

Каладзе Н. Н., Ющенко А. Ю.

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ДЕФЕКТА МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ РЕГУЛЯРНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», Медицинская академия имени С. И. Георгиевского, г. Симферополь

Kaladze N. N., Iushchenko A. Yu.

PECULIARITIES OF THE HORMONAL STATUS OF CHILDREN OPERATED FOR VENTRICULAR SEPTAL DEFECT DEPENDING ON THE PRESENCE OF REGULAR PHYSICAL ACTIVITY

V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical academy named after S. I. Georgievsky, Simferopol

РЕЗЮМЕ

Введение. Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) является наиболее распространенным врожденным пороком сердца, при этом более крупные межжелудочковые перегородки обычно корректируются в младенчестве с помощью операции на открытом сердце. Долгосрочные последствия коррекции межжелудочковой перегородки для систем стресса ребенка до сих пор не известны. Целью настоящего исследования явилось изучение связи регулярной физической активности и концентраций кортизола, АКТГ и мелатонина у детей, оперированных по поводу ДМЖП. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 74 ребенка (41 мальчик) в возрасте от 3 до 18 лет, перенесших операцию по поводу ДМЖП. Их профили кортизола, АКТГ и мелатонина сравнивались с аналогичными концентрациями в контрольной группе здоровых детей, соответствующих по полу и возрасту. **Результаты.** Было выявлено более низкие концентрации суточного мелатонина, а также инверсию ритма его секреции у детей, оперированных по поводу ДМЖП, что свидетельствовало о формировании внутреннего десинхроноза. Уровень АКТГ был на 44,7 % ниже, а концентрация кортизола на 41 % превышала показатели КГ. У детей с регулярной физической активностью уровни кортизола и мелатонина были сопоставимы с данными контрольной группы. **Заключение.** Результаты указывают на нарушение адаптации детей с коррекцией ДМЖП с точки зрения профилей гормонов эпифизарно-гипофизарно-надпочечниковой оси. Уровень гормонов сопоставимый с КГ наблюдался у детей с регулярной физической активностью, которая должна быть рекомендована для реабилитации пациентов, оперированных по поводу ДМЖП.

Ключевые слова: дефект межжелудочковой перегородки, кортизол, аденокортикотропный гормон, мелатонин, медицинская реабилитация.

SUMMARY

Introduction. Ventricular septal defect (VSD) is the most common congenital heart defect, with larger interventricular septa usually corrected in infancy with open heart surgery. The long-term effects of ventricular septal correction on a child's stress systems are still unknown. The aim of this study was to study the relationship between regular physical activity and the concentrations of cortisol, ACTH and melatonin in children operated on for VSD. **Material and methods.** The study involved 74 children (41 boys) aged 3 to 18 years who underwent surgery for VSD. Their profiles of cortisol, ACTH, and melatonin were compared with those in a control group of healthy children matched by gender and age. **Results.** A lower concentration of daily melatonin was revealed, as well as an inversion of the rhythm of its secretion in children operated on for VSD, which indicated the formation of internal desynchronization. The ACTH level was 44,7 % lower, and the cortisol concentration was 41 % higher than that of the CG. In children with regular FA, the levels of cortisol and melatonin were comparable to those in the CG. **Conclusion.** The results indicate a violation of adaptation in children with VSD correction in terms of the hormone profiles of the epiphyseal-pituitary-adrenal axis. The level of hormones comparable to that of CG was observed in children with regular physical activity, which should be recommended for the rehabilitation of patients operated on for VSD.

Key words: ventricular septal defect, cortisol, adrenocorticotropic hormone, melatonin, medical rehabilitation.

Дефект межжелудочковой перегородки является наиболее распространенным врожденным пороком сердца (ВПС) с распространенностью 2,62 на 1000 живорождений [1]. Небольшие ДМЖП могут спонтанно закрываться в течение первых лет жизни, тогда как более крупные необходимо корректировать хирургическим путем, чтобы предотвратить негативные последствия для здоровья, такие как легочная гипертензия или аритмии [2]. У большинства пациентов с хирургически исправленным ДМЖП ожидаемая продолжительность жизни сопоставима со здоровым населением, и поэтому они считаются физически здоровыми [2]. Однако, несмотря на хорошие результаты по сравнению с более сложными ВПС, хирургическая коррекция ДМЖП может иметь краткосрочные и долгосрочные последствия

для психологического благополучия ребенка и родителей.

