

*М. І. Пітик, д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврології № 2,
Д. Ю. Дельва, асистент каф. неврології № 2*
Івано-Франківський національний медичний університет
(м. Івано-Франківськ)

РІВЕНЬ ЕНДОТЕЛІНУ ТА ЙОГО ДИНАМІКА В ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

У сучасний період увагу дослідників привертає проблематика фізіологічної та патофізіологічної ролі ендотелію, його значення в ініціації, розвитку, перебігу захворювань та формуванні їхніх ускладнень. Ендотеліальна дисфункція спричиняє дисбаланс механізмів, що визначають, зокрема, судинний тонус, агрегацію та дезагрегацію клітин крові, відтворення клітин судин, при цьому порушується регуляція продукції простагліцинів, оксиду азоту, ендотеліну, адреномодуліну, натрійуретичного пептиду типу С та інших активних речовин [3, 5, 6].

Одним із потужних факторів ендотеліальної дисфункції є зміни продукції ендотеліну, який, окрім вираженої вазоконстрикторної дії, справляє опосередкований вплив на рівень реніну, тромбоксану А2 і інші фактори гуморальної регуляції [3, 6]. В низьких концентраціях ендотелін призводить до вазодилатації, однак із зростанням його вмісту в крові він звужує судини, може суттєво зменшувати коронарний кровотік. Ендотелін сприяє виділенню оксиду азоту та простагліцину з ендотеліальних клітин, що, за механізмом зворотного зв'язку, в свою чергу зменшує утворення ендотеліну в структурах ендотелію.

Ендотелін являє собою велику поліпептидну молекулу з амінокислотною біциклічною структурою, з'єднаною сульфгідрильними містками. Синтез його стимулюють тромбін, адреналін, ангіотензин. Дія ендотеліну спрямована, насамперед, на м'язові клітини.

Ендотелін є маркером та предиктором багатьох судинних патологій (ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарду, розладів ритму серця, атеросклеротичного ураження судин, легеневої та системної гіпертензії, вазоренальної патології, ішемічного пошкодження головного мозку) [5, 7, 8]. Відомо, що при гострих церебральних інфарктах підвищується рівень ендотеліну [5]; при емболічних інсультах на тлі супутньої хронічної недостатності кровообігу змінюється рівень ендотеліну [8]. Ендотеліальна дисфункція і зумовлений нею дисбаланс ендотеліну здатний провокувати розвиток транзиторних мозкових атак [1, 2]. Було встановлено зниження вмісту ендотеліну в крові хворих на транзиторні ішемічні атаки при артеріальній гіпотонії [1].

Питання ролі ендотеліну при епілепсії і динаміка його вмісту в процесі лікування залишається не з'ясованим, що і спонукало провести дані дослідження.

Нами було обстежено 120 пацієнтів з ідіопатичною генералізованою епілепсією (вік хворих був від 6 р. 9 міс. до 17 р. 11 міс.). Діагноз встановлювали за критеріями Міжнародної класифікації епілепсії і епілептичних синдромів, прийнятими у 1989 році у Нью-Дейлі. Оцінювали частоту випадків та тривалість захворювання. Вибір антиепілептичного препарату проводився відповідно до «Протоколу лікування епілепсії, епілептичних синдромів», затвердженого наказом МОЗ України № 350 від 13.07.2005 року згідно з типом випадку та формою епілепсії. Дози фінлепсину та депакіну підбирали індивідуально в залежності від частоти випадків з урахуванням маси тіла пацієнта. Рівень ендотеліну-1 у крові хворих визначали імуноферментним методом за допомогою

набору реагентів виробництва компанії Biomedica (Австрія).

Дані попередньо проведених нами досліджень [4] довели виражений позитивний вплив включення до схеми лікування препарату Тіотриазолін на перебіг хвороби та результати лікування дітей та підлітків, хворих на епілепсію. Тому ми поставили за мету дослідити рівень ендотеліну-1 у процесі лікування із застосуванням Тіотриазоліну.

Обстежені хворі на епілепсію, в залежності від лікування, були поділені на 4 групи по 30 осіб кожна:

I група — пацієнти отримували препарат із групи карбамазепінів (фінлепсин).

II група — пацієнти отримували препарат із групи вальпроатів (депакін).

III група — пацієнти отримували лікування, що включало фінлепсин та тіотриазолін.

IV група — пацієнти отримували лікування, що включало депакін та тіотриазолін.

Контрольну групу склали 9 практично здорових дітей.

Тіотриазолін призначався у вигляді 1 % або 2,5 % розчину для ін'єкцій по 2,0 в/м впродовж 10 днів.

