

Лабораторные маркеры поражения миокарда при сердечно-сосудистой патологии у детей

Э.А. Юрьева, Е.С. Воздвиженская, Е.Г. Алимина, И.В. Леонтьева

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Laboratory markers for myocardial injury in children with cardiomyopathies

E.A. Yuryeva, E.S. Vozdvizhenskaya, E.G. Alimina, I.V. Leontyeva

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Обследованы 145 детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями (кардиомиопатией, артериальной гипертензией) по 12 биохимическим показателям. Установлено сходство и различие изменений этих показателей в зависимости от конкретного заболевания. Для кардиомиопатий было характерно повышение в крови уровня натрийуретических пептидов (ANP, BNP, CNP), миокардиальной креатинкиназы (у всех пациентов) и повышение уровня альдостерона (у 2/3). При гипертрофической кардиомиопатии установлено повышение в крови уровня оксида азота и фактора некроза опухоли- α , наиболее высокая активность креатинкиназы. При дилатационной кардиомиопатии оказалось характерным повышение содержания эндотелина и ANP и умеренное повышение активности креатинкиназы. У детей с рестрикционной кардиомиопатией часто было отмечено умеренное повышение концентрации эндотелина.

Ключевые слова: дети, кардиомиопатии, маркеры поражения миокарда, натрийуретические пептиды, миокардиальная креатинкиназа, оксид азота, фактор некроза опухоли- α .

Для цитирования: Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Алимина Е.Г., Леонтьева И.В. Лабораторные маркеры поражения миокарда при сердечно-сосудистой патологии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 82–88. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-82-88

Twelve biochemical parameters were measured to examine 145 children with cardiovascular diseases (cardiomyopathy, hypertension). Changes in these parameters were ascertained to be similar and different in relation to the specific disease. Cardiomyopathies were characterized by the elevated blood levels of natriuretic peptides (ANP, BNP, and CNP), myocardial creatine kinase (in all the patients), and aldosterone (in two thirds). In hypertrophic cardiomyopathy, there were increases in the blood levels of nitric oxide and tumor necrosis factor- α , as well as the highest activity of creatine kinase. Dilated cardiomyopathy was characterized by rises in endothelin and ANP and a moderate elevation of creatine kinase. Children with restrictive cardiomyopathy were often noted to have a moderate increase in endothelin.

Key words: children; cardiomyopathies; markers for myocardial injury; natriuretic peptides; myocardial creatine kinase; nitric oxide; tumor necrosis factor- α .

For citation: Yuryeva E.A., Vozdvizhenskaya E.S., Alimina E.G., Leontyeva I.V. Laboratory Markers For Myocardial Injury In Children With Cardiomyopathies. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2016; 61: 6: 82–88 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-82-88

К настоящему времени установлено, что у детей с наследственной и врожденной сердечно-сосудистой патологией почти постоянно присутствует тканевая и/или гемическая гипоксия, характеризующаяся снижением парциального содержания кислорода в крови, нарушением окислительно-восстановительных процессов в митохондриях — основных поставщиках энергии в клетках,

накоплением продуктов перекисных процессов. К последним относятся активные формы кислорода, перекиси липидов и их производные — липидные медиаторы воспаления, продукты анаэробного гликолиза — лактат/пируват. Указанные нарушения сочетаются с расстройством клеточного гомеостаза кальция с риском усиления клеточного апоптоза [1, 2]. Активация перекисных процессов обуславливает повышенный синтез и «удержание» в циркуляции гомоцистеина — фактора высокого риска повреждения эндотелия сосудов, а также повышенный синтез мочевой кислоты, которая при высоком уровне в крови (выше 0,25 ммоль/л) становится прооксидантным фактором, в отличие от ее физиологического антиоксидантного действия в норме. В числе многих перечисленные факторы создают высокий риск хронического повреждения сосудов миокарда при сердечно-сосудистых заболеваниях у детей.

