов // Соревский образовательный журнал. – 2000. – №2. – С. 25–29.
3. Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников, В.Ю. Мареев [и др.] // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 3, №2. – С. 11–15.
4. Agabiti-Rosei J. Hypertensive left ventricular hypertrophy: Pathophysiological and clinical issues / J. Agabiti-Rosei, M.L. Lorenza // Blood Pressure. – 2001. – Vol. 10. – P. 288–298.
5. Koller-Strametz J. Big endothelin-1, interleukin-6 and noradrenaline plasma levels as related to left ventricular dysfunction in patients with chronic heart failure / J. Koller-Strametz, R. Pacher, B. Frey [et al.] // Europ. Heart J. – 1997. – Vol. 18, Abstr. Suppl. – P. 179.
6. Siani A. Blood pressure and metabolic changes during dietary L-arginine supplementation in humans / A. Siani, E. Pagano, L. Iacovello [et al.] // Amer. J. Hypertens. – 2000. – Vol. 13. – P. 547–551.
7. Budhiraja R. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension / R. Budhiraja, R.M. Tuder, P.M. Hassoun // Circulation. – 2004. – Vol. 109 (2). – P. 159–165.
8. Romano M. Endothelial perturbation in cystic fibrosis / M. Romano, M. Collura, L. Lapichino [et al.] // Thromb Haemost. – 2001. – Vol. 86 (6). – P. 1363–1367.
9. Fineman J.R. L-Arginine, a precursor of EDRF in vitro, produces pulmonary vasodilatation in lambs / J.R. Fineman, R. Chang, S.J. Soifer // Am. J. Physiol. – 2001. – Vol. 261, №5. – Pt. 2. – P. 1563–1569.
10. Yoon S.S. Pseudomonas aeruginosa anaerobic respiration in biofilms: relationships to cystic fibrosis pathogenesis / S.S. Yoon, R.F. Hennigan, G.M. Hilliard [et al.] // Dev. Cell. – 2002. – Vol. 3. – P. 593–603.
11. The Fourt Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents // Pediatrics. – 2004. – Vol. 114 (2). – P. 555–576.

Відомості про авторів:

Леженко Г.О., д. мед. н., професор, зав. каф. госпітальної педіатрії і дитячих інфекційних хвороб ЗДМУ.

Пашкова О.Є., к. мед. н., асистент каф. госпітальної педіатрії і дитячих інфекційних хвороб ЗДМУ.

Адреса для листування:

Леженко Геннадій Олександрович. 69063, м. Запоріжжя, пр. Леніна, 70. ЗОКДЛ, каф. госпітальної педіатрії і дитячих інфекційних хвороб ЗДМУ.

Тел.: (061) 222 21 37, (050) 540 64 95.

e-mail: lezhenko@yandex.ru