

нении со взрослыми) выраженность лабораторных маркеров иммунопатологической фазы воспаления. Основной причиной летальности при ПИЭ являются тромбоэмболические мозговые катастрофы. Уровень оперативной активности (инвазив-

ного хирургического лечения ПИЭ в период активности болезни) при оказании медицинской помощи больным ПИЭ остается чрезвычайно низким в сопоставлении с таковой в клиниках США и Европы [4].

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 2/2006, приложение № 2.

© Коллектив авторов, 2005

Ю.В. Шматкова, Т.В. Бершова, Е.Н. Басаргина, М.И. Баканов

ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА КЛЕТКИ И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ГУ Научный Центр здоровья детей РАМН, Москва

В работе представлены результаты комплексного клиничко-лабораторного обследования 22 пациентов в возрасте от 4 до 16 лет с хронической сердечной недостаточностью. Проведено клинико-биохимическое сравнительное исследование влияния комплексной терапии на тяжесть состояния, течение хронической сердечной недостаточности и прогноз, а также содержания цитокинов, молочной кислоты и активности креатинфосфокиназы и креатинфосфокиназы МВ. Обсуждаются клеточно-молекулярные механизмы участия цитокинов в процессе формирования и развития сердечной недостаточности у детей.

Article presents the results of complex clinical and laboratory examination of 22 patients aged 4–16 years old with chronic heart failure. Authors performed clinical and biochemical comparative study, estimating influence of complex treatment upon severity of clinical state, on currency of chronic heart failure and on prognosis, and also investigated level of cytokines, of lactic acid and activity of creatine phosphokinase and creatine phosphokinase MB. Authors discuss molecular mechanisms of cytokines participation in forming and development of chronic heart failure.

Исходя из механизмов развития сердечной недостаточности (СН), можно полагать, что активация системы цитокинов играет существенную роль в возникновении и формировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1, 2] (см. рисунок). Считается доказанным участие фактора некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкина 6 (ИЛ6) в прогрессирующем ослаблении сократительной функции сердечной мышцы, их способности индуцировать гипертрофию миокарда, оказывать отрицательное инотропное действие, вызывая ремоделирование левого желудочка [3].

В настоящее время продолжается активный поиск лекарственных средств и методов лечения ХСН, обладающих принципиально новыми терапевтическими свойствами и действующих на различные механизмы патогенеза этого синдрома. Если раньше основным арсеналом в лечении этого грозного состояния были сердечные гликозиды (СГ) и диуретики, то сегодня одно из видных мест отводится ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторам и антагонистам альдостерона.

Практика лечения пациентов с ХСН показывает, что комплексная терапия вместо ожидаемого полного снижения риска смерти снижает его лишь на треть [4]. Это подтверждает то, что, наряду с ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпатико-адреналовой системами и эндотелиальной дисфункцией, существенную роль в патогенезе ХСН играют провоспалительные цитокины.

Молекулярные механизмы, лежащие в основе цитокин-индуцируемого нарушения сократительной способности миокарда и развития ремоделирования сердца, многофункциональны и изучены недостаточно. В связи с этим, данные об участии цитокинов в развитии ХСН, могут иметь важное практическое значение для разработки новых подходов к лечению этой патологии и выяснению механизмов действия применяемых препаратов.

Цель работы: изучить динамику содержания ФНО α , ИЛ6 и показателей энергетического обмена клетки в сыворотке крови у детей с ХСН на фоне комплексной терапии.