Целью работы явилось определение частоты, степени отклонения от нормы и диагностической значимости лабораторных показателей (маркеров) про-

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Юрьева Элеонора Александровна — д.м.н., проф., гл. научн. сотр. научно-исследовательской лаборатории общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Воздвиженская Екатерина Сергеевна — к.б.н., ст.н.сотр. научно-исследовательской лаборатории общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Алимина Елена Геннадьевна — научн. сотр. отдела патологии сердечно-сосудистой системы Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл.н.с. отдела патологии сердечно-сосудистой системы, Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

грессирования поражения миокарда при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 145 детей с различной сердечно-сосудистой патологией, в том числе 75 детей с гипертрофической кардиомиопатией, 45 детей – с дилатационной кардиомиопатией, 15 детей с рестрикционной кардиомиопатией и 10 детей с артериальной гипертензией. Возраст детей был от 7 до 18 лет. У детей с кардиомиопатиями диагностирован I–III класс функциональной хронической сердечно-сосудистой недостаточности [3].

Иммуноферментными методами в крови определялись следующие показатели: N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида (BNP; Biomedica), N-терминальный фрагмент предсердного натрийуретического пропептида (ANP; Biomedica), N-терминальный фрагмент эндотелиального натрийуретического пропептида (CNP; Biomedica), эндотелин (Biomedica), миокардиальная креатинкиназа (КК МВ; Monobind Inc., США), ангиотензинпревращающий фермент (BÜHLMANN), активность ренина (Diagnostics Biochem Canada Inc.), ангиотензин II (RayBiotech, Inc.), альдостерон (Diagnostics Biochem Canada Inc.), фактор некроза опухоли- α общий (ФНО; Bender MedSystems), оксид азота (NO; R&D Systems), а также лептин (Diagnostics Biochem Canada Inc.). Определялась частота встречаемости повышения каждого показателя в отдельных группах.

Результаты и обсуждение

Все изучаемые показатели, отражающие состояние сердечно-сосудистой системы, можно условно разделить на две основные группы: вазодилататорные и вазоконстрикторные. К первой группе относятся три натрийуретических пептида и оксид азота, ко второй группе – компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ангиотензинпревращающий фермент и эндотелин. Натрийуретические пептиды действуют на ионные транспортеры в клетках дистальных извитых канальцев, а их синтез происходит: а) в гипоталамической области головного мозга (наиболее древние агенты – BNP и CNP), б) в желудочках сердца (CNP), в) в предсердии, малом круге кровообращения (ANP) – наиболее филогенетически поздний регуляторный пептид. Все натрийуретические пептиды обуславливают в почках активную секрецию натрия в первичную мочу против градиента концентрации при затрате ионными помпами энергии АТФ [4, 5]. В таблице показано, что два натрийуретических пептида – ANP и CNP при всех формах сердечно-сосудистых заболеваний циркулируют в крови в значительно повышенных количествах во всех группах наблюдавшихся детей независимо от формы патологии ($q = 0,77 - 1,0$).

Наибольшее превышение содержания ANP в крови (примерно в 2 раза выше, чем в других группах) отмечено при дилатационной кардиомиопатии, что свидетельствует о большом напряжении синтеза этого пептида в легочном круге кровообращения и в предсердии. Одновременное повышение содержания BNP в циркуляции у детей этой группы встречалось нечасто ($q=0,28$). Активация синтеза эндотелиального натрийуретического пептида – CNP отмечена во всех группах ($q=0,96$), но более интенсивной была в группе детей с дилатационной кардиомиопатией.

Резкое повышение уровня BNP выявлялось больше, чем у половины детей с гипертрофической кардиомиопатией ($q=0,56$), в отличие от дилатационной кардиомиопатии ($q=0,28$), однако уровень ANP в группе детей с гипертрофической кардиомиопатией был значительно ниже, чем при дилатационной кардиомиопатии (см. таблицу). Повышение уровня ANP и CNP наблюдалось практически у всех больных независимо от пола, возраста и тяжести сердечно-сосудистой недостаточности, хотя при II классе хронической сердечной недостаточности показатели натрийуретических пептидов были выше и чаще выявлялось повышение содержания мозгового BNP.

При рестрикционной кардиомиопатии у детей выявлено повышение содержания в крови ANP ($q=1$) и CNP ($q=1$), хотя и менее выраженное, чем при гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии. В то же время у детей этой группы содержание BNP было высоким почти в половине случаев ($q=0,45$), и также, как в других группах, повышение уровня BNP в крови было более характерным для 2-го функционального класса хронической сердечной недостаточности.

