

Оригинальные статьи

УДК: 618.12 – 608:053.2/.6 – 615.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ДІТЕЙ З КАРДІАЛЬНИМИ ДИЗРИТМІЯМИ ТА ЇЇ ФАРМАКОТЕРАПІЯ

Волосовець О.П., Кривопустов С.П., Досенко В.Є., Мороз Т.С.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця АМН України

РЕЗЮМЕ

В статті представлено данні обстеження 160 дітей з порушенням серцевого ритму та провідності. Було виявлено, що порушення функцій серця (автоматизму, провідності, збудливості) корелюють зі ступенем дисфункції ендотелію. При погіршенні функціонального стану ендотелію зменшується відсоток номотопних порушень ритму, а порушення провідності та комбіновані аритмії зростають. Запропоновано диференційований підхід до терапії дітей з кардіальними дизритміями на фоні дисфункції ендотелію в залежності від ступеню її тяжкості.

Ключові слова: діти, кардіальні дизритмії, ендотеліальна дисфункція, лікування.

SUMMARY

In the article the results of inspection 160 children with violation of cardiac rhythm and conductivity are presented. It was discovered that violations of functions of heart (to automatism, conductivity, excitability) correlate disfunctions of endothelia with a degree. The percent of parafunctions sine knot diminishes at worsening of the functional state of endothelia, and an asequence and combined arrhythmias grow. The differentiated going is offered near therapy of children from cardiac arrhythmias on a background disfunction of endothelia depending on the degree of its weight.

Keywords: children, cardiac arrhythmias, endothelial disfunction, treatment.

Проблема порушень серцевого ритму та провідності протягом останнього десятиріччя є однією з найбільш актуальних у дитячій кардіоревматологічній практиці у всьому світі, так і в Україні [Приходько В.С., 2005; Бережний В.В., 2006]. Так, за останнє десятиріччя в Україні відмічається чотирикратне збільшення випадків даної патології у дитячій популяції. За даними різних авторів розповсюдженість серцевих дизритмій складає від 10% до 38% [Майданник В.Г., 2002; Школьнікова М.А., 2005]. Зацікавленість клініцистів проблемою аритмій постійно підтримується незадоволенням ефективністю існуючих схем лікування на фоні неухильного зростання питомої ваги порушення серцевого ритму та провідності серед кардіальних патологій дитячого віку.

Доведено, що дисфункція ендотелію є одним з ланцюгів патогенезу захворювань різних систем організму, в тому числі серцево-судинної системи [Малая Л.Т., 2002; Schiez A., Kittel M., 2003]. Достатня активність eNOS, впливаючи на рівень продукції оксиду азоту в крові обумовлює нормальний функціональний стан ендотелію [Мойбенко О.О., 2004; Сагач В.Ф., 2005]. Показано, що алельний поліморфізм гена eNOS має велике значення у формуванні схильності до розвитку захворювань серцево-судинної системи, зокрема ішемічної хвороби серця та гострого коронарного синдрому, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії [Wang X.L., 2000; Nakayama M. et al., 2005; Досенко В.Є., Хайтович М.В., 2006; Пархоменко В.Д., 2006].

Так, трансверсія G⁸⁹⁴→T в 7-му екзоні призводить до заміни глютаміну на аспарагін у 298 положенні білка eNOS, що спричинює зменшення базальної продукції NO та клінічно асоціюється з розвитком коронарспазму, інфаркту міокарду, гіпертонічної хвороби та дисфункції ендотелію у осіб молодого віку, особливо у тих, хто палить, вродженими вадами серця [Colombo M., 2002; Hibi K. et al., 1998]. Поліморфізм у промоторі гена eNOS, що спричинює зниження активності eNOS майже на 50%, можна вважати незалежним предиктором розвитку спазму коронарних артерій [Tanus-Santos J., 2005; Wang X.L., 2000].