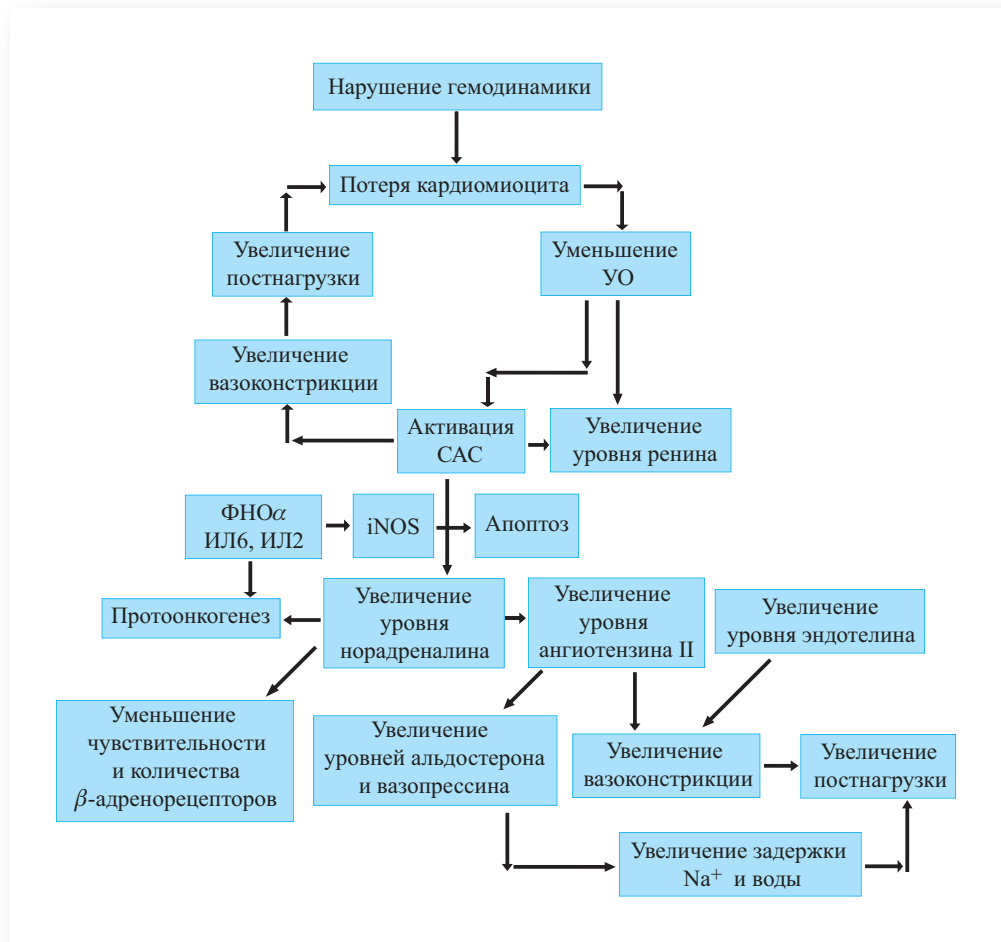


Рисунок. Патофизиологическая модель ХСН (Klaphois M., 2001).

УО — ударный объем, САС — симпатико-адреналовая система, iNOS — NO-синтаза.

Материалы и методы исследования

Проведено сравнительное клиничко-биохимическое исследование содержания цитокинов, молочной кислоты (МК) и активность креатинфосфакиназы (КФК) и ее кардиоспецифического изофермента (КФК-МВ) на фоне комплексной терапии ХСН у 22 пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) в возрасте от 4 до 16 лет. Контрольную группу составили 27 практически здоровых детей того же возраста.

Недостаточность кровообращения (НК) оценивали в соответствии с классификацией Н.Д. Стражеско — В.Х. Василенко. У 6 пациентов с ДКМП НК соответствовала I стадии, у 8 пациентов — II А стадии и у 8 пациентов — II Б—III стадии. Длительность заболевания до 3 лет отмечена у 8 детей, от 3 до 6 лет — у 7 детей, более 5 лет — у 7 пациентов.