У всех детей с артериальной гипертензией было повышено содержание в крови CNP ($q=1$), у большинства – повышено содержание ANP ($q=0,68$), причем величина повышения содержания ANP была ниже, чем при гипертрофической и рестрикционной кардиомиопатии. Повышение уровня BNP при рестрикционной кардиомиопатии было значительным более чем у половины детей ($q=0,57$) и, как при других кардиомиопатиях, характеризовало более выраженное нарушение сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, установлено, что у детей с кардиомиопатиями повышение уровня мозгового натрийуретического пептида в диапазоне от 399 до 1680 фмоль/л было зафиксировано более чем в 50% случаев и отмечалось у больных с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности III функционального класса. При анализе взаимосвязи уровня BNP и эхокардиографических показателей выявлена прямая корреляция с размером полости левого желудочка (для детей с дилатационной кардиомиопатией), степенью гипертрофии миокарда (для детей с гипертрофической кардиомиопатией) и отрицательная корреляция с нарушением систоли-

ческой функции миокарда. Повышение уровня ANP более 1,45 нмоль/л отмечено в 80–100% случаев, его значение колебалось в широком диапазоне – от 1,45 до 197 нмоль/л. Установлена связь между уровнем ANP, степенью структурных нарушений миокарда и выраженностью симптомов хронической сердечной недостаточности. Уровень ANP оказался наиболее специфичным маркером ремоделирования миокарда и определялся в группах детей как с I, так и с II функциональным классом хронической сердечной недостаточности. Значение ANP от 1,5 до 5 нмоль/л отмечено в 80–90% случаев, от 5 до 10 ед. – в 14,5% случаев. Даже умеренное расширение полости левого желудочка или 1-й степень гипертрофии миокарда сопровождалось повышением уровня ANP. При выраженном ремоделировании сердечной мышцы значение ANP превышало 10 нмоль/л (у 12,5% обследованных детей).

Подтверждены данные литературы о том, что мозговой натрийуретический пептид – BNP является важным маркером в диагностике хронической сердечной недостаточности. Показано, что взаимосвязь

между BNP, стадией хронической сердечной недостаточности и эхо-кардиографическими изменениями позволяет объективно оценить функциональный класс сердечной недостаточности и прогноз заболевания у детей с кардиомиопатиями. В результате обследования повышение уровня BNP в диапазоне от 7,6 до 1680 фмоль/л было зафиксировано в 57% случаев и отмечалось у детей с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности II функционального класса. При анализе взаимосвязи уровня BNP и эхокардиографических показателей выявлена прямая корреляция с размером полости левого желудочка (для детей с дилатационной кардиомиопатией), степенью гипертрофии миокарда (для детей с гипертрофической кардиомиопатией) и отрицательная корреляция с нарушением систолической функции миокарда.

Повышение содержания различных натрийуретических пептидов при патологии сердечно-сосудистой системы является свидетельством наличия сходства в патогенезе изучаемых заболеваний, которое, по мнению авторов [4, 5], состоит в преимуще-

