

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.12-008.46-053.2:612.13]-085

©Коллектив авторов

БИОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ДЕТЕЙ С КАРДИОМИОПАТИЯМИ

Т.В. Бершова, Ю.В. Шматкова, А.П. Иванов, М.И. Баканов, Е.Н. Басаргина,
Р.Б. Зурабова, С.В. Монаenkova, Ю.В. Герасимова*

Государственное Учреждение Научный Центр здоровья детей РАМН, Москва
119261, Ломоносовский проспект 2/62; тел.: 134-03-41

В работе представлены комплексные клиничко-лабораторные данные обследования детей с сердечной недостаточностью (СН), развившейся на фоне дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Обнаружены изменения активности креатинфосфокиназы (КФК), активности КФК-МВ, а также содержания молочной кислоты, неоптерина, ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6 и их растворимых рецепторов (р-ИЛ-2р, р-ИЛ-6р).

Показано, что энергетический дефицит у больных с СН ассоциирован с выраженными нарушениями экспрессии неоптерина, ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6 и их рецепторов. Анализируется роль цитокинов в формировании дисрегуляторных процессов в условиях гипоксии на уровне межклеточных и органных локальных взаимоотношений. Обсуждается каскад множественных биохимических и молекулярных процессов, включающих нарушение мембранной целостности и ионного транспорта, апоптоза, протеолиза и следующего за ним фиброза участков миокарда, в конечном итоге приводящих к ремоделированию сердца, развитию, хронизации и прогрессированию СН у детей с КМП.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, гипоксия, кардиомиопатии, цитокины, их рецепторы, неоптерин.

ВВЕДЕНИЕ. В свете современных представлений, патогенез сердечной недостаточности (СН) целесообразно рассматривать с позиций кардиологии, клинической биохимии, иммунологии и молекулярной медицины. К иммунологическим маркерам, клиническое значение которых в последние годы является предметом наиболее интенсивных исследований, в кардиологии относят цитокины, их растворимые рецепторы, неоптерин.

Механизмы непосредственного влияния цитокинов на нарушение сократительной функции сердца недостаточно ясны, но определенно доказано, что такие “провоспалительные” цитокины, как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-2 (ИЛ-2) обладают способностью индуцировать гипертрофию миокарда, оказывать отрицательное инотропное действие, вызывать гемодинамические нарушения [1, 2]. Значительный интерес представляет анализ экспрессии растворимых рецепторов ИЛ-6 и ИЛ-2 и неоптерина, играющих важную роль в развитии иммунных нарушений [3, 4]. В генезе дисфункции миокарда у больных с кардиомиопатиями (КМП) выделяют необратимые структурные изменения (некроз, фиброз, ремоделирование левого желудочка) и обратимую ишемию миокарда [5]. Энергетическое обеспечение

*Адресат для переписки

сократительной функции сердца осуществляется, в основном, за счёт фосфокреатинового и в меньшей степени за счёт гликолитического пути образования энергии [6, 7]. В связи с этим, наибольшее значение в механизмах развития СН при КМП приобретают исследования состояния иммунного ответа в зависимости от степени гипоксического поражения миокарда и их влияния на процессы сокращения, расслабления и сопряжения возбуждения с сокращением у таких больных.

Цель работы: исследовать особенности энергетических процессов и состояние иммунологического ответа у детей с КМП на разных этапах формирования СН.