Визначення ендотеліну-1 проводили до і після лікування у 9 хворих з кожної із 4 груп (хворі ідентичні за станом та стажем хвороби).

Отримані дані обробляли за допомогою програми Microsoft Excel з розрахунком середньої арифметичної величини — *M*, середньої похибки величини — *m*, коефіцієнту вірогідності — *p*. Статистичну значимість відмінностей визначали за допомогою критерію Ст'юдента (розбіжності середніх величин розцінювали як ймовірні при *p* < 0,05).

Рівень ендотеліну-1 у обстежених хворих наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Вміст ендотеліну-1 у дітей та підлітків, хворих на епілепсію, в залежності від важкості клінічного перебігу

Досліджувані хворі	Вміст ендотеліну-1, пг/мл
Легкий ступінь перебігу (<i>n</i> = 9)	1,18 ± 0,03*
Середній ступінь важкості (<i>n</i> = 18)	1,26 ± 0,02*
Важкий ступінь перебігу (<i>n</i> = 9)	1,31 ± 0,02*
Контрольна група (<i>n</i> = 9)	1,05 ± 0,03

Примітка: Тут і далі * — різниця достовірності в порівнянні з контролем *p* < 0,05

Як видно, в усіх обстежених хворих на епілепсію виявлено достовірне збільшення рівня ендотеліну-1.

Окрім цього, спостерігалось збільшення рівня ендотеліну-1 в залежності від важкості клінічного перебігу епілепсії. Так, вже при легкому ступені перебігу він склав 1,18 ± 0,03 пг/мл. Ця тенденція прогресувала при середньоважкому перебігу та, особливо, при важкому.

Динаміку рівня ендотеліну-1 в процесі лікування хворих I та II груп подано в таблиці 2.

Таблиця 2

Вміст ендотеліну-1 у дітей та підлітків I та II груп, хворих на епілепсію, в процесі лікування

Досліджувані групи	Вміст ендотеліну-1, пг/мл	
	до лікування	після лікування
I група	1,29 ± 0,02*	1,24 ± 0,02*
II група	1,26 ± 0,02*	1,21 ± 0,01*
Контрольна група (n = 9)	1,05 ± 0,03	

Як видно з наведеної таблиці 2, виявлено достовірне підвищення вмісту ендотеліну-1 у дітей та підлітків з епілепсією в обох групах при надходженні (в середньому до 1,29 ± 0,02 пг/мл в I-й групі та 1,26 ± 0,02 пг/мл в II-й групі) в порівнянні з контрольною групою (1,05 ± 0,03 пг/мл), що в процентному співвідношенні перевищувало дані контрольної групи на 22,9 ± 0,06 % та 20,0 ± 0,06 % відповідно. Після проведеного лікування рівень ендотеліну-1 склав в I-й групі 1,24 ± 0,02 пг/мл (вище від контрольної групи на 18,1 ± 0,06 %) а в II-й — 1,21 ± 0,01 ум. од. (більше на 15,2 ± 0,03 %), тобто практично не змінився.

Під час аналізу стану ендотеліальних показників дітей та підлітків III та IV груп були отримані такі дані (табл. 3).

Таблиця 3

Вміст ендотеліну-1 у дітей та підлітків III та IV груп, хворих на епілепсію, в процесі лікування

Досліджувані групи	Вміст ендотеліну-1, пг/мл	
	до лікування	після лікування
III група	1,26 ± 0,01*	1,15 ± 0,01*
IV група	1,23 ± 0,02*	1,14 ± 0,01*
Контрольна група (n = 9)	1,05 ± 0,03	

При застосуванні в комплексному лікуванні препарату Тіотриазолін відмічена більш виражена позитивна динаміка рівня ендотеліну-1 в III та IV групах. Так, в III групі при надходженні — 1,26 ± 0,01 пг/мл та 1,23 ± 0,02 пг/мл в IV групі, що перевищує показники в контрольній групі на 20,0 ± 0,03 % та 17,1 ± 0,06 %. Виявлено достовірне зниження вмісту ендотеліну-1 у III та IV групах при виписці з стаціонару (до 1,15 ± 0,01 пг/мл в III-й групі та 1,14 ± 0,01 пг/мл в IV групі) в порівнянні з контрольною групою (1,05 ± 0,03 пг/мл), що в процентному співвідношенні складало 9,5 ± 0,03 % та 8,6 ± 0,03 % відповідно.

