

В.М. Дудник¹, О.В. Кузь²

Аналіз вмісту ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, залежно від тяжкості й активності захворювання

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

²ВП «Лікарня Святого Миколая» КНП «ТМО № 1 м. Львова», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025). 2(146): 52-56; doi 10.15574/SP.2025.2(146).5256

For citation: Dudnyk VM, Kuz OV. (2025). Analysis of the amount of endothelin-1 in children with haemostatic disorders induced by herpetic infections depending on severity and activity of the disease. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(146): 52-56. doi: 10.15574/SP.2025.2(146).5256.

При герпетичних інфекціях відбувається активна взаємодія вірусу з імунною системою, що призводить до розвитку запальної реакції. Ця реакція може стимулювати утворення ендотеліну-1, що, своєю чергою, може посилювати запалення і призводити до порушення мікроциркуляції, посилення запалення й підвищення ризику ускладнень.

Мета – проаналізувати вміст ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, залежно від тяжкості й активності захворювання.

Матеріали та методи. Обстежено 100 дітей віком від 0 до 18 років із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями. З метою порівняння обстежено 40 практично здорових дітей. Усім обстежуваним, окрім загальноклінічних досліджень, визначено рівень С-реактивного протеїну, інтерлейкінів-1 і -6, ендотеліну-1, а також проведено полімеразну ланцюгову реакцію із визначенням вірусів простого герпесу (HSV) 1, HSV2, цитомегаловірусу, Епштейн–Барр вірусу, герпесвірусу людини (HHV) 6, HHV7 і HHV8.

Результати. Рівень ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, був вірогідно вищим порівняно зі здоровими дітьми. Рівні ендотеліну-1 були вірогідно вищими в пацієнтів із вазопатіями порівняно з тими, хто мав тромбоцитопенію і тромбоцитоз. У дітей, у яких виявлено HSV1 і HSV2, були вірогідно вищими рівні ендотеліну-1 у межах 40,81–64,40% порівняно з іншими агентами. Відзначено позитивну помірну силу взаємозв'язку між окремими показниками активності запального процесу і рівнем ендотеліну-1.

Висновки. Визначення рівня ендотеліну-1 може бути одним із показників тяжкості й активності розвитку патологічного процесу, а також майбутнім таргетом у лікуванні й профілактиці порушень гемостазу, індукованих герпетичними інфекціями в дітей.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів (батьків дітей або їхніх опікунів).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, гемостаз, ендотелін-1, порушення гемостазу, герпетичні інфекції.

Analysis of the amount of endothelin-1 in children with haemostatic disorders induced by herpetic infections depending on severity and activity of the disease

V.M. Dudnyk¹, O.V. Kuz²

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

²Separate subdivision «St. Nicholas Hospital» CNP «First Medical Union of Lviv», Ukraine

In herpes infections, the virus actively interacts with the immune system, leading to an inflammatory response. This reaction can stimulate the formation of endothelin-1, which in turn can increase inflammation and lead to microcirculatory disorders, increased inflammation and increased risk of complications.

Aim – to analyse the content of endothelin-1 in children with haemostatic disorders induced by herpes infections, depending on the severity and activity of the disease.

Materials and methods. 100 children aged 0–18 years with haemostatic disorders induced by herpetic infections were examined at the onco-haematological department of the Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital of the Vinnytsia Regional Council. For comparison purposes, 40 practically healthy children were examined. In addition to general clinical examinations, all subjects underwent C-reactive protein, interleukin (IL)-1 and IL-6, endothelin-1, and polymerase chain reaction for Herpes Simplex (HSV) 1, HSV2, Cytomegalovirus, Epstein–Barr virus, Human Herpesvirus (HHV) 6, HHV 7 and HHV 8.

Results. The level of endothelin-1 in children with haemostatic disorders induced by herpes infection was significantly higher than in healthy children. It was also noted that endothelin-1 levels were significantly ($p \leq 0.05$) higher in patients with vasopathy compared to those with thrombocytopenia and thrombocytosis. It was found that children with HSV 1 and 2 had significantly higher levels of endothelin-1 in the range (40.81–64.40%) compared with other agents. The presence of a positive moderate correlation between certain indicators of inflammatory process activity and endothelin-1 levels was revealed.

Conclusions. Determination of endothelin-1 level may be one of the indicators of severity and activity of the pathological process, as well as a future target in the treatment and prevention of haemostatic disorders induced by herpetic infections in children.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee for all participants. Informed consent was obtained from patients (parents of children or their guardians).