Для определения активности КФК и КФК-МВ в работе использованы метод твердофазного иммуноферментного анализа и спектрофотометрические методы с применением биохимического анализатора «сухой химии» «VITROS-250» фирмы «Джонсон и Джонсон» (США). Концентрацию МК исследовали по ферментативной реакции ее расщепления лактатоксидазой до пирувата и перекиси водорода. Для определения содержания ФНО α и ИЛ6

в сыворотке крови использовали метод твердофазного энзим-связанного иммуносорбентного анализа (ELISA). При постановке реакции применяли коммерческие наборы «Human TNF α EIA», «IL 6 EIA Kit» (Бельгия).

Клиническими проявлениями ДКМП у наблюдаемых больных были левожелудочковая (80%) или тотальная (20%) ХСН, отставание в физическом развитии (57%), выбухание области сердца (33%), расширение перкуторных границ сердца (64%), расширение зоны верхушечного толчка (64%). Наиболее частый аускультативный феномен — ослабление I тона на верхушке (88%), акцент II тона над легочной артерией (88%), систолический шум недостаточности митрального (77%), реже (18%) трикуспидального клапана. Увеличение размеров печени отмечалось у 25% пациентов, периферические отеки — у 36% детей с ДКМП.

ЭХОКГ выявила гидроперикард у 22%, дилатацию полостей сердца — у 100%, больше левых отделов; снижение систолической функции — у 82%; регургитацию через атриовентрикулярные клапаны — у 88%, диастолическую дисфункцию миокарда — у 46%, признаки легочной гипертензии — у 60%. При анализе ЭКГ у детей с ДКМП выявлены признаки гипертрофии миокарда предсердий и желудочков (боль-

ше левых) (88%), синусовая тахикардия (76%), желудочковые, предсердные экстрасистолы (46%), нарушение проводимости (52%), процессов реполяризации (84%), депрессия сегмента ST (32%). Рентгенография органов грудной клетки выявила кардиомегалию у 92% (КТИ=0,62±0,53), усиление сосудистого рисунка легких у 60%.

Больные получали комплексное лечение, включающее ИАПФ, β-адреноблокаторы, диуретики, СГ, антиаритмики, препараты калия, кардиотрофики.

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что у детей с ХСН снижена активность КФК и повышена активность ее кардиоспецифического изофермента—КФК-МВ, а также увеличено содержание МК в сыворотке крови. Указанные изменения биохимических показателей коррелировали со стадией НК и были наиболее выражены у детей при III стадии болезни (табл. 1).

ляцией транспорта кальция саркоплазматическим ретикуломом (СПР). Избыток лактата способен приводить к угнетению Са-Mg-АТФ-азы фосфоламбана СПР, замедлению захвата им Са⁺² и нарушению диастолического расслабления [6]. В наших исследованиях повышение содержания лактата коррелирует с диастолической дисфункцией миокарда. При расчете амплитуды раннего наполнения левого желудочка, систолы предсердий и их отношения амплитуда раннего наполнения уменьшается ($r=+0,56$; $p<0,01$), уменьшается величина их отношения соответственно величине нарастания лактата ($r=+0,64$; $p<0,05$).

Выявленные нарушения энергетического обмена у детей с ХСН сопровождаются повышением уровня ФНОα в среднем 1,7 раза и наиболее выражены у пациентов с НК II Б—III стадии. Средние значения ИЛ6 у этих больных превышают показатели в 1,3 раза. Наряду с этим отмечена фазность изменения концентрации ИЛ6: уменьшение его содержания у

Таблица 1

Уровень МК, активность КФК и КФК-МВ и содержание цитокинов у детей с ДКМП в зависимости от степени тяжести НК