В некоторых исследованиях было показано, что хирургическое вмешательство по поводу ВПС может действовать как травмирующее событие и приводить к развитию симптомов тревожности и посттравматического стрессового расстройства у детей и их родителей [3, 4]. Дети с ВПС также демонстрировали психологическую дезадаптацию с точки зрения большего количества экстернализирующих и особенно интернализирующих симптомов и более высокого уровня психических расстройств [5]. Однако исследования, изучающие последствия ВПС, в основном включали несколько пороков, и только два исследования были посвящены конкретно ДМЖП. Эти исследования показали сопо-

ставимые результаты для детей с ранней коррекцией ДМЖП и здоровых детей контрольной группы [6, 7]. Однако в долгосрочной перспективе большинство результатов указывает на негативное влияние ВПС на детей и их родителей с точки зрения более высокого уровня стресса или большего количества симптомов депрессии и тревоги, чем в контрольной группе [8, 9].

Изучая факторы риска дезадаптации у детей и родителей, тяжесть ВПС в основном была связана с более негативными последствиями для психологической адаптации как для ребенка [5, 10], так и для его матери [11]. При исследовании факторов, связанных с операцией, были выявлены ассоциации психологической дезадаптации ребенка с возрастом операции [7] и продолжительностью искусственного кровообращения [6]. Кроме того, сообщалось, что на поведение ребенка влияет психическое благополучие матери [7, 12], что указывает на важность здоровья матери для последствий состояния здоровья ребенка.

Психологическая дезадаптация, например, симптомы депрессии и тревоги или высокий уровень субъективного стресса, многократно описываемый как у детей с оперированным ДМЖП, так и у их матерей, связан с дисфункциями оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГГН), представляющей ключевую систему нейроэндокринного стрессового ответа [13, 14]. Адекватная функциональность оси ГГН необходима для адаптивного ответа на стресс, при этом хронические дисфункции приводят, например, к ослаблению иммунной системы и более высокому риску заболеваний [15]. Таким образом, изучение оси ГГН важно не только для определения текущей психологической адаптации, но и для оценки потенциально невидимых долгосрочных рисков для здоровья в будущем.

На основании результатов, касающихся дистресса у детей с ВПС и их матерей, выдвигается гипотеза о сопутствующих долгосрочных изменениях активности оси ГГН. В предыдущих исследованиях преимущественно сочетались различные пороки, что приводило к неоднородной группе пациентов [10, 11, 16]. Кроме этого, было выявлено, что регулярная физическая активность (ФА) связана с более высоким психическим здоровьем у детей и подростков [17].

Сравнивая уровни гормонов стресс-реализующей системы (кортизол, АКТГ) и стресс-лимитирующей системы (мелатонин) у детей, оперированных по поводу ДМЖП с концентрацией у здоровых детей контроля, настоящее исследование направлено на

изучение долгосрочных ассоциаций коррекции межжелудочковой перегородки и стрессовых систем у ребенка, а также влияния регулярной физической активности на функционирование оси ГГН.

Материал и методы

Было обследовано 74 ребенка (41 – мальчики), оперированных по поводу ДМЖП в возрасте 3-18 лет (медиана возраста – 9 [6; 13] лет). Контрольную группу составили 30 здоровых детей без структурной патологии сердца, средний возраст – 10,7±3,5 лет.

Всем детям определяли уровни кортизола, АКТГ в крови и 6-сульфатоксимелатонина в моче. Все исследования проводились с помощью приборов и оборудования, прошедших метрологическую проверку и аттестацию на базе Центра коллективного пользования «Молекулярная биология» Медицинской академии имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