Поряд з цим, ендотеліальну дисфункцію розглядають як один з патогенетичних факторів порушення серцевого ритму та провідності [C. Fatini, S. Guiducci, 2004]. В літературі зустрічаються дані щодо зв'язку поліморфізму у гені eNOS з розвитком фібриляції передсердь у дорослих. Зв'язок поліморфізму гену eNOS з розвитком порушень серцевого ритму та провідності у дітей не вивчався взагалі.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Нами було проведено комплексне клініко-інструментальне обстеження 160 дітей з порушенням серцевого ритму та провідності віком від 6 до 18 років, з них 89 хлопчиків (55,6%) та 71 дівчинка (44,3%). Діти перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні кардіоревматології КМДКЛ №2. Групу контролю склали 30 відносно здорових дітей. Діагноз верифікували у відповідності до МКХ X перегляду.

Комплекс обстеження складався з вивчення скарг, анамнезу захворювання і життя, загально-клінічних, інструментальних та лабораторних обстежень. З метою дослідження енергетичного забезпечення клітин досліджували рівень аденілових нуклеотидів в еритроцитах периферичної крові методом високочастотного електрофорезу на папері (Воскобойников В.Г., 1966). Функціональний стан ендотелію досліджували шляхом визначення ендотеліозалежної вазодилатації за результатами проби з реактивною гіперемією, адаптованої нами для дитячого віку. При значеннях приросту діаметру плечової артерії при реактивній гіперемії менше 10% діагностували ендотеліальну дисфункцію.

Активність ферменту визначали за допомогою флуориметричної детекційної системи (FCANOS-1, Sigma), виражали в одиницях флуоресценції (UF) за хв. на 10⁶ клітин. Для виділення ДНК з біологічного матеріалу (з крові та/або букального соскобу) використовували набір реагентів DiatomTM Prep 200 («Лабораторія Изоген», РФ). Групу дослідження склали 107 дітей з ПРС, групу контролю - 100 відносно здорових дітей. Визначення алельного поліморфізму 7-го екзону гена ендотеліальної NOS (G⁸⁹⁴→T) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (PCR) з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP) за Hibi K. et al. (1998). Ампліфікацію ділянок ДНК проводили за допомогою пари специфічних праймерів: прямий (sense, 5'-3') та зворотній (antisense, 3'-5')-«Синтол» (Росія) з додаванням 0,5 ОД Таq-полімерази («АмпліСенс», Росія). PCR проводили в термоциклері «Applied Biosystems 2700» («PerkinElmer», США). Для подальшої рестрикції використовували 5 ОД рестриктази MboI або (8 ОД рестриктази Eco24I) («Ферментас», Литва). Візуалізація ДНК після горизонтального електрофорезу (160 V протягом 40 хв) проводилася за допомогою транслюмінатору («Біоком», Росія) та відеосистеми ViTran (Росія).

Алельний поліморфізм промотору гена NOS ($T^{-786} \rightarrow C$) визначали із застосуванням Taq-Man SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, USA), що включає прямий ($5' \rightarrow 3'$), зворотній ($3' \rightarrow 5'$) -праймери та флуоресцентні зонди до алелю Т та алелю С та 7500 Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, USA). Програма ампліфікації складалася з 55 циклів (денатурація - 92°C , 15 с, гібридація та елонгація - 60°C , 1 хв.), після чого проводився аналіз по дискримінації алелів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед основних скарг у дітей обстежуваної групи домінували кардіалгії (78,7%), перебої у роботі серця (75%), серцебиття (71,8%), підвищена втомлюваність (66,2%), головний біль (16,2%), тощо.

Супутню патологію мали 100 дітей (62,5%). Серед супутніх захворювань у дітей основної групи переважали вегето-судинні дисфункції за змішаним (11,2%) та гіпотензивним (48,7%) типами, патологія ЛОР-органів (хронічний тонзиліт компенсованої (30,80%) та декомпенсованої форми (37,91%), а також патологія шлунково-кишкового тракту (28,1%). Вторинну кардіоміопатію мали 52 (32,5%) обстежених, захворювання нирок 6 (3,7%) дітей, патологію щитоподібної залози (збільшення щитоподібної залози 1-2 ст., ДТЗ) – 7,5%, бронхіальну астму – 1,25%, atopічний дерматит – 1,8%, реактивний артрит – 5,6% обстежених.