Параметры	НК I стадии (n=6)	НК II А стадии (n=8)	НК II Б—III стадии (n=8)	Контрольная группа (n=27)
МК, ммоль/л	3,15±0,36 ¹⁾	4,70±0,66 ¹⁾	5,67±0,73 ^{1),2)}	2,05±0,24
КФК, Ед/л	69,33±1,76 ¹⁾	52,87±1,67 ^{1),2)}	41,75±1,61 ^{1),2),3)}	170±2,44
КФК-МВ, Ед/л	9,83±0,84	14,37±0,91 ^{1),2)}	18,37±1,11 ^{1),2),3)}	6,0±0,86
ФНОα, пг/мл	4,35±1,24	7,07±0,50 ¹⁾	10,97±1,28 ^{1),2)}	3,47±0,46
ИЛ6, пг/мл	6,75±1,36 ¹⁾	21,67±1,84 ^{1),2)}	30,69±4,25 ^{1),2)}	16,56±1,36

Достоверность различия: ¹⁾ при сравнении показателей с контрольной группой; ²⁾ при сравнении показателей у больных с НК I стадии; ³⁾ при сравнении показателей у больных с НК II А стадии.

Угнетение общей активности КФК, несомненно, свидетельствует о нарушении потока энергии по фосфокреатиновому пути. Это вызывает снижение сократительной способности миокарда в результате торможения фосфорилирования АДФ и замедления переноса энергии к миофибриллярным белкам. Ухудшение энергообеспечения миокарда приводит к развитию повреждения кардиомиоцитов, заместительного склероза и интерстициального фиброза, что усугубляет нарушение сократительной способности сердца [5].

Увеличение активности КФК-МВ может являться следствием повреждения кардиомиоцитов и выхода изофермента в кровь.

Обнаруженное у детей с ХСН повышение содержания лактата в сыворотке крови свидетельствует об активации гликолиза, основная роль которого заключается в энергетическом обеспечении диастолического расслабления, обусловленного регу-

детей с НК I стадии ниже контрольных значений и последующее его увеличение у больных с НК II А и НК II Б—III стадии.

Нами обнаружена отрицательная корреляция между показателями содержания ФНОα и значениями фракции выброса (ФВ) ($r=-0,63$; $p<0,01$) и положительная корреляция между уровнями этого цитокина и МК ($r=+0,89$; $p<0,001$). Установлена зависимость продукции ИЛ6 и ФНОα от длительности ХСН. Наибольшая их концентрация отмечена у детей с длительностью заболевания от 3 до 6 лет.

Можно полагать, что повышение в сыворотке крови у больных с ХСН указанных цитокинов объясняется неспецифической гиперактивностью иммунной и нейроэндокринной систем в ответ на гипоксическое поражение клеток. Одним из механизмов ускоренного синтеза цитокинов является стимулирующее влияние высоких концентраций катехола-

минов, вызванное гипоксическим поражением органа-мишени. Кроме того, в условиях гипоксии миокард способен к локальной гиперпродукции ФНО α и ИЛ6, что повышает их содержание в сыворотке крови [7].

Снижение уровня ИЛ6 в группе детей с НК I стадии можно рассматривать как компенсаторный фактор, направленный на обеспечение адаптации сердца к гипоксии. При этом можно предположить наличие параллельных механизмов изменения уровня ИЛ6, обусловленных предотвращением выхода цитокина за пределы места его выработки, а также быстрым удалением из организма.

Молекулярные механизмы действия высоких концентраций цитокинов на сердце, приводящие к прогрессирующему снижению его контрактильной функции, могут быть опосредованы способностью ФНО α и ИЛ6 активировать металлопротеиназы, вызывать деградацию внеклеточных белков, индуцировать разрушение фибриллярного коллагенового матрикса, усиливать апоптоз кардиомиоцитов [7, 8]. Процесс программированной гибели кардиомиоцитов может быть индуцирован увеличением оксида азота в ответ на повышение уровня ФНО α . При этом связывание ФНО α с рецептором «смерти», процессы оксидативного стресса в кардиомиоците запускают каспазный каскад и ведут к прогрессированию болезни. Развитие фиброза у этих больных может быть вызвано способностью указанных цитокинов усиливать продукцию фибробластов. При этом снижение эластичности миокарда вследствие развития в нем процессов фиброза и склероза также является причиной нарушения диастолической функции сердца у больных с НК II Б—III стадии [9, 10].