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: children, hemostasis, endothelin-1, pathology of hemostasis, herpetic infections.

Вступ

Герпетичні інфекції, спричинені різними видами вірусів герпесу (простого герпесу (HSV1), герпесу 2-го типу (HSV2), цитомегаловірусу (CMV), Епштейн–Барр вірусу (EBV), герпесвірусу людини (HHV) 6, HHV7 і HHV8) є поширеними захворюваннями в дітей. Хоча ці інфекції зазвичай асоціюються з респіраторними, шкірними і нервовими ураженнями, усе більше уваги приділяють їхньому впливу на систему гемостазу. Порушення згортання крові, що виникають на тлі герпетичних інфекцій, можуть призводити до різних ускладнень – від легких кровотеч до тромбоемболічних подій. Механізми порушення гемостазу при герпетичних інфекціях досить різноманітні і передбачають: пряму дію на тромбоцити (віруси можуть інфікувати тромбоцити, порушуючи їхню функцію адгезії й агрегації); пошкодження ендотелію судин (вірусна інфекція може призводити до запалення й пошкодження ендотелію судин, що сприяє активації системи згортання крові); вплив на фактори згортання (віруси можуть модулювати експресію факторів згортання крові, що призводить до порушення балансу між прокоагулянтними та антикоагулянтними механізмами); відповідь організму на вірусну інфекцію також може призводити до розвитку порушень гемостазу через активацію комплементу й утворення цитокінів [6].

Ендотелін-1 – це потужний вазоконстриктор, який відіграє важливу роль у регуляції судинного тону. Його рівень може підвищуватися при різних патологічних станах, зокрема, запальних процесах. Ендотелін-1 зменшує діаметр судин, що може призводити до підвищення артеріального тиску, спричиняє ріст і розмноження клітин гладких м'язів, що може призводити до потовщення стінок судин, стимулює утворення інших прозапальних медіаторів, посилюючи запальну реакцію, а також зумовлює згортання крові й утворення тромбів [1].

При герпетичних інфекціях відбувається активна взаємодія вірусу з імунною системою, що призводить до розвитку запальної реакції. Ця реакція може стимулювати утворення ендотеліну-1, що, своєю чергою, може посилювати запалення і призводити до таких наслідків: порушення мікроциркуляції (звуження судин може ускладнити доставку кисню і поживних речовин до інфікованих тканин, уповільнюючи процес загоєння); посилення запалення (підвищений рівень ендотеліну-1 може посилити запальну реакцію, пошкоджуючи тканини та продовжуючи захворювання); ризик тромбоемболічних ускладнень (підвищене згортання крові може призводити до утворення тромбів, які можуть закупорювати судини і викликати серйозні ускладнення) [4].

Існує обмежена кількість досліджень, присвячених вивченню рівня ендотеліну-1 у дітей із герпетичними інфекціями. Однак існуючі дані свідчать, що в таких дітей може спостерігатися підвищення рівня цього вазоконстриктора. Саме тому проведене нами дослідження сконцентроване на визначенні рівня ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, а також на встановленні його зв'язку з активністю запального процесу.

Мета дослідження – проаналізувати вміст ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, залежно від тяжкості й активності захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення мети залучено 100 дітей віком від 0 до 18 років, які проходили обстеження на базі онкогематологічного відділення КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради». Вони становили основну групу. З метою порівняння обстежено 40 практично здорових дітей. Усім обстежуваним, окрім загальноклінічних досліджень, визначено рівень С-реактивного протеїну (СРП), інтерлейкінів-1 (ІЛ-1) і інтерлейкінів-6 (ІЛ-6), ендотеліну-1, а також проведено полімеразну ланцюгову реакцію із визначенням HSV1, HSV2, CMV, EBV, HHV6, HHV7 і HHV8.

Критерії залучення до основної групи: діти віком від 1 місяця до 18 років; діти з тромбоцитопеніями і герпетичними інфекціями (CMV, EBV, HSV1, HSV2, HHV6, HHV7 і HHV8); діти з тромбоцитозами і герпетичними інфекціями (CMV, EBV, HSV1, HSV2, HHV6, HHV7 і HHV8); діти зі змінами судинної стінки і герпетичними інфекціями (CMV, EBV, HSV1, HSV2, HHV6, HHV7 і HHV8); діти зі зміною якості тромбоцитів і герпетичними інфекціями (CMV, EBV, HSV1, HSV2, HHV6, HHV7 і HHV8).