Функціональний стан ендотелію оцінювали за допомогою проби з реактивною гіперемією та визначення активності синтази оксиду азоту у тромбоцитах. За результатами проби з реактивною гіперемією було виявлено, що у дітей основної групи діаметр плечової артерії на фоні компресії зменшувався значно менше, у порівнянні з дітьми контрольної групи, 16% та 24% відповідно ($p < 0,05$). Після декомпресії у дітей основної групи спостерігалось зростання діаметру плечової артерії на 24%, тоді як у дітей контрольної групи після декомпресії діаметр плечової артерії змінювався на 37%. Загальний приріст діаметру плечової артерії після декомпресії становив $9,5 \pm 0,24$ см, що дало підставу констатувати наявність дисфункції ендотелію. У дітей контрольної групи приріст діаметру плечової артерії після декомпресії становив $17,1 \pm 0,56$ см, що у свою чергу свідчить про відсутність порушення функціонального стану ендотелію.

При визначенні активності синтази NO було виявлено, що достовірне зменшення активності eNOS мали діти з комбінованими порушеннями серцевого ритму та провідності, такими як WPW-, CLC – синдроми ($0,3 \pm 0,03$ у порівнянні з $0,56 \pm 0,07$ контрольної групи) та діти, з порушенням провідності (AV блокади I-II ст.) - $0,29 \pm 0,15$.

Незначне зменшення активності eNOS відмічалось в групі дітей з порушенням функції збудливості - $0,478 \pm 0,04$, однак, значення активності eNOS у цій групі залежало від типу дизритмії. Так, у дітей з екстрасистолічною дизритмією з вузькими комплексами показник активності eNOS був нормальним ($0,635 \pm 0,26$ у порівнянні з $0,56 \pm 0,07$ контрольної групи), у дітей з екстрасистолічною дизритмією з широкими комплексами показник активності eNOS був у межах $0,196 \pm 0,10$, діти з пароксизмальною тахікардією мали нормальні показники активності eNOS ($0,605 \pm 0,03$).

При визначенні алельного поліморфізму у промоторі гена eNOS було виявлено, що патологічний алель С зустрічається достовірно частіше серед дітей з ПРС, при чому, у гомозиготному стані у 16%, у гетерозиготному – у 34,5%. Кількість патологічних гомозигот в групі дітей з порушенням серцевого ритму та провідності у 2,2 рази перевищувало таку в контрольній групі. При вивченні поліморфізму у 7 екзоні гена NOS достовірних відмінностей розподілу патологічного алелю Т серед дітей з ПРС у порівнянні з контрольною групою виявлено не було.

Таблиця 1

Алельний поліморфізм гена eNOS у дітей з порушенням серцевого ритму та провідності

| Варіант генотипу | Промотор $T^{-786} \rightarrow C$ | | Екзон 7 $G^{894} \rightarrow T$ | |
|--------------------------|-----------------------------------|-------------|---------------------------------|------------|
| | Контроль (n=84) | ПРС (n=107) | Контроль (n=89) | ПРС (n=99) |
| AA, n (%) | 40 (48,2) | 53 (49,5) | 28 (31,5) | 59 (59,6) |
| Aa, n (%) | 38 (45,8) | 37 (34,5) | 57 (64,0) | 37 (37,4) |
| aa, n (%) | 6 (7,14) | 17 (15,8) | 4 (4,5) | 3 (3,0) |
| Вірогідність відмінності | P=0,112 | | P=0,001 | |

За результатами генотипування дітей було виявлено, що у дітей з С/С генотипом частіше спостерігається синусова тахікардія та екстрасистолічна дизритмія. Так, серед дітей з синусовою тахікардією патологічний алель С зустрічається у 50% випадків, з них у 41,6% - у гомозиготному стані та у 8,3% у гетерозиготному. Серед дітей з екстрасистолічною дизритмією патологічний С-алель зустрічався у 64,7% випадків: 35,2% та 29,4% у гомозиготному та гетерозиготному стані відповідно.

У дітей з брадиаритмією патологічний С-алель зустрічається у 49,1%, з них лише у 8,7% у гомозиготному стані, тобто 8,7% дітей з брадиаритмією мають С/С генотип, тоді як Т/Т генотип має місце у 50,8% дітей. Серед дітей з АВ I-III ст. патологічний С – алель зустрічається у 50%, проте лише у 12,5% у гомозиготному стані.