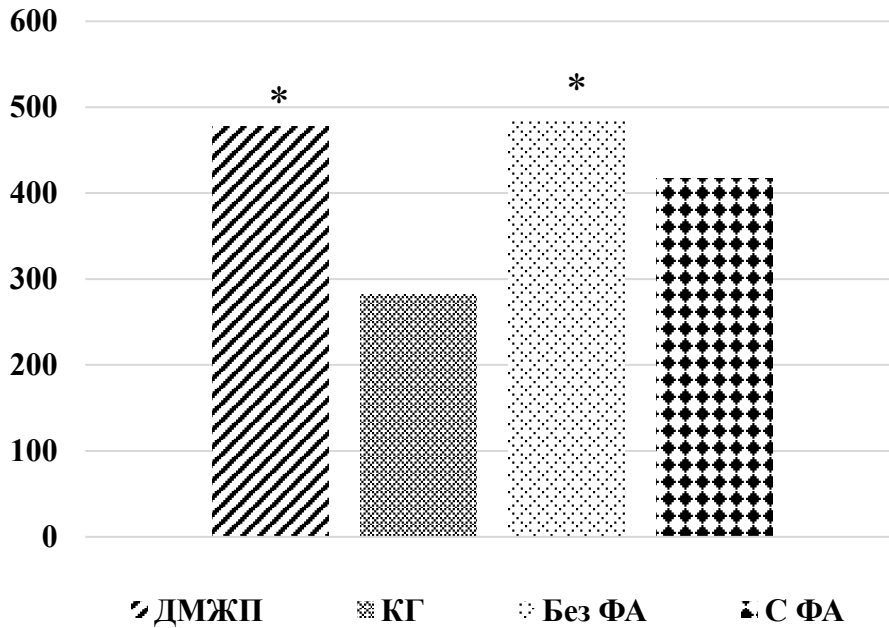
Анализ данных был выполнен с помощью статистического пакета программы SPSS (версия 23). Данные анализировали на нормальность распределения с использованием теста Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения количественных данных описательная статистика выполнена с помощью средней арифметической показателя (M) и выборочного среднего квадратичного отклонения (S), левой и правой границ 95 % доверительного интервала оценки среднего значения; при отличии от нормального распределения признака – медианы (Me), 25-й-75-й квартилей. Для оценки достоверности различий между группами по количественным признакам использовался U-критерий Манна-Уитни. Для оценки корреляционных взаимосвязей применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Для всех анализов уровень значимости был установлен на $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от наличия регулярной ФА дети, оперированные по поводу ДМЖП, были разделены на 2 группы: 1 группу составили пациенты без регулярной ФА – 58 (78,4 %) человек (средний возраст – 9 [6; 12] лет), 2 группу – 16 (21,6 %) детей с наличием регулярной ФА (средний возраст – 14 [8; 15] лет). Группы были сопоставимы по возрасту и полу ($p > 0,05$). Под регулярной ФА мы понимали спортивные занятия и секции, дозированную ходьбу как минимум в течение 1 года до проведения настоящего исследования.

В основной группе детей, оперированных по поводу ДМЖП, концентрация кортизола – 478 [400; 634] нмоль/л – была на 41 % выше, чем в КГ – 282±274, 95 % ДИ: 98,1-466 нмоль/л ($p = 0,011$). Кроме этого, было выявлено значительно более высокие уровни кортизола у детей без регулярной ФА – 483 [422; 634] нмоль/л, чем в КГ ($p = 0,010$). У детей с ДМЖП с ФА концентрация кортизола – 417 [196; 614] нмоль/л – была сопоставима с КГ ($p > 0,05$) (рис. 1).

При проведении корреляционного анализа была выявлена обратная связь между кортизолом и показателями функционального состояния сердечно-сосудистой системы ($r = -0,3$; $p < 0,05$), что свидетельствовало о влиянии функционального состояния сердечно-сосудистой системы на уровень периферического гормона адаптации.



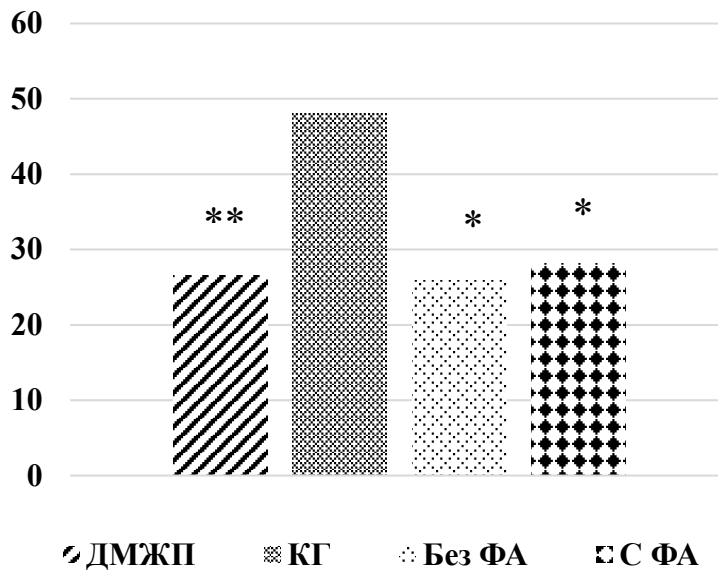
Примечание: * – уровень значимости при сравнении с КГ, $p < 0,05$.