Таблица. Биохимические показатели крови у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Показатель (норма)	ГКМП (n=75)	ДКМП (n=45)	РКМП (n=15)	АГ (n=10)
BNP, фмоль/мл, (до 70 пг/мл)	876±80 ^{1,3,4,5} q = 0,56	616±60 ^{1,2} q = 0,28	610±70 ^{1,2} q = 0,45	500±100 ^{1,2} q = 0,57
ANP, нмоль/л (до 1 нмоль/л)	6,6±1 ^{1,2,3,4,5} q = 0,89	14,6±2 ^{1,2,4,5} q = 0,8	3±0,2 ^{1,2,3,5} q = 0,9	8±2 ^{1,2,3,4} q = 0,67
CNP, пмоль/л (2–3 нмоль/л)	11,7±2 ^{1,3,5} q = 1	12,8±1 ^{1,4,5} q = 0,96	9,35±0,3 ^{1,3,5} q = 1	5,2±1 ^{1,2,3,4} q = 1
Эндотелин, фмоль/мл (0,26–0,6 фмоль/мл)	4,6±0,6 ^{1,3} q = 0,46	18±2 ^{1,2,4,5} q = 0,84	5,2±1 ^{1,3} q = 0,78	4,5±1 ^{1,3} q = 0,2
КК МВ, нг/мл (2–5 нг/мл)	37±6 ^{1,3,4,5} q = 0,96	77±8 ^{1,2,4,5} q = 1	22±5 ^{1,3} q = 1	15±2 ^{1,3} q = 1
АПФ, ед. ACE (30–112 ед. ACE)	151±11 ^{1,4} q = 0,12	147±10 ^{1,4} q = 0,14	130±5 ^{1,2,3,5} q = 0,6	150±10 ¹ q = 0,2
Активность Ренина, нг/мл/ч (0,6–4,5 нг/мл/ч)	16±2 ^{1,3,4,5} q = 0,12	11,1±1 ^{1,5} q = 0,34	13±2 ^{1,5} q = 0,06	1±0,1 ^{1,2,3,4,5} q = 1
Ангиотензин II, пг/мл (40–410 пг/мл)	373±40 ⁵ q = 0,56	296±30 ⁵ q = 0,61	417±30 ^{1,5} q = 0,59	1000±100 ^{1,2,3,4} q = 0,17
Альдостерон, пг/мл (25–315 пг/мл)	700±60 ^{1,4} q = 0,66	679±50 ^{1,4,5} q = 0,61	389±50 ^{1,2,3,5} q = 0,59	881±80 ^{1,2,3,4} q = 0,2
ФНО-α, пмоль/л (0)	62±6 ¹ q = 0,47	48±6 ¹ q = 0,26	50±4 ¹ q = 0,34	70±6 ^{1,3,4} q = 1
Оксид азота (NO), мкмоль/л (11±2 мкмоль/л)	212±70 ^{1,3,4,5} q = 0,67	20±2 ¹ q = 0,16	72±15 ^{1,2,3,5} q = 0,29	17,5±2 ^{1,2,4} q = 1
Лептин, нг/мл (2–31 нг/мл)	–	–	–	100±10 q = 0,4

Примечание. ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; РКМП – рестрикционная кардиомиопатия; АГ – артериальная гипертензия; BNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида; ANP – N-терминальный фрагмент предсердного натрийуретического пропептида; CNP – N-терминальный фрагмент эндотелиального натрийуретического пропептида; КК МВ – креатинкиназа миокардиальная; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа.

q – частота в группе; p<0,05: 1 – по сравнению с нормой; 2 – по сравнению с ГКМП; 3 – по сравнению с ДКМП; 4 – по сравнению с РКМП; 5 – по сравнению с АГ.

ственном нарушении именно сосудистого компонента сердечно-сосудистой системы как проксимального (сердце и артерии эластического типа), так и дистального (артериолы мышечного типа) отделов артериального русла. В норме функционирование этих отделов происходит синергично при главенствующей роли проксимального отдела (сердце), а при патологии согласованность нарушается [4, 5]. В регуляции кровотока доминирует дистальный отдел артериального русла. При этом основой является реакция эндотелийзависимой вазодилатации, действия оксида азота (вазодилататор) и эндотелина (вазоконстриктор), которые определяют функцию системы кровообращения в обеспечении жизни организма путем реализации функциональных реакций (гомеостаз, трофика, эндоекология, адаптация и другие).

Нарушение биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации проявляется снижением вазодилататора — оксида азота, усилением синтеза вазоконстриктора — эндотелина и, чаще всего, инактивацией оксида азота активными формами кислорода с образованием нитрозила и снижением биодоступности оксида азота для гладкомышечных клеток. Активатором синтеза оксида азота и вазодилатации является ацетилхолин — медиатор парасимпатических синапсов, а медиатором симпатических синапсов вегетативной нервной системы служит норадреналин, который активирует спастическое действие эндотелина, блокируя на время биологическую реакцию эндотелийзависимой вазодилатации. Эти реакции вегетативной нервной системы в дистальном отделе артериального русла лежат в основе регуляции микроциркуляции [4]. Нарушение микроциркуляции в дистальных отделах артериального русла обуславливает выраженную патологию метаболизма, гибель клеток и формирование локального очага воспаления [1, 6, 7].

Содержание оксида азота в циркуляции детей с гипертрофической кардиомиопатией было резко повышено (более чем в 10 раз по сравнению с нормой) у большинства детей ($q=0,67$) в отличие от других групп детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что, по-видимому, является результатом сохраняющейся компенсации эндотелийзависимой вазодилатации при гипертрофической кардиомиопатии. Умеренное повышение уровня оксида азота в крови отмечалось также у детей с рестрикционной кардиомиопатией, но только менее, чем у 1/3 больных ($q=0,29$). Установлено слабое повышение уровня оксида азота при дилатационной кардиомиопатии ($q=0,46$) и у детей с артериальной гипертензией ($q=1$). Возможно, отсутствие реакции оксида азота при сердечно-сосудистых заболеваниях является следствием значительной устойчивости и выраженности гипоксии с накоплением активных форм кислорода, ингибирующим синтез и биодоступность оксида азота.