Отже, поліморфізм у промоторі гена eNOS ($T^{-786} \rightarrow C$) пов'язаний з розвитком порушень серцевого ритму та провідності, а саме, синусової тахікардії та екстрасистолічної дизритмії у дітей. Достовірного збільшення інших типів аритмій у носіїв патологічного С-алелю виявлено не було.

За нашими даними, поліморфізм у 7 екзоні гена eNOS не впливає на реалізацію порушень серцевого ритму та провідності. Серед дітей – носіїв Т/Т генотипу (патологічні гомозиготи) достовірних відмінностей у перебігу порушень серцевого ритму та провідності виявлено не було.

Отримані дані дозволили виділити підгрупи дітей з ПРС в залежності від ступеня дисфункції ендотелію. Для цього враховувалися показники ЕЗВД, активність NOS та генотип хворого. Слід зауважити, що до I групи ввійшло 15 дітей (9,3%), що мали практично нормальний функціональний стан ендотелію, але у їх генотипі були присутні мутантні алелі у промоторі та 7 екзоні гена eNOS; 77 дітей (48,1%) мали незначну дисфункцію ендотелію, 47 дітей (29,3%) – помірну ендотеліальну дисфункцію, 21 дитина (13,1%) – виражену ендотеліальну дисфункцію.

Аналіз електрокардіографічних даних в залежності від ступеня ендотеліальної дисфункції показав, що у дітей I підгрупи з практично нормальним функціональним станом ендотелію у 40% випадків реєструвалися номотопні порушення ритму, а саме синусова аритмія (20%) та синусова брадикардія (13,3%). Порушення провідності виникали у 20% випадків, і проявлялися подовженням інтервалу PQ (13,3%) та блокадами ніжок пучка Гіса (6,6%). Порушення функції збудливості у дітей I підгрупи реєструвалися у 20% випадків, з них у 13,3% - екстрасистола з вузькими комплексами (6,6% рання, 6,6% по типу бі/тригімінії) та пароксизмальна тахікардія (6,6%). Складні порушення ритму та провідності зареєстровано не було.

Серед дітей II підгрупи з незначною дисфункцією ендотелію номотопні порушення ритму виникали у 29,5% дітей, з них переважали синусова брадикардія (10,3%). Синусова аритмія та синусова тахікардія склали 9,0% та 5,1% відповідно, повільний передсердний

ритм та міграція суправентрикулярного водія ритму по 2,59%. Порушення провідності відмічалися у 11 дітей (14,2%), з них переважали діти, що мали подовжений інтервал PQ (5,1%) та блокади ніжок пучка Гіса (5,1%). Антрівентрикулярні блокади I та II ступеня (Мобітц I та Мобітц II) реєструвалися по 1,2% кожна. Порушення збудливості мали 40,2% дітей. При цьому, екстрасистоля з вузькими комплексами реєструвалася у 23,3% дітей II підгрупи, в том числі по типу бі/тригемінії (18,1%). Часті суправентрикулярні екстрасистоли реєструвалися у 2,59% дітей, ранні та парні – по 1,2% кожна. Екстрасистолю з широкими комплексами серед дітей II підгрупи виявлено не було. Пароксизмальна тахікардія виникала у 16,8% дітей.

Серед дітей III підгрупи з помірною ендотеліальною дисфункцією переважали порушення провідності (34%), з яких по 8,5% складала АВ блокада I ступеня та блокада ніжок пучка Гіса, АВ блокада II ступеню типу Мобітц II (4,2%) та АВ блокада типу Мобітц I (2,1%). Збільшення інтервалу PQ мало 6,3% дітей цієї групи, збільшення інтервалу QT- у 4,2% дітей. Складні порушення ритму та провідності виявлялися у 29,7% дітей III клінічної групи. З них провідне місце посідав WPW-синдром, при цьому тип А реєструвався у 4,2%, тип В – у 10,2% випадків. Синдром зменшеного інтервалу PQ відмічався у 12,7% дітей. Порушення функції автоматизму визначалися у 18,9% дітей, з них синусова брадикардія та синусова тахікардія реєструвалися однаково часто (6,3%), міграція суправентрикулярного водія ритму – у 2,1%. Синусову аритмію було виявлено у 4,2% дітей III підгрупи. Рідше (у 12,7%) відмічалися порушення збудливості, серед яких переважала екстрасистоля з широкими комплексами I-II класу (6,3%), в тому числі по типу бі/тригемінії (2,1%). Пароксизмальна тахікардія виникала у 4,2% дітей.

