Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

На правах рукопису

**МОРОЗ ТЕТЯНА СЕРГІЇВНА**

УДК 616.13 /.14 – 008.74 – 008.6: [ 616.12 – 008.318+616.12 – 008.313 ] -053.5 – 092 ] -085

**ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ДІТЕЙ З ПОРУШЕННЯМИ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА ПРОВІДНОСТІ Й**

 **ШЛЯХИ ЇЇ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ**

14.01.10 – педіатрія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2009

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Національному медичному університеті

 імені О.О. Богомольця МОЗ України

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор

**Волосовець Олександр Петрович**,

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця МОЗ України,

завідувач кафедрою педіатрії №2

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, доцент

**Хайтович Микола Валентинович,**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

МОЗ України, доцент кафедри педіатрії №4

доктор медичних наук, професор

**Абатуров Олександр Євгенович,**

Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України,

завідувач кафедрою факультетської педіатрії

Захист дисертації відбудеться «\_\_\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2009 року о \_\_\_\_\_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.003.04 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця МОЗ України (01004, м. Київ, вул. Л.Толстого, 10, тел. 243-53-75)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету імені О.О.Богомольця МОЗ України (03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 3)

Автореферат розісланий «\_\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор А.Я.Кузьменко

**Актуальність теми.** 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 [Кузьменко А.Я., 1994; Бережний В.В., 1998; Приходько В.С., 2005]. Зацікавленість клініцистів проблемою аритмій серця постійно підтримується незадоволенням ефективністю існуючих схем лікування на фоні неухильного зростання питомої ваги порушення серцевого ритму та провідності серед кардіальної патології дитячого віку. 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; Мутаф’ян О.А., 2003; Школьнікова М.А., 2005]. Крім того, формування патологічного фону для реалізації захворювань серцево-судинної системи у дорослих відбувається саме в дитинстві: пізня діагностика та неадекватна оцінка прогнозу у дітей лежать в основі високої захворюваності та смертності у старших вікових групах [Ващенко Л.В.,2005; Волосовець О.П., 2006; Сенаторова Г.С., 2007].

Доведено, що дисфункція ендотелію є одним з ланцюгів патогенезу захворювань різних систем організму, в тому числі серцево-судинної системи [Малая Л.Т., 2002; Серкова В., 2005; Schiez A., Kittel M., 2003]. Достатня активність eNOS, впливаючи на рівень продукції оксиду азоту в крові обумовлює нормальний функціональний стан ендотелію [Черепок О.О., 2002; Мойбенко О.О., 2004; Сагач В.Ф., 2005; Амосова К.М., 2006; Абатуров О.Є.,2009]. 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; Agema W. et al.,2004; Casa J. et al.,2004; Nakayama M. et al.,2005; Досенко В.Є., Хайтович М.В.,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 коронароспазму, 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 еNOS з розвитком порушень серцевого ритму та провідності у дітей не вивчався взагалі.

Питання ендотеліальної дисфункції в педіатрії розвивається не так активно, як у дорослій кардіології. Серед джерел літератури відсутні праці щодо вивчення ендотеліальної дисфункції, як однієї з патогенетичних ланок серцевих дизритмій у дітей. Доведено ефективність лікування серцевих аритмій шляхом впливу на ендотелій у дорослих пацієнтів [Денисюк В., 2005]. Проблема ефективності лікування порушень серцевого ритму і провідності у дітей шляхом корекції ендотеліальної дисфункції в Україні знаходиться в початковій стадії опрацювання та потребує детального вивчення, пошуку нових, ефективних та безпечних препаратів, які б покращували метаболічні процеси в клітинах ендотелію та усували наявні порушення.

Не виключено, що медикаментозна корекція ендотеліальної дисфункції, поряд з класичними антиаритмічними препаратами, стане альтернативним кроком у профілактиці та лікуванні серцево-судинних захворювань, зокрема порушення серцевого ритму та провідності у дітей.

Все вище зазначене обумовлює мету даного дослідження.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, є фрагментом комплексної державної бюджетної теми «Розробка патогенетичних методів лікування поширеної соматичної патології у дітей різних вікових груп» (номер державної реєстрації 0109U004226).

**Мета дослідження**

Удосконалення патогенетичного лікування порушень серцевого ритму та провідності у дітей шляхом корекції ендотеліальної дисфункції.

**Задачі дослідження:**

1. Оцінити клінічне та гемодинамічне значення аритмій серця, що супроводжуються ендотеліальною дисфункцією;
2. Вивчити стан ендотелію у дітей з порушеннями серцевого ритму та провідності;
3. З’ясувати роль алельного поліморфізму гену eNOS у розвитку та перебігу порушень серцевого ритму та провідності;
4. Розробити спосіб диференційованого патогенетичного лікування дітей з порушенням ритму серця та провідності із корекцією ендотеліальної дисфункції та порівняти ефективність запропонованої схеми з існуючими схемами;

*Предмет дослідження:* Ендотеліальна дисфункція у дітей з порушенням серцевого ритму та провідності.

*Об’єкт дослідження:* Діти віком від 6 до 18 років з порушенням серцевого ритму та провідності.

*Методи дослідження:* загальноклінічні,інструментальні (ЕКГ, холтеровське моніторування ЕКГ, допплерЕхоКГ, кардіоритмографія, проба з реактивною гіперемією), лабораторні (загальні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові, визначення активності аденілових нуклеотидів в еритроцитах периферичної крові, визначення активності ендотеліальної синтази оксиду азоту у тромбоцитах, визначення поліморфізму гену eNOS), аналітико-статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Рішенняпоставлених задач дозволило отримати ряд нових даних про особливості перебігу порушень серцевого ритму та провідності на тлі дисфункції ендотелію.

У роботі вперше встановлено структуру, частоту і тяжкість перебігу порушень серцевого ритму та провідності у дітей з ендотеліальною дисфункцією. Оцінено клінічне та гемодинамічне значення серцевих дизритмій у дітей на фоні ендотеліальної дисфункції.

Вперше комплексно оцінено функціональний стан ендотелію у дітей з порушенням серцевого ритму та провідності в залежності від генотипу. Доведено діагностичну значимість проби з реактивною гіперемією у дітей з дисфункцією ендотелію.

Вперше доведено зв’язок поліморфізму в гені eNOS з розвитком серцевих дизритмій у дітей. Доведено ефективність та безпечність запропонованої схеми патогенетичного лікування дітей з порушенням серцевого ритму та провідності шляхом корекції ендотеліальної дисфункції.