Рисунок 1. Уровни кортизола у детей, оперированных по поводу дефекта межжелудочковой перегородки (нмоль/л)

Уровни АКТГ были значительно снижены во всех исследуемых группах: на 44,7 % в основной группе DMЖП – 26,6 [22,4; 35,5] пг/мл ($p=0,002$), на 46,2 % в группе детей без ФА – 25,9 [20,7; 35,5] пг/мл ($p=0,001$), на 20 % в группе с регулярной ФА – 28,1 [24; 45,1] пг/мл ($p=0,038$), чем в КГ – $48,1 \pm 17,3$; 95 % ДИ: 37,2-59,1 пг/мл (рис. 2).

При проведении корреляционного анализа между содержанием кортизола и АКТГ определялась прямая связь средней силы ($\rho=0,368$; $p=0,019$), что свидетельствовало о тесной связи повышенных уров-

ней кортизола с повышением АКТГ. В группе детей, оперированных по поводу DMЖП было выявлено достоверное снижение суточного содержания основного метаболита мелатонина – 6-СОМТ (133 [117; 341] нг/мл), в сравнении с КГ (405 [341; 429] нг/мл, $p=0,003$) и нарушение циркадного ритма его секреции, обусловленное повышением дневного (40,5 [28,4; 55,5] нг/мл) (в КГ – 28 [26,2; 29,6] нг/мл, $p=0,001$) и снижением ночного уровней (85 [63; 311] нг/мл) (в КГ – 374 [312; 402] нг/мл, $p=0,003$) (рис. 3).