Среди «вазоконстрикторных» факторов, исследованных у наблюдавшихся нами детей, отмечено значи-

тельное повышение (в 10–36 раз) уровня эндотелина в крови во всех группах, хотя наибольшая его величина выявлялась при дилатационной кардиомиопатии. Частота этого феномена у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями была различной: чаще этот фактор выявлялся у детей с дилатационной ($q=0,84$) и рестрикционной кардиомиопатией ($q=0,78$), у детей с гипертрофической кардиомиопатией повышение уровня эндотелина в крови отмечалось почти в половине случаев ($q=0,46$) и реже — при артериальной гипертензии ($q=0,2$). Наиболее резкое повышение уровня эндотелина в крови было характерно для детей с дилатационной кардиомиопатией, что, возможно, патогенетически оправдано. При сопоставлении повышенных количеств эндотелина и оксида азота обнаружено, что у детей с гипертрофической кардиомиопатией выявлялось среднее увеличение уровня эндотелина при резком (в 20 раз) повышении содержания вазодилатационного оксида азота в отличие от остальных групп. Для дилатационной кардиомиопатии характерно резкое повышение уровня эндотелина, сочетающееся с умеренным повышением количества оксида азота (в 1,8 раза) и значительным и частым ($q=0,8$) повышением уровня ANP (в 14 раз).

К группе вазоконстрикторов, изучаемых у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями относятся также компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Активность ренина в крови детей с кардиомиопатиями повышалась в 3–4 раза, но только у отдельных детей с гипертрофической и рестрикционной кардиомиопатией в отличие от дилатационной кардиомиопатии, при которой повышение активности ренина наблюдалось у 1/3 обследованных. Ни у одного ребенка с компенсированной артериальной гипертензией не отмечено повышения активности ренина в крови. Примечательно, что при всех наблюдаемых сердечно-сосудистых заболеваниях у детей отмечено незначительное (10–20%) повышение уровня ангиотензинпревращающего фермента и только в отдельных случаях ($q=0,06$), при том что уровень ангиотензина II был незначительно повышен при рестрикционной кардиомиопатии ($q=0,71$). Уровень ангиотензина II у большинства детей с кардиомиопатиями ($q=0,56–0,71$) превышал 300 пм/мл. Однако почти у всех детей с компенсированной артериальной гипертензией уровень ангиотензина II не был повышен ($q=0,9$), кроме одного ребенка, у которого повышение уровня ангиотензина II сочеталось с умеренным повышением уровня BNP и значительным (в 5,7 раза) повышением уровня ANP. Уровень альдостерона и ангиотензинпревращающего фермента у этого ребенка не повышался. Однако во всех группах детей с кардиомиопатиями содержание альдостерона в крови было значительно повышено. Наиболее высокие его значения были при гипертрофической, дилатационной и рестрикционной кардиомиопатии ($q=0,66, 0,61, \text{ и } 0,59$ со-

ответственно). Возможны два варианта причин повышения данного минералокортикоида, секретлируемого в корковом слое надпочечников и действующего преимущественно в дистальных канальцах почек: первичный (идиопатический) и вторичный — вслед за повышением содержания в крови натрийуретических пептидов. Вторичный характер повышения в крови уровня альдостерона, по-видимому, имеет место при гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии при значительном повышении уровня всех трех натрийуретических пептидов почти у всех детей этих групп. При рестрикционной кардиомиопатии повышение уровня натрийуретических пептидов в крови было умеренным, хотя также у большинства детей ($q=0,59$, см. таблицу). Возможно, при дилатационной кардиомиопатии повышение активности ренина в крови у 1/3 детей также имеет вторичное происхождение. Повышение уровня ангиотензина II у большинства детей с рестрикционной кардиомиопатией при нормальной активности ренина практически у всех детей, возможно связано с нарушением деградации ангиотензина II и задержкой его в циркуляции.