**Практичне значення отриманих результатів.** На підставі проведених досліджень науково обґрунтовано доцільність своєчасної оцінки функціонального стану ендотелію за допомогою проби з реактивною гіперемією, що дає можливість опосередковано оцінювати стан коронарного резерву міокарда. Розроблено та впроваджено в практику методику проведення проби з реактивною гіперемією у дітей з дизритміями (Патент України МПК (8): А 61 В 8/00). Доведено інформативність методики дослідження ендотелій залежної вазодилятації (ЕЗВД) у дітей, що дозволяє визначити наявність дисфункції ендотелію на доклінічному етапі, та прогнозувати ризик розвитку важких ускладнень. Розроблено та впроваджено диференційовану схему медикаментозної корекції дизритмій у дітей з дисфункцією ендотелію, що дозволить зменшити ризик виникнення тяжких ускладнень, таких як фатальні аритмії та раптова серцева смерть, попередити розвиток ішемічної хвороби серця, атеросклерозу та артеріальної гіпертензії.

Результати дослідження впроваджено у роботу ряду лікувально-профілактичних установ України: відділення кардіоревматології Київської міської дитячої клінічної лікарні №2, відділення дитячої кардіохірургії, кардіології та реабілітації Інституту невідкладної і відновної хірургії ім. Гусака В.К. АМН України м. Донецьк, Обласна дитяча клінічна лікарня м. Харків, дитяча лікарня № 10 дитячого Територіального Медичного Об’єднання АР Крим.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням, проведеним на кафедрі педіатрії №2 НМУ імені О.О. Богомольця. Автором особисто проведено інформаційно-патентний пошук та аналіз наукової літератури. Здобувач самостійно здійснювала підбір груп дослідження, клінічне обстеження хворих, брала участь або самостійно проводила інструментальні та лабораторні дослідження. Проведено аналіз отриманих результатів, їх статистична обробка, сформульовано основні положення, висновки та практичні рекомендації. Автором розроблено критерії оцінки функціонального стану ендотелію у дітей, отримані деклараційні патенти України (МПК (8): А 61 В 8/00).

**Повнота опублікування матеріалів дисертації.** Основні положення дисертації викладені та обговорені на засіданні кафедри педіатрії №2 НМУ імені О.О. Богомольця, на IV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої кардіоревматології» (Євпаторія, 2005), на VІІ Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Київ, 2006), на VI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої кардіоревматології» (Євпаторія, 2007), на Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблемні питання метаболічних розладів у дітей та підлітків» (Київ, 2007), на IV конгресі педіатрів України (Київ, 2007), на IX Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Київ, 2007), на X Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Харків, 2008), на Міжнародному науковому симпозіумі «Антигомотоксична корекція порушень периферичного кровообігу та мікроциркуляції у терапії дегенеративно-дистрофічних процесів» (Київ, 2008), на VIІІ Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої кардіоревматології» (Євпаторія, 2009).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 18наукових праць у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України 6, зроблено 10 доповідей на науково-практичних конференціях, в тому числі з міжнародною участю, отримано 1 деклараційний патент*.*

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 187 сторінках, основний зміст - 153 на сторінках, і складається із вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Роботу ілюстровано 32 таблицями та 26 малюнками. Бібліографічний покажчик включає джерел (120 українсько- та російськомовних та 184 іноземних).

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал та методи дослідження.** Для вирішення поставлених задач 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 склало 30 відносно здорових дітей. Діагноз верифікували згідно до міжнародних підходів у відповідності до МКХ Х перегляду та класифікації порушень ритму серця та провідності (наказ №54 від 14.02.2002 р. МОЗ України «Про затвердження класифікації захворювань органів системи кровообігу»).

Комплекс обстеження складався з вивчення скарг, анамнезу захворювання і життя, спадкової обтяженості з серцево-судинних захворювань, загально-клінічних та лабораторних обстежень.

Алгоритм діагностики функціонального стану серцево-судинної системи включав визначення частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, аускультативних змін, електрокардіографії спокою, добового моніторингу серцевого ритму за Холтером, ехокардіографії, допплєрехокардіографії та кардіоритмографії.

Лабораторне обстеження включало загально клінічні аналізи крові, сечі, біохімічний аналіз крові з визначенням загального рівня білків та білкових фракцій, білків гострої фази, антистрептолізину О, електролітів крові.

З метою дослідження енергетичного забезпечення клітин досліджували рівень аденілових нуклеотидів в еритроцитах периферичної крові методом високовольтного електрофорезу на папері (Воскобойников В.Г., 1966). Дане досліджування здійснювалося на базі НДЛЦ НМУ імені О.О. Богомольця.

Стандартну електрокардіографію реєстрували на електрокардіографі «Esaote-Biomedica» (Italy) та «Fukuda Denshi Cardiomax FX-326 U» (Japan) у 12 відведеннях за стандартною методикою.

 Добове моніторування серцевого ритму здійснювали за допомогою трьохканальної холтеровської системи «Zymed 1810» (USA). Аналіз ЕКГ проводився на персональному комп’ютері («Hewlett Paсkard», USA) в реальному масштабі часу (real time analysis). При інтерпретації даних холтеровського моніторування серцевого ритму ми користувалися кількісними параметрами за Л.М.Макаровим (2000, 2002), А. Дабровски, Б. Дабровски, Р. Піотрович (2000), Рябикіною М. (2004).

Морфофункційний стан серця, центральну та внутрішньосерцеву гемодинаміку оцінювали за допомогою ехокардіографії (М,В-режими) та допплєрехокардіографії (PW, CW, Color) за допомогою апаратів ультразвукової діагностики «Hitachi EUB-315» (Japan), «Aloka SSD-1100 Flexus» (Japan) та «Hewlett Packard Sonos-2000» (USA). Ехокардіографія (М, В-режими сканування) та допплєрехокардіографія (PW, CW, Color) проводилася за загальноприйнятими методиками. Користувалися стандартами American Society of Echocardiography Commіttee on Nomenclature and Standarts.

Оцінка стану вегетативної нервової системи проводилася на основі дослідження трьох основних її параметрів – вихідного вегетативного тонусу, вегетативної реактивності і вегетативної забезпеченості, які визначалися за допомогою кардіоритмографії (КРГ) в стані спокою та під час проведення функціональних проб (дихальний тест, психомоторний тест, КОП). Кардіоритмографія проводилася на апараті «Кардіо Спектр» виробництва «Солвейг» (Україна). При дослідженні ВРС використовували стандартні статистичні методи (Time domain) та проводили спектральний аналіз (Friquency domain) за методикою швидкого перетворення Фур’є. Отримані показники аналізували у відповідності з рекомендаціями Європейського суспільства кардіологів та Північноамериканського суспільства по електростимуляції та електрофізіології (1996р.) та за нормативними таблицями показників ВРС для дітей (Макаров Л.М., Заварушкіна О.Н., 2001).