Ухудшение энергообеспечения кардиомиоцитов, в свою очередь, приводит к развитию заместительного склероза и интерстициального фиброза. Это усугубляет нарушение сократительной функции миокарда, в результате чего формируется порочный круг, обусловленный аномальной цитокиновой экспрессией в условиях гипоксии.

У 35% больных с ХСН при ДКМП была выявлена отрицательная динамика проявлений болезни, которые характеризовались ухудшением самочувствия, нарастанием тахикардии, одышки, размеров печени. При ЭХОКГ у этих больных в условиях терапии сохранялись снижение сократительной способности миокарда (снижение ФВ на 16%), увеличение левых отделов сердца, нарастание легочной гипертензии. По ЭКГ определялось ухудшение реполяризации миокарда желудочков и предсердий. Отличительной особенностью этих пациентов являлся дебют заболевания — первые проявления заболевания в 12—15 лет жизни с симптомов застойной СН, крайне рефрактерной к проводимому лечению.

У 20% детей с ХСН не было выявлено ни положительной, ни отрицательной динамики на фоне на-

значенной патогенетической терапии, что, возможно, было связано с относительно небольшим временным периодом наблюдения (1,5 года). Биохимические показатели у этих детей не изменялись по отношению к исходным величинам.

Положительная динамика на фоне проводимой терапии была отмечена у 45% детей с ХСН и характеризовалась улучшением качества жизни, уменьшением выраженности одышки, сокращением размеров печени, достоверным снижением ЧСС, улучшением реполяризации миокарда по данным ЭКГ, уменьшением размеров левого желудочка, левого предсердия, повышением сократимости миокарда, увеличением ФВ в среднем на 12%, улучшением диастолической функции и снижением легочной гипертензии.

В сыворотке крови у пациентов с клиническим улучшением установлены выраженные изменения всех изучавшихся биологически активных агентов (табл. 2). В наибольшей степени изменилась концентрация цитокинов, которая по своей средней величине равняется показателям здоровых детей. Так, выявлено уменьшение содержания ФНО α в 3,2 раза ($3,15 \pm 0,31$ пг/мл; $p < 0,01$) и ИЛ6 — в 1,8

Таблица 2

Динамика содержания цитокинов, МК и активности КФК и КФК-МВ у детей с ХСН на фоне терапии

Параметры	Контрольная группа	ХСН до лечения	ХСН на фоне лечения
ИЛ6, пг/мл	$16,56 \pm 1,36$	$30,69 \pm 4,25^{1)}$	$15,76 \pm 2,90$
ФНО α , пг/мл	$3,47 \pm 0,46$	$10,97 \pm 1,20^{1)}$	$3,15 \pm 0,31$
МК, ммоль/л	$2,05 \pm 0,24$	$4,60 \pm 0,40^{1)}$	$2,95 \pm 0,11$
КФК, Ед/л	$170,0 \pm 2,44$	$61,75 \pm 1,61^{1),2)}$	$107,0 \pm 0,90$
КФК-МВ, Ед/л	$6,0 \pm 0,56$	$15,37 \pm 1,11^{1),2)}$	$12,60 \pm 0,74$

Достоверность различия: ¹⁾ при сравнении показателей с контрольной группой; ²⁾ при сравнении показателей до и на фоне лечения.

раз ($15,76 \pm 2,90$ пг/мл; $p < 0,02$) по сравнению с исходными показателями.

Уровень МК уменьшился в 1,5 раза ($2,95 \pm 0,11$ ммоль/л; $p < 0,01$). На фоне комплексной терапии снижался уровень лактата, но оставался повышенным в 1,4 раза, что, вероятно, свидетельствует об активации гликолиза в энергетическом обмене у детей с хронической гипоксией при ХСН.