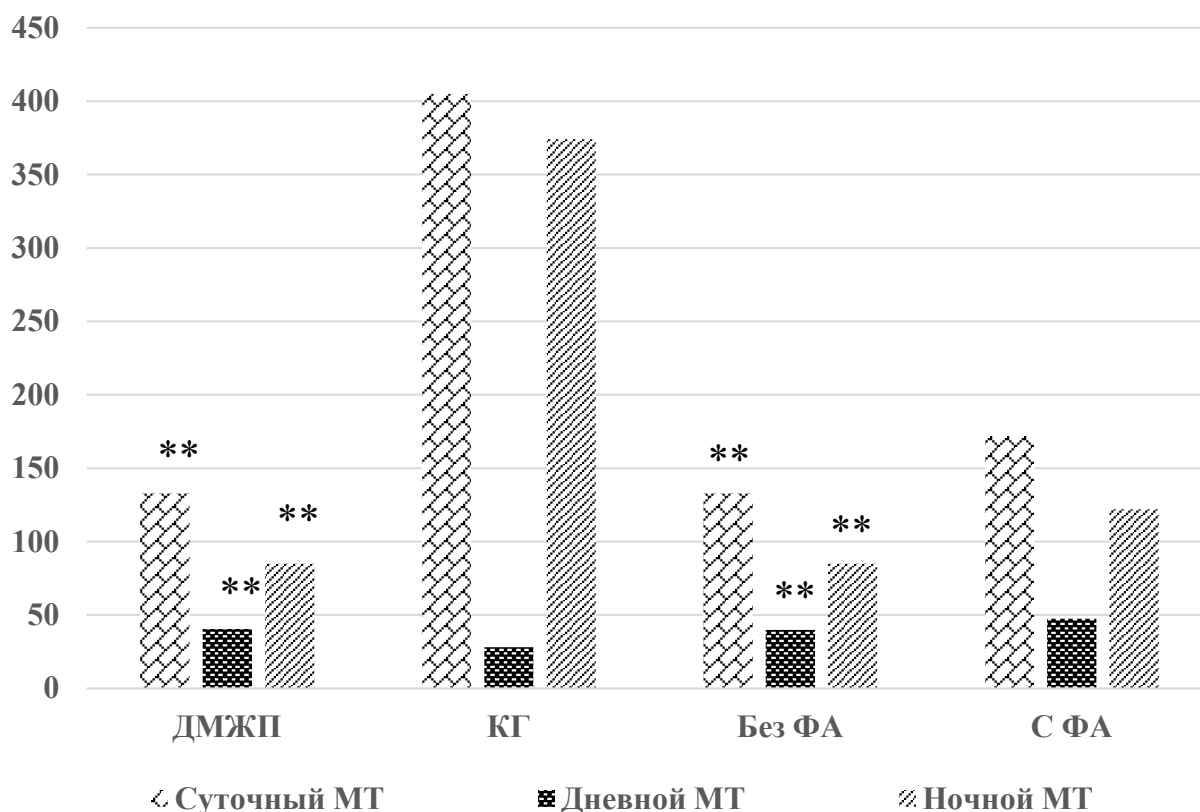


Примечание: * – уровень значимости при сравнении с КГ, $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Рисунок 2. Уровни АКТГ у детей, оперированных по поводу дефекта межжелудочковой перегородки (пг/мл)

При анализе содержания мелатонина в зависимости от приверженности регулярной физической активности выявлено, что у детей, оперированных по поводу ДМЖП без ФА, отмечалось снижение общего уровня мелатонина до 133 [116; 338] нг/мл ($p=0,002$), при этом наблюдались высокие показатели дневной концентрации – 39,9 [29,3; 52,5] нг/мл ($p=0,001$) и низкие показатели ночного содержания

– 122 [64,3; 366] нг/мл ($p=0,002$) в сравнении с группой здоровых сверстников. У пациентов, оперированных по поводу ДМЖП, с регулярной ФА в колебаниях уровней гормонов (суточная концентрация – 172 [125; 392] нг/мл; $p=0,070$; дневной уровень – 47,5 [26,5; 62,3] нг/мл; $p=0,077$; ночной уровень – 122 [64,3; 366] нг/мл; $p=0,094$) не наблюдалось отличий с КГ.



Примечание: ** – уровень значимости при сравнении с КГ, $p<0,01$.

Рисунок 3. Уровни мелатонина у детей, оперированных по поводу дефекта межжелудочковой перегородки (нг/мл)

Проведенный корреляционный анализ выявил отсутствие достоверных связей между содержанием мелатонина и полом, возрастом и типом дефекта. В тоже время, нами были выявлены достоверные связи между наличием регулярной физической активности и уровнем суточного мелатонина ($\rho=0,366$; $p=0,001$), его дневным ($\rho=0,341$; $p=0,002$), и ночным содержанием ($\rho=0,352$; $p=0,001$); возрастом оперативной коррекции ДМЖП и содержанием суточного мелатонина ($\rho=-0,511$; $p<0,001$), уровнями его дневной ($\rho=0,416$; $p=0,002$), и ночной концентраций ($\rho=-0,506$; $p<0,001$); наличием СН и уровнями мелатонина: суточной концентрацией ($\rho=-0,327$; $p=0,008$), дневным ($\rho=0,289$; $p=0,018$), и ночным содержанием ($\rho=-0,351$; $p=0,004$); Эти данные свидетельствовали о высокой значимости хронического повреждения сосудов сердца в снижении эпифизарного контроля.

Заключение

Настоящее исследование описывает нарушенную адаптацию детей, оперированных по поводу

ДМЖП с точки зрения активности эпифизарно-гипофизарно-надпочечниковой оси по сравнению со здоровыми детьми из контрольной группы. Дисбаланс в гормональном статусе в виде повышения концентрации кортизола и снижении АКТГ свидетельствует о нарушении функционирования гипофизарно-надпочечниковой системы. При ДМЖП имело место изменение функциональной активности эпифиза, связанное со снижением общего содержания мелатонина и инверсией ритма его продукции. Регулярная физическая активность способствовала нивелированию изменений в гормональном статусе детей, оперированных по поводу ДМЖП.

Понимание психологического и физиологического воздействия регулярной физической активности на состояние эпифизарно-гипофизарно-надпочечниковой оси детей после коррекции межжелудочковой перегородки важно в долгосрочной перспективе для адекватной поддержки и проведения реабилитации у данной категории пациентов.