 Всім дітям проводилася оцінка якості життя (ЯЖ) за анкетою Р.А. Лібіса, А.Б. Прокоф’єва, Я.І. Коца «Качество жизни больных с аритмиями», модифікованою для дитячого віку (Волосовець О.П., Кривопустов С.П. Марценюк Ю.О, 2006).

Функціональний стан ендотелію досліджували шляхом визначення ендотелійзалежної вазодилятації за результатами проби з реактивною гіперемією, адаптованої нами для дитячого віку (Патент № 32359 «Спосіб діагностики ендотелій залежної вазодилятації у дітей», МПК(8): А61В8/00 від 12.05 2008р.). При значеннях приросту діаметру плечової артерії при реактивній гіперемії менше 10% діагностували ендотеліальну дисфункцію.

Визначення активності синтази оксиду азоту проводили у відділі експериментальної кардіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця АМН України. Виділення тромбоцитів з венозної крові проводили поетапно, з наступним ресуспензуванням тромбоцитів в буфері Тіроде. Підрахунок кількості тромбоцитів проводили в камері Горяєва. Для визначення активності eNOS у тромбоцитах використовували флуориметричну детекційну систему (FCANOS-1, Sigma). Активність ферменту виражали в одиницях флуоресценції (UF) за хв. на 106 клітин.

Визначення поліморфізму гену eNOS проводили у відділі експериментальної кардіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця АМН України. Для виділення ДНК з біологічного матеріалу (з крові та/або букального соскобу) використовували набір реагентів DiatomTM Prep 200 («Лаборатория Изоген», РФ). Групу дослідження склало 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 К. et al. (1998). Ампліфікацію ділянок ДНК проводили за допомогою пари специфічних праймерів: прямий (sense, 5`-3`) та зворотній (antisense, 5`-3`), «Синтол» (Росія) з додаванням 0,5 ОД Taq-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). За наявності у 894 положенні 7 екзону гуанідину відбувається рестрикція ампліфікату ферментом Eco24I та два фрагменти 137 та 320 пар основ, а при заміні на тимідин, фермент Eco24I втрачає сайт для рестрикції, рестриктаза MboI, навпаки, розщеплює ампліфіковану ділянку 7 екзону (розмір 457 пар основ) на два фрагменти -137 та 320 пар основ. Візуалізація ДНК після горизонтального електрофорезу (160 V протягом 40 хв) проводилася за допомогою трансілюмінатору (“Біоком”, Росія) та відеосистеми ViTran (Росія).

 **М 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17**



**150 bp**

**100 bp**

**50 bp**

Рис. 1. Результати електрофорезу фрагменту 7-го екзону гена ендотеліальної NO-синтази після рестрикції за використання ферменту Eco24I. M – маркер молекулярної маси (bp - пари нуклеїнових основ), смужки 1,2,3,5,10,11,13,17 відповідають G/T-генотипу, 8,9 – T/T-генотипу, 4,6,7,12,14,15,16– G/G-генотипу.

Алельный поліморфізм промотору гена NOS (Т-786→С) визначали із застосуванням Taq-Man SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, USA), що включає прямий (5`-CCACCAGGGCATCAAGCT-3`), зворотній (5`-GCAGGTCAGCAGAGAGACTAG-3`) праймери та флюоресцентні зонди до алелю Т (VIC-TTCCCTGGCTGGCTGA-NFQ) та алелю С (FAM-CCTGGCCGGCTGA-NFQ) та 7500 Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, USA). Програма ампліфікації складалася з 55 циклів (денатурація - 92°С, 15 с, гібридизація та елонгація - 60°С, 1 хв.), після чого проводився аналіз по дискримінації алелей.

Отримані дані обробляли статистично з використанням програм Origin 7,0 та Microsoft Excel 2000 з використанням кореляційного аналізу. Визначали середньоарифметичну величину (М) та середню похибку середньої величини (m). Вірогідність відмінностей визначали за χ2-критерієм. Значення Р<0,05 вважали достовірним.

 **Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз сімейного анамнезу у дітей з ПРС виявив зв'язок з патологією пренатального періоду (у 16 дітей (10%) мала місце патологія протягом пренатального періоду розвитку: загроза переривання вагітності - 4%, ранні та пізні гестози - 3%, анемія - 2%, нефропатія - 1%; у матерів 7 дітей (4,3%) родорозрішення проводилося шляхом кесарського розтину), персистенція кардіотропних вірусів (у 9 жінок виявлялися імуноглобуліни М до TORCH-інфекцій (краснухи, CMV, HV), дизритмії у родичів (у 5 (3,1%) найближчих родичів обстежених дітей мала місце виражена брадикардія, WPW-синдром, миготлива аритмія, у 2 дітей (1,25%) батьки перенесли інфаркт міокарду у віці до 40 років).

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, 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, при цьому у 72% дітей на фоні хронічної патології ЛОР-органів (хронічних тонзиліт, аденоїдні вегетації), у інших 28% дітей вторинна кардіоміопатія розвивалася внаслідок інших захворювань (хронічний гастродуоденіт, реактивний панкреатит, авітаміноз, анемія І-ІІ ступеня). Захворювання нирок мали 6 (3,7%) обстежених, патологію щитоподібної залози (збільшення щитоподібної залози 1-2 ст., ДТЗ) – 7,5%, бронхіальну астму – 1,25%, атопічний дерматит – 1,8%, реактивний артрит – 5,6%.

Кореляційний аналіз виявив найбільший ступінь зв’язку ПРС з гіперплазією щитоподібної залози І-ІІ ст. (r=0,849), хронічним декомпенсованим тонзилітом (r=0,670), вегетативною дисфункцією (r=0,448). Позитивний кореляційний зв’язок виявлявся також між ПРС і порушенням постави та сколіозом (r=0,655), неревматичними ураженнями міокарду (r=0,475), деформацією грудної клітки (r=0,579).

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.

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 (р<0,05). Після декомпресії у дітей основної групи спостерігалося зростання діаметру плечової артерії на 24%, тоді як у дітей контрольної групи після декомпресії діаметр плечової артерії змінився на 37%. Загальний приріст діаметру плечової артерії після декомпресії становив 9,5±0,24 см, що дало підставу констатувати наявність дисфункції ендотелію. У дітей контрольної групи приріст діаметру плечової артерії після декомпресії становив 17,1±0,56 см, що у свою чергу свідчить про відсутність порушення функціонального стану ендотелію.

Враховуючи те, що у різних осіб та у різних вікових групах швидкість кровотоку та діаметр плечової артерії змінюються по-різному, оцінити ступінь вазодилятації більш об’єктивно можна за допомогою визначення напруження зсуву та коефіцієнту вазодилятації (чутливість судини до напруження зсуву, яка характеризує здатність до вазодилятації).

t = 4hV/D, де

t- напруження зсуву; V – максимальна швидкість кровотоку, h- в‘язкість крові (в середньому 0,05 Па); D- діаметр плечової артерії.