Активность КФК увеличивалась в 1,7 раза ($107,0 \pm 0,9$ Ед/л; $p < 0,001$), а КФК-МВ — снижалась в 1,2 раза ($12,60 \pm 0,74$ Ед/л; $p < 0,001$) по сравнению с их значениями до лечения.

Заключение

Полученные результаты исследования наглядно показывают, что применение комплексной терапии у детей с ХСН связано со способностью указанных препаратов уменьшать степень гипоксического поражения миокарда. Недостаточная перестройка энергообеспечения в условиях лечения таких больных указывает на необходимость дальнейшего поиска средств, имеющих более широкий спектр антише-

мических эффектов, как одного из главных патогенетических факторов при данной патологии. Не вызывает сомнения, что дальнейшие исследования взаимоотношений между активацией системы иммунитета и нарушениями нейрогуморальной регуляции имеют первостепенное значение для расшифровки патогенетических механизмов ХСН и совершенствования методов лечения этой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Решетько О.В. // Фарматека. — 2004. — № 2. — С. 52—59.
2. Klapshis M. // Card. Spec. Ed. — 2001. — № 7. — С. 71—74.
3. Tsuruda T., Jougasaki M. // Circ. Res. — 2002. — Vol. 90. — P. 128—134.
4. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. // Сердечная недостаточность. — 2000. — Т. 1, № 4. — С. 1—8.
5. Szabo I., Zoratti M. // J. Bioenerg Biomembr. — 1992. — Vol. 24. — P. 111—118.
6. Шабалин Е.Л., Никитин Ю.П. // Кардиология. — 1999. — № 3. — С. 4—10.
7. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Белишев Ю.Н. // Кардиология. — 1999. — № 2. — С. 66—73.
8. Dallery C.M., Mc Ewan Y.D., Heney A.M. // Circ. Res. — 1995. — Vol. 77. — P. 863—868.
9. Симоненко В.Б., Бойцов С.А., Глухов А.А. // Клин. мед. — 2000. — № 8. — С. 12—16.
10. Мареев В.Н. // Кардиология. — 1998. — № 12. — С. 4—11.

© Коллектив авторов, 2004

Л.С. Введенская, Л.В. Брегель, В.И. Горбачев, З.З. Нагирадзе

ИЗМЕНЕНИЯ В НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей,
Областная орден «Знак Почета» клиническая больница г. Иркутск, РФ

С целью изучения состояния нитроксидаергической системы при синдроме легочной гипертензии (ЛГ) на фоне врожденных пороков сердца обследовано 50 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет. Всем детям, кроме стандартного кардиологического обследования, проводили определение метаболита оксида азота (NO₂) в сыворотке крови спектрофотометрическим методом. Контроль уровня давления в правом желудочке, легочной артерии проводили инвазивным (катетеризация полостей сердца, мониторинг катетером Swan—Ganz) и неинвазивным (ЭХОКГ) методами. Полученные результаты указывают на соответствие уровня NO стадии ЛГ.

Authors examined 50 patients in the age 3—17 years old in order to study nitroxidergic system state in cases of lung hypertension due to congenital heart malformations. Examination included standard cardilogic examination supplemented with serum nitrogen oxide metabolite (NO₂) determination by spectrophotometric method. Control of blood pressure in right ventricle and pulmonary artery was performed by both invasive (ventricles catheterization, monitoring by Swan—Ganz catheter) and non-invasive (Echo-cardiography) methods. Results of examination showed correlation between NO concentration and degree of lung hypertension.

Около половины всех врожденных пороков сердца (ВПС) составляют пороки с переполнением малого круга кровообращения. Одним из грозных проявлений естественного течения этих пороков, приво-

дящих к неблагоприятному исходу, является легочная гипертензия (ЛГ).

ЛГ — это патологический синдром, вызванный повышением артериального давления (АД) в малом