Система гуморальных медиаторов РААС регулирует во внеклеточной жидкости (в паракринных сообществах) состав электролитов, объем межклеточной среды (особенно в почках). Филогенетически более ранний гуморальный медиатор — альдостерон обеспечивает сохранение постоянного пула межклеточной среды. Активируя в дистальных канальцах нефрона реабсорбцию натрия, альдостерон предотвращает экскрецию из первичной мочи 7 молекул воды, которые формируют гидратную оболочку натрия, не допуская уменьшения жидкости во внеклеточной среде. Формально действие альдостерона и филогенетически более поздних натрийуретических пептидов можно расценивать как функциональный антагонизм [4]. На самом деле филогенетически альдостерон, вазопрессин (антидиуретический гормон) и натрийуретические пептиды — функциональные синергисты: действуя разнонаправлено, они реализуют биологическую функцию гомеостаза во внеклеточной среде [4].

Если альдостерон призван не допускать уменьшения единого пула внеклеточной среды, то натрийуретические пептиды функционально предотвращают увеличение единого пула внеклеточной среды [4]. Таким образом, филогенетически в регуляции объема внеклеточной среды задействованы антидиуретический гормон (вазопрессин, собирательные трубки почек), альдостерон, мозговой, желудочковый натрийуретические пептиды (древняя гуморальная регуляция внеклеточной среды) и предсердный натрийуретический пептид [5, 8].

Следующей группой показателей явились компоненты, имеющие прямое отношение к мышечным тканям сердечно-сосудистой системы: активность

миокардиальной креатинфосфокиназы и содержание в крови фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). Креатинкиназа участвует в метаболизме аргинина, обеспечивая фосфорилирование креатина, который в дальнейшем легко освобождает макроэргический фосфор, участвующий в энергетическом обмене в мышцах. Именно в результате обмена аргинина образуется ивазодилататорный фактор — оксид азота, что возможно взаимосвязано. Активность миокардиальной креатинфосфокиназы была повышена у всех обследованных детей во всех группах ($q=1$), однако наиболее высокая активность фермента наблюдалась у детей с дилатационной ($77,0 \pm 20$ нг/мл) и с гипертрофической кардиомиопатией ($37,0 \pm 6,0$ нг/мл), в то время как при рестрикционной кардиомиопатии и при артериальной гипертензии активность креатинфосфокиназы составляла $22,0 \pm 5,0$ и $15,0 \pm 2,0$ нг/мл соответственно (см. таблицу). Миокардиальная креатинфосфокиназа является преобладающим изоферментом креатинкиназы в миокарде, одним из важнейших миокардиальных маркеров (несмотря на то что не является строго кардиоспецифичным) с хорошо установленной диагностической ценностью. Этот изофермент отражает повреждение или регенерацию мышечной ткани, особенно при инфаркте.

ФНО- α — внеклеточный многофункциональный провоспалительный цитокин, участвует в липидном обмене (повышает образование лейкотриенов, интерлейкинов), в свертывающей системе, повышает адгезию и накопление лимфоцитов в субэндотелиальном пространстве, способствует синтезу металлопротеиназ в гладких мышцах, обеспечивает устойчивость (резистентность) к инсульту. Проведенный анализ показал, что с увеличением стадии хронической сердечной недостаточности отмечается увеличение уровня ФНО- α . В группе обследованных детей концентрация ФНО- α колебалась от 0 до 138 пкмоль/мл. В 17% случаев (8 детей) ФНО- α не определялся, что соответствовало нормативным критериям для данного диагностического набора. У детей с I функциональным классом хронической сердечной недостаточности (8% от обследованных детей) уровень ФНО- α не превышал 40 пкмоль/мл. У детей со II функциональным классом концентрация ФНО- α находилась в пределах 40–70 пкмоль/мл в 48% случаев и превышала 70 пкмоль/мл у 25% больных. Наиболее высокие показатели концентрации ФНО- α в крови отмечены при артериальной гипертензии у всех детей ($q=1$), а также при гипертрофической кардиомиопатии ($q=0,47$). Менее высокие величины концентрации выявлены при дилатационной и рестрикционной кардиомиопатии и только у 1/3 детей. Установлена взаимосвязь между уровнем ФНО- α и нарушением систолической функции миокарда. Показатели фракции выброса левого желудочка были достоверно ниже при концентрации ФНО- α выше 70 пкмоль/мл, что свидетельствует о значении

определения этого цитокина как маркера повреждения миокарда наряду с другими маркерами, которые могут использоваться в объективной оценке класса сердечной недостаточности и прогноза заболевания у детей с кардиомиопатиями.