Коефіцієнт вазодилятації КВ:

 КВ = (∆D/D0)/ ∆t, де

∆D – зміна діаметру плечової артерії, ∆t – зміна напруження зсуву.

Визначення напруження зсуву у дітей з аритміями виявило, що у дітей основної групи відмічалося достовірно більша зміна напруження зсуву ∆t у порівнянні з контролем (3,37±0,9 та 1,0±1,02 відповідно). Коефіцієнт вазодилятації у дітей основної групи виявився меншим, ніж у дітей контрольної групи (0,06±0,72 та 0,1±0,34 відповідно), що свідчить про зниження здатності ендотелію до вазодилятації, як прояв ендотеліальної дисфункції.

При визначенні активності синтази NО було виявлено, що достовірне зменшення активності eNOS мали діти з комбінованими порушеннями серцевого ритму та провідності, такими як WPW-, CLC – синдроми (0,3±0,03 у порівнянні з 0,56±0,07 контрольної групи) та діти, з порушенням провідності (AV блокади І-ІІ ст.) - 0,29±0,15.

Незначне зменшення активності eNOS відмічалося в групі дітей з порушенням функції збудливості - 0,478±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±0,26 у порівнянні з 0,56±0,07 контрольної групи), у дітей з екстрасистолічною дизритмією з широкими комплексами показник активності eNOS був у межах 0,196±0,10, діти з пароксизмальною тахікардією мали нормальні показники активності eNOS (0,605±0,03).

При визначенні алельного поліморфізму у промоторі гену 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 гену NОS достовірних відмінностей розподілу патологічого алелю Т серед дітей з ПРС у порівнянні з контрольною групою виявлено не було.

**Структура алельного поліморфізму гену eNOS у дітей з порушенням серцевого ритму та провідності**

Таблиця 1

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Порушення серцевого ритму та провідності** | **Поліморфізм у промоторі T786→C,%** | **Р****по Хи2** | **Поліморфізм у** **7 екзоні G894→T,%** | **Р****по Хи2** |
| Т/Т | Т/С | С/С | G/G | G/T | T/T |
| Синусова тахікардія | 50 | 18,3 | 41,6 | 0,001 | 41,6 | 58 | 0 | 0,628 |
| WPW, CLC-синдром | 60 | 40 | 0 | 0,765 | 60 | 20 | 20 | 0,091 |
| Пароксизмальна тахікардія | 57 | 28,5 | 14,2 | 0,620 | 57 | 28,5 | 14,2 | 0,150 |
| AV I-III ст. | 50 | 37,5 | 12,5 | 0,826 | 62,5 | 37,5 | 0 | 0,196 |
| Брадиаритмія | 50,8 | 40,3 | 8,7 | 0,828 | 61,4 | 29,8 | 0 | 0,0002 |
| Екстрасистолія | 35,2 | 29,4 | 35,2 | 0,005 | 47 | 41,1 | 5,8 | 0,307 |
| Всього (n= 107) | 49,5 | 34,5 | 15,8 | 0,112 | 59,6 | 37,4 | 3,0 | 0,001 |
| Контроль (n=100) | 48,2 | 45,8 | 7,14 |  | 31,5 | 64,0 | 4,5 |  |

За результатами генотипування дітей було виявлено, що у дітей з С/С генотипом достовірно частіше спостерігається синусова тахікардія (р=0,001) та екстрасистолічна дизритмія (р=0,005). 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 AV I-III ст. патологічний С – алель зустрічається у 50%, проте лише у 12,5% у гомозиготному стані.

Отже, поліморфізм у промоторі гену eNOS (T-786→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 гену 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.

Виявлено зв’язок вказаних мутацій з клінічними показниками. Так, наявність патологічного алелю С у промоторі гену eNOS впливає на показники контрактильної здатності міокарду ЛШ та показники артеріального тиску. У носіїв патологічного С –алелю відмічалося достовірне збільшення індексів САТ та ДАТ.

Поряд з цим виявлено залежність активності NOS у дітей з ПРС від генотипу: носії патологічного алелю С у промоторі у гені eNOS мають достовірно менші показники активності ферменту. Особи із нормальним генотипом (Т/Т) вивільнюють NO у 2,4 рази інтенсивніше, ніж особи із С/С генотипом промотору (P<0,05), при цьому, відомо, що здатність до продукції супероксиданіону, навпаки, значно більша у носіїв С алелю (Досенко В.Є.,2006).

За нашими даними, активність еNOS при Asp/Asp варіанті 7-го екзону виявилася навпаки більшою, ніж у нормальних гомозигот, однак різниця виявилася невірогідною. Так, інтенсивність флуоресценції DAF2A була в 1,5 рази (P>0,05) нижчою у гетерозигот та 1,6 рази (P>0,05) – при генотипі Т/Т. Це було розцінено нами, як компенсаторне збільшення активності NOS в умовах зменшення базальної продукції NO у носіїв мутантних алелів.

Отримані дані дозволили виділити підгрупи дітей з ПРС в залежності від ступеня дисфункції ендотелію. Для цього враховувалися показники ЕЗВД, коефіцієнт вазодилятації, активність NOS та генотип хворого. Слід зауважити, що до І 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 гену 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 І 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 І підгрупи реєструвалися у 20% випадків, з них у 13,3% - екстрасистолія з вузькими комплексами (6,6% рання, 6,6% по типу бі/тригимінії) та пароксизмальна тахікардія (6,6%). Складні порушення ритму та провідності зареєстровано не було.

Серед дітей ІІ 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 складали 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%). Антріовентрикулярні блокади І та ІІ ступеня (Мобітц І та Мобітц ІІ) реєструвалися по 1,2% кожна. Порушення збудливості мали 40,2% дітей. При цьому, екстрасистолія з вузькими комплексами реєструвалася у 23,3% дітей ІІ підгрупи, в том числі по типу бі/тригимінії (18,1%). Часті суправентрикулярні екстрасистоли реєструвалися у 2,59% дітей, ранні та парні – по 1,2% кожна. Екстрасистолію з широкими комплексами серед дітей ІІ підгрупи виявлено не було. Пароксизмальна тахікардія виникала у 16,8% дітей.

Серед дітей ІІІ підгрупи з помірною ендотеліальною дисфункцією переважали порушення провідності (34%), з яких по 8,5% складали AV блокада І ступеня та блокада ніжок пучка Гіса, AV блокада ІІ ступеню типу Мобітц ІІ (4,2%) та AV блокада типу Мобітц І (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 ІІІ 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 ІІІ підгрупи. Рідше (у 12,7%) відмічалися порушення збудливості, серед яких переважала екстрасистолія з широкими комплексами І-ІІ класу (6,3%), в тому числі по типу бі/тригимінії (2,1%). Пароксизмальна тахікардія виникала у 4,2% дітей.