Критерії виключення: діти з іншими вірусними інфекціями з порушенням гемостазу; діти з порушенням гемостазу при гемобластозах; діти

Таблиця 1

Рівень ендотеліну-1 залежно від тяжкості порушень у системі гемостазу в дітей із герпетичними інфекціями

Порушення у системі гемостазу	Ступінь тяжкості порушень у системі гемостазу		
	легкий	середній	тяжкий
Тромбоцитопенії	9,30±0,51	11,24±0,54	13,62±0,68*
Тромбоцитози	8,15±0,39	9,68±0,48	11,09±0,55*
Вазопатії	13,93±0,64	15,80±0,70	17,02±0,66*

Примітка: * – різниця вірогідна щодо показників легкого ступеня ($p \leq 0,05$).

Таблиця 2

Взаємозв'язок між рівнем ендотеліну-1 і тяжкістю порушень у системі гемостазу в дітей із герпетичними інфекціями

Порушення у системі гемостазу	Ступінь тяжкості порушень у системі гемостазу	
Тромбоцитопенії	$r_{xy}=0,195$; $p=0,057$	легкий
Тромбоцитози	$r_{xy}=0,273$; $p=0,051$	середній
Вазопатії	$r_{xy}=0,514$; $p=0,028$	середній

з порушенням при ВІЛ-інфекції; діти з порушенням при апластичних захворюваннях; діти з порушенням при бактеріальних інфекційних захворюваннях; діти із системними васкулітами; діти з коагулопатіями.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проведено за допомогою програми «IBM SPSS Statistica» Version 12 (20) із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінювання отриманих результатів. Визначено середню арифметичну величину (M) і стандартну помилку показників (m). У разі якісних ознак визначено частоту прояву (%) та її стандартну помилку ($m\%$). Перевірку розподілу на відповідність закону Гаусса виконано за допомогою критерію Шапіро–Вілка. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами за правильного розподілу визначено з використанням критерію Стюдента для незалежних величин, для даних, наведених у відсотках, – точний метод Фішера, а в інших випадках – за допомогою U-критерію Манна–Вітні. Достовірними прийнято значення $p < 0,05$. Для визначення сили та напрямку зв'язку між показниками в досліджуваних групах застосовано кореляційний аналіз (за параметричного розподілу даних – парну кореляцію Пірсона, а за непараметричного розподілу ознак – рангову кореляцію Спірмена). Силу зв'язку визначено за значенням коефіцієнта кореляції: сильний, або щільний, за коефіцієнта кореляції $r > 0,70$; середній – за $0,50 < r < 0,69$; помірний – за $0,30 < r < 0,49$; слабкий – за $0,20 < r < 0,29$; дуже слабкий – за $r < 0,19$.

Роботу розпочинали після отримання згоди хворого та його батьків на участь у дослідженні з до-

триманням положень із конвенції ООН про права дитини. Матеріали дослідження не заперечують Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) і законам України, відповідають основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), Міжнародної ради медичних наукових товариств, відповідним положенням Всесвітньої організації охорони здоров'я і можуть бути використані в науковій роботі.

Результати дослідження та їх обговорення

Рівень ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, становив $10,54 \pm 0,75$ пг/мл і був вірогідно вищим порівняно зі здоровими дітьми ($2,25 \pm 0,13$ пг/мл).

За даними літератури не знайдено відомостей про проведення досліджень, спрямованих на визначення змін у вмісті ендотеліну-1 у дітей із герпетичними інфекціями. Існуючі дослідження показують зміни рівнів ендотеліну-1 при легеневої гіпертензії, визначено методи його зниження [2], а також стимуляцію вивільнення клітин макрофагами при інших запальних захворюваннях [3].

Аналіз рівня ендотеліну-1 залежно від типу порушення гемостазу в дітей із герпетичними інфекціями показав, що рівні ендотеліну-1 вірогідно ($p \leq 0,05$) були вищими в пацієнтів із вазопатіями ($15,61 \pm 0,67$ пг/мл) порівняно з тими, хто мав тромбоцитопенії ($11,30 \pm 0,55$ пг/мл) і тромбоцитози ($9,45 \pm 0,39$ пг/мл).