Таким чином, включення до лікування Тіотриазоліну сприяє зниженню рівня ендотеліну-1 в крові хворих. Як показали отримані нами дані [4], застосування Тіотриазоліну у дітей та підлітків, хворих на епілепсію, сприяє нормалізації антиоксидантного захисту та перекисного окислення ліпідів, зниженню ендогенної інтоксикації та частоти виникнення розрядної епілептиформної активності за одиницю часу при електроенцефалографічному дослідженні, в цілому підвищує загальний ефект лікування.

Отримані нами дані можуть відображати те, що у дітей та підлітків, хворих на епілепсію, експресія ендотеліну-1 індукується порушеннями, які виникають в ендотелії мозкових судин, змінами місцевого гемостазу, розвитком біопатохімічних, імунних, прозапальних реакцій, що в свою чергу веде до підсилення вазоспазму, дезрегуляції та наростання змін в тканині головного мозку. Тому ендотелін-1 слід розглядати як суттєвий патогенетичний фактор розвитку епілепсії і ступінь його підвищення можна оцінювати як маркер клінічної важкості перебігу захворювання, а ступінь його

нормалізації в процесі лікування — як відображення загальної ефективності лікування.

Результати проведеного дослідження дозволили дійти таких висновків.

У дітей та підлітків, хворих на епілепсію, спостерігається достовірне зростання рівня ендотеліну-1 у сироватці крові в прямій залежності від важкості клінічного перебігу захворювання, що може бути його маркером.

Підвищення рівня ендотеліну-1 і виражена тенденція до його нормалізації в процесі лікування хворих на епілепсію вказує на суттєве значення ендотеліальних реакцій в патогенезі цього захворювання.

Використання Тіотриазоліну в комплексному лікуванні дітей та підлітків, хворих на епілепсію, дає значний загальний санагенний ефект та сприяє більшому ступеню нормалізації в них підвищеного рівня ендотеліну-1 порівняно з традиційним лікуванням.

Список літератури

1. Гуменюк Ю. М. Оцінка ролі ендотеліну-1 та оксиду азоту в сироватці крові хворих на транзиторні ішемічні атаки на фоні артеріальної гіпотонії // Архів клінічної медицини. — 2004. — № 2. — С. 41—44.
2. Дубенко О. Е., Шмурко А. И., Лозик Т. И. Уровень эндотелина у больных кардиоэмболическим инсультом с хронической недостаточностью кровообращения // Український терапевтичний журнал. — 1999. — № 1. — С. 52—53.
3. Малая Л. Т., Корж А. Н., Балковская Л. Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. — Харьков: Торсинг, 2000. — 432 с.
4. Пітик М. І., Дельва Д. Ю. Використання тіотриазоліну в лікуванні дітей та підлітків, хворих на епілепсію // Галицький лікарський вісник. — 2007. — № 3. — С 56—59.
5. Шевченко О. С. Дисфункція ендотелію у формуванні тяжкості серцевої недостатності // Архів клінічної медицини. — 2005. — № 2. — С. 89—92.
6. Behrendt D., Gauz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications // Am. J. Cardiol. — 2002. — Vol. 21. — P. 40—48.
7. Li J. M., Shan A. M. Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Physiol. — 2004. — Vol. 287, № 5. — P. 1014—1030.
8. Vita J., Klancy J. Endothelial dysfunction: a barometer for cardiovascular risk // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 640—643.

Надійшла до редакції 18.12.2008 р.

Н. И. Питык, Д. Ю. Дельва

Уровень эндотелина и его динамика в процессе лечения детей, страдающих эпилепсией

Ивано-Франковский национальный медицинский университет (г. Ивано-Франковск)

Установлено, что у детей, больных эпилепсией, наблюдается повышение уровня эндотелина, причём эта зависимость прогрессировала с нарастанием тяжести клинического течения заболевания. Полученные данные отображают важное значение роли эндотелина в патогенезе эпилепсии. Под влиянием лечения эпилепсии уровень эндотелина снижался в соответствии с улучшением состояния больных. Применение титотриазолина способствует улучшению состояния детей, больных эпилепсией, а также относительно большему снижению уровня эндотелина в сравнении с традиционным лечением.

M. I. Pityk, D. Y. Delva

The level of endothelin and its changes in course of treatment of the children with epilepsy

Ivano-Frankivsk State National University (Ivano-Frankivsk)

It was detected the increasing of the level of endothelin in children with epilepsy. The detected changes progressed with the severity of the clinical course of disease. The data obtained reflect an important role of endothelin in pathogenesis of epilepsy. The application of thyotriazoline contributes to an improvement of conditions in children with epilepsy and relatively more significant decreasing of endothelin level as compared with a traditional treatment.