Литература/References

- Linde D., Konings E. E., Slager M. A. et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2241-7. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.025.
- Kenny D., Stuart A. G. Long-term outcome of the child with congenital heart disease. *Paediatr Child Health.* 2009;19(1):37-42. doi:10.1016/j.paed.2008.09.014.
- Nelson L. P., Gold J. I. Posttraumatic stress disorder in children and their parents following admission to the pediatric intensive care unit: a review. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(3):338-47. doi:10.1097/PCC.0b013e3182196a8f.
- Ben-Amity G., Kosov I., Reiss A., Toren P. et al. Is elective surgery traumatic for children and their parents? *J Paediatr Child Health.* 2006;42(10):618-24. doi:10.1111/j.1440-1754.2006.00938.x.
- Latal B., Helfricht S., Fischer J. E., Bauersfeld U., Landolt M. A. Psychological adjustment and quality of life in children and adolescents following open-heart surgery for congenital heart disease: a systematic review. *BMC Pediatr.* 2009;9(1):6. doi:10.1186/1471-2431-9-6.
- Hövels-Gürich H. H., Konrad K., Skorzinski D. et al. Long-term behavior and quality of life after corrective cardiac surgery in infancy for tetralogy of Fallot or ventricular septal defect. *Pediatr Cardiol.* 2007;28(5):346-54. doi:10.1007/s00246-006-0123-z.
- Guan G., Liu H., Wang Y., Han B., Jin Y. Behavioural and emotional outcomes in school-aged children after surgery or transcatheter closure treatment for ventricular septal defect. *Cardiol Young.* 2014;24(5):910-7. doi:10.1017/S104795111300142X.
- Menahem S., Poulakis Z., Prior M. Children subjected to cardiac surgery for congenital heart disease. Part 2 – parental emotional experiences. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7(4):605-8. doi:10.1510/icvts.2007.171066.
- Soulvie M. A., Desai P. P., White C. P., Sullivan B. N. Psychological distress experienced by parents of young children with congenital heart defects: a comprehensive review of literature. *J Soc Serv Res.* 2012;38(4):484-502. doi:10.1080/01488376.2012.696410.
- Mellion K., Uzark K., Cassidy A. et al. Health-related quality of life outcomes in children and adolescents with congenital heart disease. *J Pediatr.* 2014;164(4):781-8.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2013.11.066.
- Grønning Dale M. T., Solberg Ø., Holmstrøm H. et al. Well-being in mothers of children with congenital heart defects: a 3-year follow-up. *Qual Life Res.* 2013;22(8):2063-72. doi:10.1007/s11136-012-0326-0.
- McCusker C. G., Doherty N. N., Molloy B. et al. Determinants of neuropsychological and behavioural outcomes in early childhood survivors of congenital heart disease. *Arch Dis Child.* 2007;92(2):137-41. doi:10.1136/adc.2005.092320.
- Naughton M., Dinan T. G., Scott L. V. Chapter 5 – Corticotropin-releasing hormone and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in psychiatric disease. In: Eric Fliers MK, Johannes AR, editors. *Handbook of Clinical Neurology.* Amsterdam: Elsevier. 2014;124:69-91.
- Miller G. E., Chen E., Zhou E. S. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull.* 2007;133(1):25-45. doi:10.1037/0033-2909.133.1.25.
- Kemeny M. E., Schedlowski M. Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: a stepwise progression. *Brain Behav Immun.* 2007;21(8):1009-18. doi:10.1016/j.bbi.2007.07.010.
- Spijkerboer A. W., Helbing W. A., Bogers A. J. et al. Long-term psychological distress, and styles of coping, in parents of children and adolescents who underwent invasive treatment for congenital cardiac disease. *Cardiol Young.* 2007;17(6):638-45. doi:10.1017/S1047951107001333.
- Lubans D. R., Richards J., Hillman C. et al. Physical Activity for Cognitive and Mental Health in Youth: A Systematic Review of Mechanisms. *Pediatrics.* 2016;138: e20161642.

Сведения об авторах:

Каладзе Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии, физиотерапии и курортологии ФПМКВК и ДПО ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Медицинская академия имени С. И. Георгиевского, 295051, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, e-mail: evpediatr@rambler.ru

Ющенко Александра Юрьевна – ассистент кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: yushenko_aleksandra@mail.ru

Information about authors:

Kaladze N. N. – <http://orcid.org/0000-0002-4234-8801>

Iushchenko A. Yu. – <http://orcid.org/0000-0002-3734-7169>

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 20.04.2021 г.

Received 20.04.2021