У дітей IV підгрупи, що мали значні прояви ендотеліальної дисфункції переважали порушення провідності (85,7%), з яких 23,8% складала АВ блокада I ступеня, 14,2% - АВ блокада II ступеню типу Мобітц II та збільшення інтервалу PQ, 9,5% - АВ блокада II ступеню типу Мобітц I, блокада ніжок пучка Гіса та синдром подовженого інтервалу QT, 4,7% - повна АВ блокада. Порушення збудливості визначалися у 42,8% дітей цієї групи. В цій підгрупі екстрасистоля з широкими комплексами I класу відмічалася у 4,7%, II класу – у 9,5%, III класу – 9,5% та IV класу - у 4,7% дітей. Екстрасистоля з широкими комплексами по типу бі/тригемінії реєструвалася у 4,7%, ранні екстрасистоли – у 9,5%. Складні порушення серцевого ритму у та провідності серед дітей IV підгрупи реєструвалися у 38% випадків. Вони були представлені синдромом зменшеного інтервалу PQ (19%), WPW- синдромом типу В (14,2%), синдромом слабкості синусового вузла (4,7%). Порушення автоматизму відмічалися у 14,2% дітей цієї групи, з них синусова брадикардія складала 9,5%, синусова тахікардія – 4,7%.

Таким чином, було виявлено, що порушення функцій серця (автоматизму, провідності, збудливості) корелюють з ступенем дисфункції ендотелію. При погіршенні функціонального стану ендотелію зменшується відсоток номотопних порушень ритму, в той час як порушення провідності та комбіновані аритмії зростають. Залежність функції збудливості міокарду від ступеня ендотеліальної дисфункції виявлено не було. Порушення реполяризації у вигляді елевації сегмента ST та інверсії зубця Т достовірно переважають серед дітей 3-4 груп.

Вишезазначені діагностичні підходи до аналізу різноманітних ланок функціонування серцево-судинної системи у дітей з дизритміями на фоні дисфункції ендотелію, дозволили нам розробити новітні кардіотерапевтичні комплекси. Диференціація схем терапії базу-

валася на ступені тяжкості ураження серцево-судинної системи, а саме - вираженості кардіалгій, які оцінювалися за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), виду та частоти дизритмії, ступеню порушень процесів реполяризації в міокарді (зміни амплітуди та полярності зубця Т, ступінь зміщення сегменту ST, кількість ST-T епізодів за добу), ступеню змін контрактильної та релаксаційної здатності міокарду лівого шлуночка, показників функціонального стану ендотелію, рівня аденілових нуклеотидів.

Враховуючи вище зазначені зміни серцево-судинної системи, які були представлені кількісно в умовних балах, всіх дітей основної групи було розподілено на групи: I група – 12 (7,5%) дітей з нормальною функцією ендотелію, але з незначними кардіоваскулярними порушеннями, другу групу складало 73 (45,6%) дітей з незначною ендотеліальною дисфункцією та помірними кардіоваскулярними змінами, третю групу – 45 (28,1%) дітей із вираженою дисфункцією ендотелію та кардіоваскулярними порушеннями. Четверту групу складало 38 (23,7%) дітей з вираженою дисфункцією ендотелію та кардіоваскулярними порушеннями. Групу контролю склали діти, які згідно зазначених критеріїв мали помірні кардіоваскулярні порушення та дисфункцію ендотелію.

На фоні базової терапії діти отримували препарати антигомтоксичного ряду за послідовною методикою: I група – Кралонін; II підгрупа – Кралонін + Галіум-хель. Діти III групи отримували препарат Ангіо-Ін'ель, діти IV групи на фоні базової та антигомтоксичної терапії отримували препарат кардіометаболічного ряду – Кардонат. Діти контрольної групи отримували лише базову терапію, що включала в себе немедикаментозні (фізіотерапевтичні методи, масаж, ЛФК, ароматерапія, психотерапія) та медикаментозні методи (седативні препарати, препарати калію та магнію). Обов'язковою була санация хронічних вогнищ інфекції. За необхідності (купування нападів пароксизмальної тахікардії або лікування шлуночкової екстрасистолії високих градацій), діти отримували антиаритмічні препарати у вікових дозах: анаприлін 1-2 мг/кг/доб. та кордарон -5 мг/кг.