МЕТОДИКА. Обследовано 102 пациента с КМП (при одномоментном и ретроспективном исследовании). Из них больных с дилатационной КМП (ДКМП) – 68 детей и 34 ребенка с гипертрофической КМП (ГКМП). Всех больных объединяло наличие на момент исследования хронической сердечной недостаточности (ХСН). Возраст детей варьировал от 3 месяцев до 16 лет. Клиническая картина ДКМП определялась тяжестью недостаточности кровообращения (НК) на момент обследования и характеризовалась признаками левожелудочковой недостаточности (91%). При проведении эхокардиографии отмечались изменения в виде дилатации полостей сердца (100%), чаще левых, снижение систолической функции (82%), регургитации через атриовентрикулярные (АВ) клапаны (88%), диастолической дисфункции миокарда (90%), легочной гипертензии (80%). При анализе ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ (СМ ЭКГ) у детей с ДКМП выявлены признаки гипертрофии миокарда предсердий и желудочков (чаще левых), синусовая тахикардия (76%), аритмии (66%), нарушение проводимости (52%), нарушение процессов реполяризации (84%), депрессия сегмента ST (32%). Клиническая картина ХСН при ГКМП характеризовалась развитием гипертрофии стенки левого желудочка (ЛЖ) (26%), или межжелудочковой перегородки (74%) с уменьшением полости ЛЖ (63%), с обструкцией выводного тракта ЛЖ (63%), нарушением диастолической функции ЛЖ (63%), относительным повышением фракции изгнания (63%). При оценке клинического статуса больных с более тяжелым течением СН выявлены нарушения ритма сердца (НРС) эпизоды суправентрикулярной или желудочковой экстрасистолии (20%), миграция водителя ритма (63%), нарушение проводимости (80%), нарушение процессов реполяризации в миокарде желудочков (100%). Длительность проявления СН в среднем составила 3 года.

В соответствии с поставленными задачами у всех детей было проведено определение активности креатинфосфокиназы (КФК) и изофермента КФК-МВ, содержание молочной кислоты, неоптерина, ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6 и растворимых рецепторов ИЛ-2 (р-ИЛ2р) и ИЛ-6 (р-ИЛ6р) в сыворотке крови. Активность КФК, КФК-МВ и лактата исследовали ферментативными методами на автоматическом биохимическом анализаторе “сухой химии” “Vitros 250” фирмы “Johnson and Johnson” (США). Сывороточные неоптерин, ФНО- α , ИЛ-2 и ИЛ-6, а также концентрацию растворимых рецепторов изучали методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Постановку реакций проводили с помощью коммерческих наборов “Biosource” (Швейцария), “Human” (Бельгия) согласно инструкций фирм-изготовителей.

Обследовано 34 практически здоровых детей того же возраста, у которых не выявлено признаков поражения сердечно-сосудистой системы. Наряду с контрольной выборкой здоровых детей сформированы 3 группы сравнения пациентов с различными стадиями СН, которые устанавливали по результатам комплексной оценки клинического состояния и лабораторно-инструментальных показателей.

Математическую обработку данных проводили с помощью параметрического метода статистического анализа с расчетом критерия Стьюдента. Достоверными считались отличия при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. У детей с ХСН при ДКМП средние показатели активности КФК были в 3,1 раза ($p \leq 0,001$) ниже контрольных значений, а активность КФК-МВ в 2,4 раза превышала ($p \leq 0,001$) ее значения в сыворотке крови здоровых детей, что сочеталось с увеличением уровня молочной кислоты. Средний уровень лактата у пациентов с недостаточностью кровообращения (НК) ПБ-III ст. при ДКМП в 2,8 раза превышал контрольные показатели (см. табл. 1).

Таблица 1. Содержание молочной кислоты и динамика активности креатинфосфокиназы и креатинфосфокиназы МВ в сыворотке крови детей при различных стадиях НК.

Группы детей	ДКМП			здоровые
Биохимические параметры	НК I ст.	НК II А ст.	НК II Б- III ст.	
Лактат, ммоль/л	n=6 3,15± 0,36 p1<0,02 p2<0,01	n=8 4,70± 0,6 P1<0,001	n=8 5,67± 0,7 p1<0,001	n=15 2,05±0,24
КФК, Ед/л	n=6 69,3±1,76 p1<0,001 p2<0,001	n=8 52,87±1,67 p1<0,001 p2<0,001	n=8 41,75±1,61 p1<0,001	n=15 170±2,4
КФК-МВ, Ед/л	n=6 9,83±0,84 p1<0,001 p2<0,001	n=8 14,37±0,91 p1<0,001 0,05<p2<0,1	n=8 18,37±1,11 p1<0,001	n=15 6,0±0,86
Группы детей				
ГКМП				
Биохимические параметры	НК I ст.	НК II А ст.	здоровые	
Лактат, ммоль/л	n=11 2,83±0,59 p1<0,02	n=10 3,58±0,36 p1=0,02	n=15 2,05±0,24	
КФК, Ед/л	n=11 87,09± 2,82 p1<0,001	n=10 74,10± 2,98 p1<0,001	n=15 170±2,4	
КФК-МВ, Ед/л	n=11 10,49± 0,84 p1<0,001 p3<0,001	n=10 17,90±1,81 p1<0,001	n=15 6,0±0,86	

Примечание: p1- достоверность различия показателя по сравнению с референтной группой;
p2-достоверность различия показателя по сравнению с НК ПБ- III ст. при ДКМП;
p3 - достоверность различия показателя по сравнению с НК IIА ст. при ГКМП.