Рівень ендотеліну-1 також залежав від тяжкості порушень, зокрема, у пацієнтів із легким ступенем тяжкості він був вірогідно нижчим, аніж у тих, хто мав тяжкі порушення. Так, встановлено, що в дітей із легкими тромбоцитопеніями рівень ендотеліну-1 становив $9,30 \pm 0,51$ пг/мл, що на 46,45% менше, ніж у дітей із тяжким ступенем тромбоцитопеній. У пацієнтів із тяжкими тромбоцитозами рівень ендотеліну-1 становив $11,09 \pm 0,55$ пг/мл, що на 36,07% більше порівняно з тими, хто мав легкі тромбоцитози. У дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, з легкими вазопатіями рівень ендотеліну-1 становив $13,93 \pm 0,64$ пг/мл, що на 22,18% нижче порівняно з тими, хто мав тяжкі вазопатії (табл. 1).

Встановлено вірогідний позитивний середньої сили взаємозв'язок між тяжкістю вазопатій і рівнем ендотеліну-1 ($r_{xy}=0,536$; $p=0,001$). Також слід відзначити наявність позитивного середньої помірної сили зв'язку між тяжкими тромбоцитозами і рівнем ендотеліну-1 ($r_{xy}=0,384$; $p=0,008$), а також позитивний слабкої сили зв'язок між рівнем ендотеліну-1 і тяжкими тромбоцитопеніями ($r_{xy}=0,206$; $p=0,039$) (табл. 2).

Проаналізувавши рівень ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, із різними видами інфекційних агентів, встановлено, що діти, у яких виявлено HSV1 і HSV2, мали вірогідно вищі його рівні в межах 40,81–64,40% порівняно з іншими агентами. Варто зазначити, що в дітей із виявленими HHV6, HHV7 і HHV8 рівень ендотеліну-1 був нижчим на 26,99–58,79% порівняно з іншими інфекційними агентами (табл. 3).

Проведено дослідження щодо впливу інфекції, викликаной HSV, на продукцію медіаторів вродженого імунітету в ендотеліальних клітинах судин людини в культурі. Виявлено, що продукція протизапальних цитокінів IL-1, IL-6 і фактора некрозу пухлин- α (TNF- α) в інфікованих культурах залежала від рівня їхньої спонтанної активації. Виділення молекул клітинної адгезії ранньої

Таблиця 3
Рівень ендотеліну-1 залежно від етіологічного фактора в дітей із герпетичними інфекціями

Вид інфекційного агента	Рівень ендотеліну-1
HSV1 і HSV 2	$16,94 \pm 0,72^{***}$
CMV	$11,26 \pm 0,68^{**}$
EBV	$12,03 \pm 0,79^{**}$
HHV6	$6,03 \pm 0,72^*$
HHV7	$6,98 \pm 0,85^*$
HHV8	$8,22 \pm 0,69^*$
Здорові діти	$2,25 \pm 0,13$

Примітки: * – різниця вірогідна щодо показників здорових дітей ($p \leq 0,05$);

** – різниця вірогідна щодо показників дітей із виявленими HHV6, HHV7 і HHV8 ($p \leq 0,05$); *** – різниця вірогідна щодо всіх інших показників ($p \leq 0,05$).

і пізньої фаз рекрутування лейкоцитів залежало від індивідуальної здатності культур клітин ендотелію судин людини підтримувати репродукцію HSV. Продукція вазодилатора NO і вазоконстриктора ендотеліну-1 інфікованими культурами також залежала від спонтанного синтезу цих трансмітерів неінфікованими культурами [5].

Саме тому проаналізовано окремі маркери активності запального процесу, зокрема, СРП, IL-1 та IL-6, залежно від рівня ендотеліну-1. Для цієї мети вміст ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, поділено на чотири квартилі. Так, I квартилю відповідав рівень ендотеліну-1 $< 5,50$ пг/мл, II квартилю – $5,51$ – $11,87$ пг/мл, III квартилю – $11,88$ – $18,03$ пг/мл, IV квартилю – $\geq 18,04$ пг/мл. Так, у дітей, які мали вміст ендотеліну-1 на рівні I квартилю, вірогідно були нижчими показники СРП, IL-1 та IL-6, порівняно з тими, у яких вміст ендотеліну-1 відзначався на рівні III і/або IV квартилю (табл. 4).