Аналіз ефективності лікування проводився на 2-3 тиждень лікування з урахуванням різноманітних клінічних проявів захворювання.

В основній групі, як і в групі контролю домінували діти, що мали скарги на кардіалгії та серцебиття. Саме динаміка цих найважливіших із скарг, а також скарг на підвищену втомлюваність в основній групі сягали ступеню статистичної вірогідності ($p < 0,01$). Найбільш вираженою динаміка вказаних скарг була в III та IV групі, що пов'язано із найбільшою частотою скарг до лікування з цих груп.

Динаміка зменшення головного болю в основній групі була не такою швидкою, але більш вираженою, по відношенню до контрольної групи. Скарги на підвищену втомлюваність досягали найбільшого вірогідного регресу в IV групі, діти якої отримували метаболічний препарат Кардонат – 18,4% після лікування відносно 65,7% до лікування.

Решта скарг (запаморочення, відчуття перебоїв в роботі серця, зниження працездатності, метеочутливості, зниження пам'яті, розладів сну) мали тенденцію до зниження у дітей основної групи, але за відсутності статистичної вірогідності.

Аналіз даних холтеровського моніторингу серцевого ритму виявив статистично достовірне зменшення екстрасистолическої дизритмії у дітей всіх 4 основних груп, при цьому динаміка в I групі, до якої входили діти з нечастою екстрасистолією була більш вираженою, ніж в контрольній, що підтверджено статистично ($p < 0,01$). Серед номотопних порушень серцевого ритму найкращий терапевтичний ефект ми спостерігали у дітей із синусовою тахікардією, яка зменшувалась або зникла

практично в усіх дітей, включаючи і групу контролю. Однак повне усунення синусової тахікардії відбувалося переважно у дітей основної групи, порівняно із контрольною, статистично це не підтверджувалося. При цьому синусова брадикардія виявилася більш резистентною до проведеної терапії, як в контрольній, так і в основній групі дослідження. Зменшення даної дизритмії відбувалося у більшості дітей основної групи, проте повна її ліквідація реєструвалася значно рідше, що вказувало на стійку ваготонічну дисфункцію синусового вузла.

Покращення провідності також було більш вираженим в основній групі, ніж в контрольній та проявлялося у вигляді усунення лабільної АВ-блокади I ст. майже у всіх дітей II (89,0%), III групи (93,3%) та IV групи (94,7%) та зменшенням в 33,3% випадків епізодів АВ-блокади II ст. яка реєструвалася нами серед дітей III групи та на 18,4% серед дітей IV групи.

В результаті проведеного лікування у дітей основної групи спостерігалася значна позитивна динаміка з боку змін процесів реполяризації. Аналіз динаміки показників контрактильно-релаксаційної здатності міокарду лівого шлуночка показав статистично достовірне ($p < 0,05$) збільшення фракції вигнання (ФВ) та фракції скорочення (ФС) по відношенню до вихідних. В ході лікування в усіх групах покращувалася також діастолічна функція міокарду лівого шлуночка, яка набувала найбільшої статистичної значущості в II, III та IV групах ($p < 0,01$).

Динаміку функціонального стану ендотелію під час запропонованого лікування оцінювали на 14 добу. Аналіз даних показав достовірне збільшення показників ЕЗВД та коефіцієнту вазодилатації серед дітей всіх клінічних груп.

Повторний аналіз активності ендотеліальної синтази оксиду азоту виявив, зниження активності даного ферменту в усіх клінічних групах, проте різниця в жодній групі не досягала статистичної достовірності. Даний феномен по розцінювали, як результат замісної дії компоненту Glonoinum (гомеопатизований алопатичний препарат нітрогліцерин) у складі препарату Ангіо-Ін'ель, який є донатором оксиду азоту. Отже, ми припустили, що на фоні «замісної» терапії, власна продукція NO зменшується, а отже, активність ферменту eNOS знижується.