У дітей ІV підгрупи, що мали значні прояви ендотеліальної дисфункції переважали порушення провідності (85,7%), з яких 23,8% скала АV блокада І ступеня, 14,2% - AV блокада ІІ ступеню типу Мобітц ІІ та збільшення інтервалу PQ, 9,5% - AV блокада ІІ ступеню типу Мобітц І, блокада ніжок пучка Гіса та синдром подовженого інтервалу QT, 4,7% - повна AV блокада. Порушення збудливості визначалися у 42,8% дітей цієї групи. В цій підгрупі екстрасистолія з широкими комплексами І класу відмічалася у 4,7%, ІІ класу – у 9,5%, ІІІ класу – 9,5% та ІV класу - у 4,7% дітей. Екстрасистолія з широкими комплексами по типу бі/тригимінії реєструвалася у 4,7%, ранні екстрасистоли – у 9,5%. Складні порушення серцевого ритм у та провідності серед дітей ІV 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.

**Динаміка порушень серцевого ритму та провідності в залежності від ступеня ендотеліальної дисфункції**

Вищезазначені 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 базувалася на ступені тяжкості ураження серцево-судинної системи, а саме - вираженості кардіалгій, які оцінювалися за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), сумарного показника зниження якості життя, 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 та аденілатного енергетичного заряду.

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 склало 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 склало 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 антигомотоксичного ряду за послідовною методикою: І група – Кралонін; ІІ підгрупа – Кралонін + Галіум-хель. Діти IIІ групи отримували препарат Ангіо-Ін’єль, діти ІV групи на фоні базової та антигомотоксичної терапії отримували препарат кардіометаболічного ряду – Кардонат. Діти контрольної групи отримували лише базову терапію, що включала в себе немедикаментозні (фізіотерапевтичні методи, масаж, ЛФК, аромотерапія, психотерапія) та медикаментозні методи (седативні препарати, препарати калію та магнію). Обов’язковою була санація 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 (р<0,001). Найбільш вираженою динаміка вказаних скарг була в ІІІ та ІV групі, що пов’язано із найбільшої частотою скарг до лікування з цих групах.

Динаміка зменшення головного болю в основній групі була не такою швидкою, але більш вираженою, по відношенню до контрольної групи. Так, головний біль турбував значно рідше або зовсім зникав в середньому на 10,45±1,75 добу, а після курсу лікування зберігався лише у 8,3% дітей І групи, 10,9% ІІ групи та 8,8% ІІІ групи проти 16,6%, 34,2% та 48,8% відповідно до лікування (р<0,001). Найбільша динаміка скарг на головний біль відмічалася серед дітей IV клінічної групи: 7,89% після лікування та 50,0% до лікування. Проте, в групі контролю після лікування цефалгії залишалися у 13,3% дітей проти 33,3% дітей до лікування.

Скарги на підвищену втомлюваність досягали найбільшого вірогідного регресу в ІV групі, діти якої отримували метаболічний препарат Кардонат – 18,4% після лікування відносно 65,7% до лікування. В інших групах, в тому числі і в контрольній групі скарги на підвищену втомлюваність зменшувалися практично однаково на 26,6%, 32,4%, 44,6% та 30% у І, ІІ, ІІІ та контрольній групах відповідно.

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. Достовірно прослідкувати динаміку синкопальних станів нам не уявлялося можливим через те, що у більшості дітей вони виникали відносно нечасто. В період лікування у жодної дитини синкопальні стани не повторювалися.

 На 2-3 тиждень життя відмічено тенденцію до нормалізації показнику якості життя. Після лікування ЯЖ статистично підвищувалась в основній групі (1,04±0,06, 4,42±0,14, 7,52±0,33 8,12±0,76 відповідно до вихідних даних 5,88±0,03, 10,11±0,15, 16,00±0,94 та 18,03±0,27) в основному за рахунок зменшення частоти перебоїв в роботі серця та кардіалгій, покращення настрою, усунення відчуття тривоги, страху, що пояснюється, на нашу думку, не лише зменшенням симптоматики з боку кардіоваскулярної системи, але й позитивним впливом на метаболізм в клітинах центральної та вегетативної нервових систем. Нейропротекторний ефект властивий препаратам антигомотоксичної терапії Ангіо-Ін’єлю та Галіум-хелю, які мають одними з показань до застосування вегетативну дисфункцію та стани психічного та фізичного виснаження, а також L-карнітину та пиридоксаль-5-фосфату, які входять до складу препарату Кардонат.

Аналіз даних холтеровського моніторування серцевого ритму виявив статистично достовірне зменшення екстрасистолічної дизритмії у дітей всіх 4 основних груп, при цьому динаміка в І групі, до якої входили діти з нечастою екстрасистолією була більш вираженою, ніж в контрольній, що підтверджено статистично (р<0,01). Серед номотопних порушень серцевого ритму найкращий терапевтичний ефект ми спостерігали у дітей із синусовою тахікардією, яка зменшувалась або зникала 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 підтверджувалось. 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 AV-блокади І ст. майже у всіх дітей ІІ (89,0%), ІІІ групи (93,3%) та IV групи (94,7%) та зменшенням в 33,3% випадків епізодів AV-блокади ІІ ст. яка реєструвалася нами серед дітей ІІІ 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: нормалізація (зменшення епізодів зміщення на 90% та більше) положення сегменту ST в ІІ групі виявлялася у 84,7% дітей, в ІІІ групі – у 80,0%, що статистично (р<0,01; р<0,05) перевищувало показники в контрольній групі (50,00%). У IV групі нормалізація сегменту ST на 90% та більше на 14 добу лікування спостерігалася у 18,4% дітей. Нормалізація (зменшення епізодів інверсії на 90% та більше) полярності зубця Т також вірогідно (р<0,05) частіше спостерігалося у дітей основної групи (у 58,3% в І групі, 60,2% в ІІ та 57,7% в ІІІ групах) по відношенню до контрольної (33,33%). У дітей IV групи також відмічалася позитивна динаміка даного показника (47,3%), яка, проте, не досягла статистичної вірогідності. Нормалізація амплітуди зубця Т за даними стандартної ЕКГ спокою відбувалася у 83,3% дітей І групи, 83,5% ІІ групи, 80,0% ІІІ групи та 55,2% IV групи та 63,33% контрольної групи, при цьому відмінності між І, ІІ, ІІІ основною та контрольною групами були вірогідні (р<0,05).