Заключение

Вазодилататоры, эндотелийзависимые факторы: натрийуретические пептиды, оксид азота. При всех наблюдавшихся нами сердечно-сосудистых заболеваниях у детей отмечено повышение в крови уровня натрийуретических пептидов. Уровень BNP – наиболее древнего натрийуретического пептида повышался при более выраженной сердечной недостаточности, главным образом, при дисфункции левого желудочка ($q=0,45-0,7$), уровень ANP – более позднего натрийуретического пептида (также, как и BNP, усиливает диурез, натрийурез и оказывает гипотензивное действие) был повышен у всех детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями ($q=0,95-1,0$), но наиболее резкое увеличение его концентрации наблюдалось при дилатационной кардиомиопатии (в 15 раз по сравнению с нормой, при других сердечно-сосудистых заболеваниях – от 3 до 8 раз). Уровень CNP – второго древнего натрийуретического пептида (секретируемый в отличие от других натрийуретических пептидов в основном в мозгу, сосудистом эндотелии и почках) также оказался повышенным (в 2-4 раза) у всех наблюдавшихся детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Предсердный натрийуретический пептид является наиболее чувствительным маркером ремоделирования миокарда, позволяя диагностировать не только выраженные, но и ранние стадии хронической сердечной недостаточности. Значительное повышение этого показателя сопряжено с комбинированной дилатацией полостей и/или выраженной гипертрофией миокарда. Мозговой натрийуретический пептид является важным маркером в диагностике хронической сердечной недостаточности. Взаимосвязь между уровнем BNP, стадией хронической сердечной недостаточности и эхокардиографическими изменениями позволяет объективно оценить функциональный класс сердечной недостаточности и прогноз заболевания у детей с кардиомиопатиями.

Установлено, что уровень оксида азота – эндотелийзависимого вазодилататора, стимулируемого ацетилхолином и подавляемого активными формами кислорода, резко повышается в крови практически у всех детей ($q=0,95$) при гипертрофической кардиомиопатии в отличие от дилатационной и рестрикционной кардиомиопатии.

Вазоконстрикторные факторы: эндотелин, ренин, ангиотензин II, альдостерон и ангиотензинпревращающий фермент. Повышение в крови уровня эндотелийзависимого вазоконстриктора – эндотелина отмечено при всех сердечно-сосудистых заболеваниях у наблюдавшихся детей, но наиболее значитель-

ным оно было при дилатационной кардиомиопатии ($18,0 \pm 2,0$ фмоль/мл, при норме до 0,6 фмоль/мл; $q=0,84$), тогда как при других сердечно-сосудистых заболеваниях (чаще при рестрикционной кардиомиопатии, $q=0,78$) содержание эндотелина в крови составляло 4–5 фмоль/мл.

Содержание в крови ангиотензинпревращающего фермента было повышено достаточно редко ($q=0,06-0,14$) и только на 25–30% во всех группах наблюдавшихся детей, что подтверждает идею о снижении деградации ангиотензина II.

Ренин является специфичным ферментом. Он синтезируется в юкстагломерулярном аппарате почек, стимулирует образование ангиотензина I (из ангиотензиногена крови), обуславливающего сужение сосудов и повышающего артериальное давление. Последующее образование ангиотензина II (с помощью фермента карбоксикапепсина) ведет к еще большей артериальной гипертензии и стимулированию синтеза альдостерона. В норме продолжительность существования в крови обоих ангиотензинов в кровеносном русле невелика, в отличие от ренина. Повышенная активность ренина в крови у детей с гипертрофической и рестрикционной кардиомиопатией отмечалась редко ($q=0,06-0,12$) и только в 3–4 раза. Чаще повышение активности ренина наблюдалось при дилатационной кардиомиопатии ($q=0,34$) у детей со II функциональным классом сердечной недостаточности.

Содержание ангиотензина II было незначительно повышено при рестрикционной кардиомиопатии – в 1,5–2 раза ($q=0,56-0,61$) и в 5 раз у некоторых детей с артериальной гипертензией ($q=0,17$).

Альдостерон – минералокортикоид, синтезируемый в корковом слое надпочечников, сохраняет натрий и выводит калий с мочой. Количество альдостерона повышалось в 1,5–2 раза у большинства детей с кардиомиопатиями ($q=0,59-0,66$), реже – у больных артериальной гипертензией ($q=0,2$).