В ході проведеного лікування в основній групі дітей спостерігалася достовірне збільшення показників енергетичного обміну. В контрольній групі відмічалася тенденція до їх збільшення, що не сягала статистичної достовірності. Однак індивідуальний кількісний аналіз вмісту аденілових нуклеотидів показав, що наприкінці курсу лікування, на фоні позитивної динаміки показників в деяких випадках вони не сягали цифр здорових дітей. Імовірно, лише усунення етіологічного фактору (санация основного захворювання) буде сприяти повній нормалізації енергетичного забезпечення клітини.

Переносимість запропонованих препаратів була доброю, побічні ефекти не реєструвалися у жодному з випадків.

Таким чином, запропонований диференційований підхід до терапії дітей з кардіальними дизритміями на фоні дисфункції ендотелію в залежності від ступеню її тяжкості. Зазначені схеми лікування дітей сприяли нормалізації їхнього стану за рахунок зменшення частоти основних скарг, частоти порушень серцевого ритму і провідності, змін процесів реполяризації в міокарді, покращення систолічної та діастолічної функцій міокарду лівого шлуночка, нормалізації показників енергетичного обміну, що в сукупності сприяє поліпшенню якості життя.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Волосовець О.П., Кривоустов С.П., Остапчук Т.С.* Сучасні погляди на проблему дисфункції ендотелію та можливості її корекції засобами антигомотоксичної терапії // Практична ангіологія. – 2005. - №1(01). – С. 26-30;
2. *Волосовець О.П. Кривоустов С.П., Досенко В.Є., Мороз Т.С.* Роль поліморфізму в гені eNOS в розвитку порушень серцевого ритму та провідності у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. Матеріали VI конгресу педіатрів України «Сучасні проблеми клінічної педіатрії» 14-16 жовтня 2009 року, м. Київ. – 2009. – №5. – С. 16-17.
3. *Досенко В.Є.* Роль алейного поліморфізму генів ендотеліальної NO-синтази та протеасоми в патогенезі серцево-судинних захворювань: молекулярно-генетичні аспекти: автореф. на здобуття наукового ступеня д.м.н., / Досенко В.Є. - Київ, 2006;
4. *Либис Р.А., Прокофьев А.Б., Коц Я.И.* Оценка качества жизни у больных с аритмиями // Кардиология. - 1998. - №3. - С.13-17.
5. *Celemajer D.S.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / Celemajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. [et al.] // *Lancet*. – 1992. – Vol. 340. – P. 111-115.
6. *Cinzia Fatini* Analysis of minK and eNOS genes as candidate loci for predisposition to non-valvular atrial fibrillation / Cinzia Fatini, Elena Sticchi, Maurizio Genuardi [et al.] // *European Heart Journal* (2006) 27, 1712–1718.
7. *Erbs S.* Promoter but not 7 exon polymorphism of endothelial nitric oxide synthase affects training-induced correction of endothelial dysfunction / Erbs S., Baither Y., Linke A. [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*-2003.-Vol.23.-P.1814-1819.
8. *Hibi K.* Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction / Hibi K., Ishigami T., Tamura K. [et al.] // *Hypertension*.-1998.-Vol.32, N3.-P.521-526.
9. *Nakayama M.* T-786C mutation in the 50-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm./ Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. [et.al.] // *Circulation* 1999;99:2864–2870.
10. *Pabla R.* Effects of NO modulation on cardiac arrhythmias in the rat isolated heart / Pabla R., Curtis M.J. // *Circ. Res.* 1995;77:984–992.

Поступила 23.12.2009

УДК: 616.12 – 008.1:616.9 – 053.2/6

© КРИВОПУСТОВ С.П., МАРЦЕНЮК Ю.О., КОВАЛЬ О.А., 2010

МИОКАРДИТ И ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

С.П.Кривоустов, Ю.О.Марценюк, О.А. Коваль

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена проблеме миокардита у детей. Представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях миокардита, диагностических возможностях, методах лечения. Отражена роль эндомикардиальной биопсии миокарда в постановке диагноза.

Ключевые слова: дети, миокардит, инфекция, диагностика, лечение.