Аналіз динаміки показників контрактильно-релаксаційної здатності міокарду лівого шлуночка показав статистично достовірне (р<0,05) збільшення фракції вигнання (ФВ) в ІІ, ІІІ та IV групах (65,38±2,47 та 64,70±2,64 і 61,45±2,84 відповідно по відношенню до вихідних 57,69±1,05 та 52,94±1,80 і 51,86±1,12 відповідно), а також підвищення фракції скорочення (ФС), яке в усіх 4 основних групах сягало статистичної значущості (34,09 ±1,07, 32,69±0,96, 33,00±2,76 та 34,18±3,72 відповідно до вихідних 31,81±1,07, 28,84±1,27, 26,47±1,21 та 24,35±0,16). Індивідуальний аналіз гемодинамічних характеристик після лікування виявляв зниження показників ФВ та ФС у дітей з гіперкінетичним типом кровообігу, який пов'язаний з гіперфункцією симпатичної ланки вегетативної нервової системи. Нормалізація даних показників, на нашу думку, сприяє більш раціональній в енергетичному плані роботі серця.

В ході лікування в усіх групах покращувалася також діастолічна функція міокарду лівого шлуночка, що більш виразно підтверджує динаміка співвідношення максимальних швидкостей пізнього та раннього наповнення ЛШ (А/Е), яка набувала найбільшої статистичної значущості в ІІ, ІІІ та IV групах (р<0,01).

Динаміку функціонального стану ендотелію під час запропонованого лікування оцінювали на 14 добу. Аналіз даних показав достовірне збільшення показників ЕЗВД та коефіцієнту вазодилятаціїсеред 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 нітрогліцирин) у складі препарату Ангіо-Ін’єль, який є донатором оксиду азоту. Отже, ми припустили, що на фоні «замісної» терапії, власна продукція NO зменшується, а отже, активність ферменту eNOS знижується.

 На 14 добу лікування ми оцінювали вегетативний гомеостаз у дітей з порушенням серцевого ритму та провідності. Так, частота нормотонічної вегетативної реактивності серед дітей з порушенням функції автоматизму становила 76,1% проти 26,0% до лікування, в ІІ групі (з порушенням провідності)– 98,6% проти 92,7%, в ІІІ групі ( з порушенням збудливості) – 75,9% проти 42%. Серед дітей з комбінованими порушеннями серцевого ритму та провідності нормотонічні реакції спостерігалися у 86% випадків, проти 64% до лікування. Збільшення частоти нормотонічного типу ВР відбувалося за рахунок зменшення в основному гіперсимпатикотонічного типу ВР (р<0,01) та в меншій мірі – асимпатикотонічного (р<0,05). Серед показників добової ВРС найбільш виразною була динаміка спектрального аналізу. Нами спостерігалася односпрямована динаміка до нормалізації (p<0,01) як високочастотного, так і низькочастотного компонентів спектру.

Позитивний вплив вищезазначених препаратів позначався на активності енергетичних процесів в клітинах. У дітей з кардіальними дизритміями на фоні дисфункції ендотелію виявлялося достовірне зниження концентрації АТФ в еритроцитах периферійної крові (0,30±0,06 по відношенню до 0,34±0,08 здорових дітей), показника суми аденілових нуклеотидів (0,39±0,52 до 1,04±0,67 здорових дітей) та енергетичного заряду Аткінса (АЕЗ) (0,49±0,09 до 0,67±0,49 здорових дітей). В ході проведеного лікування в основній групі дітей спостерігалося достовірне збільшення вище перерахованих 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 (санація 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. Надані 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, підвищення толерантності до фізичного навантаження, нормалізації показників енергетичного обміну, що в сукупності сприяє поліпшенню якості життя.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення питання, яке полягає у виявленні особливостей функціонального стану серцево-судинної системи у дітей з порушенням серцевого ритму та провідності на фоні дисфункції ендотелію з урахуванням генотипу і удосконаленні сучасних терапевтичних комплексів, спрямованих на підвищення ефективності реабілітації даного контингенту дітей.

1. Функціональний стан ендотелію у дітей з порушенням серцевого ритму та провідності визначається показниками ендотелійзалежної вазодилятації (ЕЗВД), ступенем активності eNOS та поліморфізмом у гені еNOS. У дітей з порушенням серцевого ритму та провідності має місце дисфункція ендотелію різного ступеня: від мінімальної (9,3% обстежених дітей), незначної (у 48,1%), помірної (29,3%) до вираженої (13,3% дітей).
2. Порушення функції серця (автоматизм, провідність, збудливість) корелюють із 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 має неоднозначний характер.
3. Поліморфізм у промоторі гену eNOS (T-786→C) корелює з розвитком порушень серцевого ритму та провідності (P<0,05). Частота патологічного алелю С серед дітей з порушенням серцевого ритму та провідності зустрічається у 34,5% гетерозигот та 15,8% гомозигот. При цьому, кількість патологічних гомозигот в групі дітей з порушенням серцевого ритму та провідності у 2,2 рази перевищує таку в контрольній групі. У носіїв патологічного алелю С у промоторі гену eNOS достовірно частіше спостерігається екстрасистолічна дизритмія (r=0,788) та синусова тахікардія (r=0,761). 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. Достовірного збільшення інших типів аритмій у носіїв патологічного С-алелю виявлено не було. Поліморфізм у 7 екзоні гену eNOS також не мав достовірного впливу на розвиток порушень серцевого ритму та провідності;
4. Наявність патологічних С-алелів у промоторі гену eNOS не впливає на тривалість інтервалів PQ та QT, але корелює з порушенням контрактильної здатності міокарду ЛШ (r=0,455) та показниками профілю артеріального тиску (r=0,578).
5. Запропоновано диференційований, патогенетично обгрунтований підхід до лікування дітей з порушенням серцевого ритму та провідності на фоні дисфункції ендотелію в залежності від ступеню тяжкості кардіоваскулярних розладів з включенням до терапевтичних схем препаратів Кралонін, Галіум–хель, Ангіо-Iн’єль та Кардонат, що дозволяє зменшити частоту порушень серцевого ритму і провідності; нормалізувати енергетичний обмін в міокарді; покращити систолічну та діастолічну функції лівого шлуночка, функціональний стан ендотелію; нормалізувати вегетативний гомеостаз та, як наслідок, поліпшити якість життя зазначеного контингенту дітей.

# ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи наявність високого кореляційного зв’язку між поліморфізмом у промоторі та 7 екзоні гену eNOS з розвитком ішемічної хвороби серця, атеросклерозу та артеріальної гіпертензії, всім дітям з порушенням серцевого ритму та провідності за наявності анамнестичних даних (підвищення артеріального тиску, артеріальна гіпертензія у їх близьких родичів, інфаркт міокарду у молодому віці у близьких родичів) доцільно визначити поліморфізм гену eNOS. Ці діти складають групу ризику розвитку вказаних серцево-судинних захворювань
2. Дітям з легкими порушеннями з боку серцево-судинної системи (суправентрикулярні та вентрикулярні екстрасистоли менш як 1000 на добу, синусова тахікардія із збільшенням ЧСС на 15-25% від вікової норми, лабільна атріовентрикулярна блокада І ступеню, епізоди інверсії зубця Т до 10 на добу, зниження амплітуди зубця Т до 24-15% або її підвищення понад 50% від амплітуди зубця R) на тлі дисфункції ендотелію І ступеню показано застосування, на фоні базової терапії, препарату Кралонін 10 крапель тричі на добу протягом 1 місяця
3. Дітям з помірними кардіоваскулярними розладами (суправентрикулярні та вентрикулярні екстрасистоли понад 1000 на добу, парні суправентрикулярні екстрасистоли понад 50 на добу, синусова тахікардія із збільшенням ЧСС понад 25% від вікової норми, синусова брадикардія, стабільна атріовентрикулярна блокада І ступеню та епізоди блокади ІІ ступеню до 10 на добу, епізоди інверсії зубця Т понад 10 на добу, зниження амплітуди зубця Т до 15% від амплітуди зубця R, депресія/елевація сегменту ST до 5 епізодів на добу, ФВ=55-60%, А/Е=0,7-0,9) на тлі дисфункції ендотелію ІІ ступеню рекомендовано на фоні базової терапії та препаратів Галіум-хель по 10 крапель тричі на добу протягом 1 місяця + (через 1 тиждень), Кралонін 10 крапель тричі на добу протягом 1 місяця
4. Дітям з тяжкими кардіоваскулярними розладами (суправентрикулярні екстрасистоли понад 10000 на добу або понад 10% від основного ритму, залпи суправентрикулярних екстрасистол, вентрикулярна екстрасистолія ІІІ-V градацій за В.Lown, суправентрикулярна та вентрикулярна пароксизмальні тахікардії, миготлива аритмія, атріовентрикулярна блокада ІІ-ІІІ ступеню, епізоди синоатріальної блокади ІІ-ІІІ ступеню, синдром слабкості синусового вузла, тривала інверсія зубця Т, депресія/елевація сегменту ST понад 5 епізодів на добу, ФВ<55%, А/Е>0,9) на тлі ІІІ -IV ступеню ендотеліальної дисфункції на фоні базової терапії комплексне застосування Галіум-хель по 10 крапель тричі на добу протягом 1 місяця + (через 1 тиждень) Кралонін 10 крапель тричі на добу протягом 1 місяця та Ангіо-Ін’єль по 2,2 мл (1 амп.) внутрішньом’язево через день курсом 10 ін’єкцій та Кардонат по 1 капс. Двічі на добу протягом 3-4 тижнів

**СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Сучасні погляди на проблему дисфункції ендотелію та можливості її корекції засобами антигомотоксичної терапії /Волосовець О.П., Кривопустов С.П. // Практична ангіологія. – 2005. - №1(01). – С. 26-30. (автором проведено підбір літератури, оброблено матеріал, виконано підготовку до друку);
2. Оксидантний стрес як причина ендотеліальної дисфункції у дітей / Волосовець О.П., Кривопустов С.П. // Таврический медико-биологический вестник. -2006. – №2. - Т.9. – С.24-25. (автором зібрано, проаналізовано, оброблено та систематизовано матеріал, підготовлено статтю до друку);
3. Фізіологія та патофізіологія оксиду азоту: кардіоваскулярні аспекти у дітей та підлітків / Волосовець О.П., Кривопустов С.П. // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. – 2006. -№ 4. - С. 219-231. (автором проведено аналіз даних літератури, підготовлено статтю до друку);
4. Патогенетична роль оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції в розвитку захворювань серцево-судинної системи у дітей / Волосовець О.П., Кривопустов С.П. // Здоровье ребенка. -2007. - № 2 (5). – С. 33-38. (здобувачем проведено аналіз літератури, подготовлено статтю до друку);
5. Обґрунтування патогенетичної антигомотоксичної терапії кардіальних дизритмій у дітей з ендотеліальною дисфункцією / Волосовець О.П., Кривопустов С.П. // Практична ангіологія. -2007. -№3(08). – С.39-46. (автором проаналізовано отримані результати та підготовлено статтю до друку);
6. Досвід застосування Кардонату в сучасній практиці дитячої кардіоревматології / Волосовець О.П., Кривопустов С.П. // Современная педиатрия. -2007. - № 3 (16). – С. 147-150. (здобувачем проведено аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку);
7. Регуляция процессов микроциркуляции антигомотоксическими препаратами Кралонин и Ангио-Инъель / Волосовець О.П., Кривопустов С.П. // Биологическая терапия. -2008. -№1. –С. 12-16. (здобувачем проведно аналіз отриманих даних, систематизовано матеріал, підготовлено статтю до друку);
8. Нарушение процессов микроциркуляции: актуальность в педиатрии и перспективі развития / Волосовець О.П., Кривопустов С.П. // Практична ангіологія. – 2008. - №4 (15). – С. 29-33. (автором проведено аналіз та систематизацію даних літратури, підготовлено статтю до друку);
9. Клінічне значення оцінки варіабельності серцевого ритму у дітей / Марценюк Ю.О., Іорданова С.В. // Таврический медико-биологический вестник. – 2005. –Т 8. – с. 21. (здобувачем проведено аналіз отриманиз даних, підготовлено статтю до друку);
10. Роль дисфункції ендотелію в патології серцево-судинної системи у дітей // Матеріали VII Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії». – 16-18 листопада 2006 року. – Київ. – С.56. (автором підготовлено та систематизовано матеріал, підготовлено статтю до друку);
11. Роль ендотеліальної дисфункції та факторів гемореології в генезі кардіальних дизритмій у дітей // Матеріали VII Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії». – 16-18 листопада 2006 року. – Київ. – С.56-57. (автором підготовлено матеріал до друку);
12. Механізми регуляції тонусу судин: ендотеліальні фактории вазоконстрикції та вазорелаксації // Матеріали VII Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії». – 16-18 листопада 2006 року. – Київ. – С.57. (автором підготовлено та систематизовано матеріал, підготовлено статтю до друку);
13. Сучасні підходи до кардіометаболітної терапії у дітей та підлітків / Волосовець О.П., Кривопустов С.П. // Матеріали VI всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання дитячої кардіоревматології» 26-28 квітня 2007 р. Євпаторія. С. 109. (здобувачем підготовлено та систематизовано матеріал, підготовлено статтю до друку);
14. Сучасні погляди на призначення метаболічних препаратів у дитячій кардіоревматології / Волосовець О.П., Кривопустов С.П. // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю „Проблемні питання метаболічних розладів у дітей та підлітків” (20-21 вересня 2007р.) // Перинатология и педиатрия. -2007. -№ 3 (31). –С. 102. (автором підготовлено та систематизовано матеріал, підготовлено статтю до друку);
15. Роль оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції в атерогенезі у дітей / Волосовець О.П., Кривопустов С.П. // Матеріали IVконгресу педіатрів України, 17-19 жовтня, 2007, Київ– Тези доповідей. - С. 64. (автором підготовлено та систематизовано матеріал, підготовлено статтю до друку);
16. Оцінка функціонального стану ендотелію у дітей з порушенням серцевого ритму та провідності // Матеріали VIІІ всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання дитячої кардіоревматології» 23-24 квітня 2009 р. Євпаторія (автором проведено оцінку отриманих даних, систематизовано матеріал, підготовлено статтю до друку);
17. Роль полиморфизма в гене eNOS в развитии нарушений сердечного ритма в проводимости у детей / Волосовец А.П., Кривопустов С.П. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. Тези І Конгресу Федерації педіатрів країн СНД «Дитина і суспільство: проблеми здоров’я, розвитку та харчування» 19-21 травня 2009 року, м. Київ. – 2009. –№3 (додаток). – С. 33. (автором проведено аналіз отриманих даних, оброблено та систематизовано матеріал, підготовлено статтю до друку);
18. Роль поліморфізму в гені eNOS в розвитку порушень серцевого ритму та провідності у дітей / Волосовець О.П. Кривопустов С.П., Досенко В.Є. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. Матеріали VІ конгресу педіатрів України «Сучасні проблеми клінічної педіатрії» 14-16 жовтня 2009 року, м. Київ. – 2009. – №5. – С. 16-17. (автором проведно аналіз отриманих даних, проведено статистичну обробку, піготовлено статтю до друку).