Ендотелін-1 впливає на транскрипцію прозапальних цитокінів, збільшує експресію цитокінів, таких як TNF- α , IL-1 та IL-6, із моноцитів. Такі цитокіни можуть сприяти хемотаксису – процесу, який ендотелін-1 також може стимулювати. Важливо, що це може призводити до позитивного

Таблиця 4
Показники активності запального процесу залежно від ендотеліну-1 у дітей із герпетичними інфекціями

Показник системи гемостазу	Рівень ендотеліну-1			
	I квартиль	II квартиль	III квартиль	IV квартиль
СРП	$5,73 \pm 0,91$	$8,84 \pm 1,01$	$11,93 \pm 0,99^*$	$14,04 \pm 1,02^*$
IL-1	$10,15 \pm 1,12$	$16,26 \pm 1,03^*$	$21,39 \pm 1,14^*$	$29,40 \pm 1,05^*$
IL-6	$5,57 \pm 0,98$	$11,62 \pm 1,05^*$	$16,75 \pm 0,99^*$	$19,84 \pm 1,09^*$

Примітка: * – різниця вірогідна щодо показників I квартилю ($p \leq 0,05$).

зворотного зв'язку, оскільки ці цитокіни також стимулюють синтез і вивільнення ендотеліну-1 [1]. Нами також виявлено позитивний помірної сили взаємозв'язок між окремими показниками активності запального процесу і рівнем ендотеліну-1: для СРП $r_{xy}=0,306$ ($p=0,002$), для ІЛ-1 $r_{xy}=0,412$ ($p=0,028$), для ІЛ-6 $r_{xy}=0,371$ ($p=0,017$).

Висновки

Порушення в системі гемостазу є одним із важливих ускладнень герпетичних інфекцій у дітей. Розуміння механізмів розвитку цих порушень і своєчасне діагностування дають змогу запобігти розвитку серйозних ускладнень. Так, рівень ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, був у 4,68 раза вищим, ніж у здорових дітей, і мав вірогідну різницю в 1,36–1,65 раза в дітей із

легким і тяжким перебігом порушень у системі гемостазу.

У дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, вірогідно вищі показники окремих маркерів активності запального процесу, зокрема, СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6, із рівнем ендотеліну-1 у межах IV квартилю порівняно з I квартилем у 2,45, 2,89 і 3,56 раза, відповідно.

Саме тому визначення вмісту ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, можна використовувати як один із маркерів активності й тяжкості порушень.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні можливості корегування рівня ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, для лікування й профілактики тяжкості та ускладнень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Banecki KMRM, Dora KA. (2023, Jul 10). Endothelin-1 in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 24(14): 11295. doi: 10.3390/ijms241411295. PMID: 37511055; PMCID: PMC10379484.
2. Lador F, Sekarski N, Beghetti M. (2015, Apr). Treating pulmonary hypertension in pediatrics. *Expert Opin Pharmacother.* 16(5): 711-726. Epub 2015 Feb 9. doi: 10.1517/14656566.2015.1013937. PMID: 25665593.
3. McKenna S, Gossling M, Bugarini A, Hill E, Anderson AL, Rancourt RC et al. (2015). Endotoxemia induces IkB β /NF- κ B – dependent endothelin-1 expression in hepatic macrophages. *J. Immunol.* 195: 3866-3879. doi: 10.4049/jimmunol.1501017.
4. Nicholson AC, Hajjar DP. (1999, Aug). Herpesviruses and thrombosis: activation of coagulation on the endothelium. *Clin Chim Acta.* 286(1-2): 23-29. doi: 10.1016/s0009-8981(99)00091-1. PMID: 10511282.
5. Scheglovitova ON, Skliankina NN, Boldyreva NV, Babayants AA, Frolova IS. (2013, May). Effect of type 1 herpes simplex infection of phenotypic peculiarities of human vascular endothelial cells in culture. *Bull Exp Biol Med.* 155(1): 151-158. doi: 10.1007/s10517-013-2101-9. PMID: 23667894/
6. Sutherland MR, Raynor CM, Leenknegt H, Wright JF, Prydzial EL. (1997, Dec 9). Coagulation initiated on herpesviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 94(25): 13510-13514. doi: 10.1073/pnas.94.25.13510. PMID: 9391056; PMCID: PMC28336.

Відомості про авторів:

Дудник Вероніка Михайлівна – д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.
Кузь Ольга Віталіївна – лікар-гематолог дитячий, відділення онкології, гематології та імунології ВП «Лікарня Святого Миколая» КНП «ТМО № 1 м. Львова». Адреса: м. Львів, вул. П. Орлика, 4. <https://orcid.org/0009-0007-3652-6310>.