Наиболее значительные изменения изученных показателей отмечались у детей со II функциональным классом сердечной недостаточности.

Гладкомышечные компоненты: миокардиальная креатинкиназа и ФНО- α .

Повышенная активность креатинкиназы выявлялась у всех детей во всех группах ($q=1$). Активность была наибольшей у детей с дилатационной кардиомиопатией при незначительном повышении уровня оксида азота. При гипертрофической кардиомиопатии менее высокая активность этого изофермента сочеталась с резким повышением в крови содержания оксида азота.

Уровень ФНО- α чаще был повышен в крови при артериальной гипертензии ($q=1$), а также при кардиомиопатиях ($q=0,26-0,47$). Этот цитокин является важным критерием диагностики хронической сердечной недостаточности. Его уровень корре-

лирует с функциональным классом хронической сердечной недостаточности и обратно пропорционален степени систолической дисфункции миокарда.

При анализе парных **корреляций** установлено, что наиболее сильные и положительные корреляции отмечаются между уровнем ANP и миокардиальной креатинкиназы, уровнем ANP и эндотелина, уровнем CNP и миокардиальной креатинкиназы ($r=0,95$), а также между уровнем ангиотензина II и альдостерона ($r=0,6$) у всех детей с кардиомиопатиями. Кроме того, сильная корреляция отмечается между уровнем ANP и содержанием эндотелина у детей с дилатаци-

онной и рестрикционной кардиомиопатией ($r=0,9$) и при гипертрофической кардиомиопатии и артериальной гипертензии ($r=0,55$). Умеренная положительная корреляция при гипертрофической и рестрикционной кардиомиопатии имела место между уровнем эндотелина и оксида азота ($r=0,4-0,6$). При артериальной гипертензии средние положительные корреляции наблюдались между уровнем ANP и миокардиальной креатинкиназы, уровнем CNP и ФНО- α , уровнем ФНО- α и эндотелина, уровнем эндотелина и оксида азота ($r=0,6$).

Конфликт интересов не представлен.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н. Атеросклероз: гипотезы и теории. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 59: 3: 6–16. (Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N. Atherosclerosis: hypotheses and theories. Ros vestn perinatol i pedi-atr 2014; 59: 3: 6–16. (in Russ.))
2. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С. и др. Гипоксический синдром у детей с кардиомиопатиями. Клиническая диагностика 2015; 60: 2: 26–28. (Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvijenskaia E.S. et al. The hypoxic syndrome in children with cardiomyopathy. Klin lab diagnostika 2015; 2: 26–28. (in Russ.))
3. Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Сухоруков В.С., Николаева Е.А. Проблемы современной диагностики метаболических кардиомиопатий. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 57: 4–1: 55–63 (Leont'eva I.V., Belozerov Yu.M., Sukhorukov V.S., Nikolaeva E.A. Problems of current diagnosis of metabolic cardiomyopathies. Ros vestn perinatol i pedi-atr 2012; 57: 4–1: 55–63. (in Russ.))
4. Титов В.Н. Инверсия представлений о биологической роли системы ренин-ангиотензин-альдостерон и функции артериального давления как регулятора метаболизма. Клиническая диагностика 2015; 2: 4–13. (Titov V.N. Inversion ideas about the biological role of the renin-angiotensin-aldosterone system and functions as a regulator of blood pressure metabolism. Klin lab diagnostika 2015; 2: 4–13. (in Russ.))
5. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез медицинских пандемий. М.: Инфра-М, 2014; 223. (Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. Pathogenesis of health pandemics. Moscow: Infra-M, 2014; 223. (in Russ.))
6. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. С-реактивный белок, микроальбуминурия, эндогенное воспаление и артериальная гипертензия. М.: РГГУ 2009; 376. (Titov V.N., Oshchepkova E.V., Dmitriev V.A. C-reactive protein, microalbuminuria, endogenous inflammation and hypertension. Moscow: RGGU 2009; 376. (in Russ.))
7. Hage F.G. C-reactive protein and hypertension. J Hum Hypertens 2014; 28: 410–415.
8. Ring R.H. The central vasopressinergic system. Curr Pharm Des 2005; 11: 205–225.

Поступила 31.07.16
Received on 2016.07.31