**АНОТАЦІЯ**

 **Мороз Т.С.** Ендотеліальна дисфункція у дітей з порушенням серцевого ритму та провідності й шляхи її патогенетичної медикаментозної корекції. - Рукопис.

 Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. - Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2006.

В роботі проведено комплексне дослідження частоти, характеру та клінічних особливостей порушень серцевого ритму та провідності у дітей на фоні ендотеліальної дисфункції. Встановлено зв’язок порушень серцевого ритму та провідності у дітей з алельним поліморфізмом в гені eNOS.

Комплексно оцінено стан центральної гемодинаміки та контрактильно-релаксаційної здатності міокарду, стан вегетативної нервової системи, з урахуванням добової варіабельності ритму серця та циркадної динаміки її показників, енергетичне забезпечення клітин у даного контингенту дітей.

Запропоновано схему диференційованої терапії порушень серцевого ритму та провідності у дітей на фоні ендотеліальної дисфункції в залежності від ступеню тяжкості кардіоваскулярних розладів з визначенням характеристики дизритмій та добового аналізу SТ-Т за даними Холтеровського моніторингу, загальноприйнятих ехо- та допплєрехокардіографічних показників, показників аденілової системи крові та зниження якості життя.

**Ключові слова:** діти, порушення серцевого ритму, дисфункція ендотелію, алельний поліморфізм, ендотеліальна NO-синтаза.

**SUMMARY**

**Moroz T.S.** Endothelial dysfunction in children with cardiac arrhythmias and ways of their pathogenetic correction. - The manuscript.

The dissertation for the degree of the candidate of medical sciences in specialty 14.01.10 - Pediatrics. - National Medical University named after O.O. Bogomolets, Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, 2009.

Complex research of frequencies, character and clinical features of arrhythmias at the children with the endothelial dysfunction were developed. Association of the allelic polymorphismin the endothelial nitric oxide synthase gene with cardiac arrhythmias in children was proved.

The condition of central hemogynamic and functional ability of myocardium had different character, which is connected to vegetative homeostasis and the basic disease. Features of a condition of vegetative nervous system, including variability of a heart rhythm and dynamics of its parameters were complex estimated. The changes of adenylic systems of blood which reflects power exchange are present in these patients.

The plan of the differentiated therapy of cardiac arrhythmias at the children with endothelial dysfunction is done in dependence of degrees of pathology of rhythm and conductivity, daily analysis SТ-Т according to Holter’s monitoring, Echo – and Dopplerechocardiography, the changes of adenylic systems and reductions in quality of a life is offered.

**Key words:** children, cardiac arrhythmias, endothelial dysfunction, allelic polymorphism, endothelial NO- syntase.

**АННОТАЦИЯ**

 **Мороз Т.С.** Эндотелиальная дисфункция у детей с нарушениями сердечного ритма и проводимости и пути их патогенетической медикаментозной коррекции. – Рукопись.

 Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10–Педиатрия.- Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца МЗ Украины, Киев, 2009.

В роботе проведено комплексное обследование частоты, характера и клинических особенностей нарушений сердечного ритма и проводимости у детей на фоне эндотелиальной дисфункции. Установлено связь между нарушением сердечного ритма и аллельным полиморфизмом гена eNOS.

Комплексно оценено состояние центральной гемодинамики и контрактильно-релаксационной способности миокарда, состояние вегетативной нервной системы, с учетом суточной вариабельности ритма сердца и циркадной динамики ее показателей, энергетическое обеспечение клеток у данного контингента детей.

Предложено схему дифференцированного лечения нарушений сердечного ритма и проводимости у детей на на фоне эндотелиальной дисфункции в зависимости от степени тяжести кардиоваскулярных расстройств, характеристики дизритмии и суточного анализа SТ-Т по данным Холтеровского мониторирования, общепринятых эхо- та допплерэхокардиографических показателей, показателей адениловой системы крови и снижения качества жизни.

**Ключевые слова:** дети, нарушения сердечного ритма, дисфункция эндотелия, аллельный полиморфизм, эндотелиальная NO синтаза.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| АТФ  | -аденозинтрифосфат  |
| ВАШ | -візуально-аналогова шкала |
| ВНС  | -вегетативна нервова система |
| ВР | - вегетативна реактивність |
| ВРС | -варіабельність ритму серця |
| ЕЗВД  | -ендотелійзалежна вазодилятація |
| ЕхоКГ | -ехокардіографія |
| ЕКГ | -електрокардіографія |
| КВ | -коефіцієнт вазодилятації |
| КОП | -кліноортопроба |
| КРГ | -кардіоритмографія |
| ПРС | -порушення ритму та провідності |
| ФВ | -фракція вигнання |
| ФС | -фракція скорочення |
| ЯЖ | -якість життя |

Підписано до друку 21.10.09 Формат 60\*84/16.

Папір офсетний. Друк різографія.

Тираж 100 прим. Зам. № 001

Надруковано у друкарні «Санспарель» 0445926278

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>