Сходная картина наблюдалась при исследовании крови больных с ГКМП. Средние значения активности КФК были в 2,1 раза ($p \leq 0,001$) ниже контрольных показателей, а активность КФК-МВ в 2,4 ($p \leq 0,001$) раза превышала её значения в сыворотке крови здоровых детей, что сопровождалось увеличением уровня молочной кислоты. Средний уровень лактата у пациентов с НК IIА ст. при ГКМП в 1,6 раза превышал контрольные показатели. Выявленное нами у детей с нарушением кровообращения снижение активности КФК и повышение содержания молочной кислоты в сыворотке крови в зависимости от стадии НК указывает на нарастающий характер снижения макроэргических фосфатов и преобладание анаэробного гликолиза, особенно выраженные у детей с НК ПБ-III при ДКМП и IIА ст. у больных с ГКМП.

МАРКЕРЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ КАРДИОМИОПАТИЯХ

Одним из факторов аномальной цитокиновой экспрессии у обследованных нами больных, по-видимому является гипоксия. В наших наблюдениях получены отличия от нормы средних концентраций ФНО- α , ИЛ-2 и ИЛ-6 с различной стадией НК (табл. 2) Установлена выраженная гиперпродукция цитокинов ФНО- α , и ИЛ-6 у детей с НК ПБ-III ст при ДКМП и НК II ст при ГКМП. Наиболее значительные изменения в содержании цитокинов отмечены при экспрессии ФНО- α . Так, уровень этого цитокина в сыворотке крови больных с ПБ-III ст при ДКМП в 3 раза выше, чем в группе здоровых детей и в 2,5 раза - чем у больных с НК I ст. Его концентрация у детей с НК при ГКМП относительно не высока и выявлена, в основном, у больных с НК II ст. Корреляционный анализ показал наличие положительной связи между содержанием молочной кислоты и концентрацией ФНО- α ($r=0,87$, $p\leq 0,001$). Установлено, что гиперпродукция ФНО- α в зависимости от стадии НК имела равномерный характер, в то время как показатели содержания ИЛ-2 у детей с НК I ст были несколько ниже контрольных значений, а максимальное увеличение концентраций этого цитокина отмечено у больных с выраженной стадией НК.

Таблица 2. Динамика содержания цитокинов и их рецепторов в сыворотке крови детей при различных стадиях НК.

Группы детей	Концентрация цитокинов и их рецепторов					
	неоптерин нМ	ИЛ-2 пкг/мл	р-ИЛ-2р пкг/мл	р-ИЛ-6р пг/мл	ИЛ-6 пкг/мл	ФНО- α пкг/мл
ДКМП НК I	(n=8) 7,8 \pm 1,1	(n=8) 1,5 \pm 0,3	(n=8) 989,8 \pm 18,8 p1<0,001 p2<0,001	(n=8) 4,9 \pm 0,5 p1<0,001 p2<0,001	(n=6) 6,8 \pm 1,4 p2<0,001	(n=6) 4,4 \pm 1,2 p2<0,01
ДКМП НК ПА	(n=24) 7,2 \pm 0,9	(n=24) 1,6 \pm 0,4	(n=24) 594,7 \pm 15,29 p1<0,001 p2<0,001	(n=24) 7,4 \pm 0,9	(n=8) 21,7 \pm 1,8 p1<0,01	(n=8) 7 \pm 0,5 p1<0,001 0,01<p2<0,02
ДКМП НК ПБ-III	(n=14) 9,8 \pm 1,2 p1<0,05	(n=14) 2,5 \pm 0,4	(n=14) 1525,9 \pm 17,90 p1<0,001	(n=14) 11 \pm 1,8	(n=8) 30,7 \pm 4,3 p1<0,05	(n=8) 10,9 \pm 1,3 p1<0,001
ГКМП НК I	(n=3) 7,1 \pm 0,4	(n=3) 1,9 \pm 0,3	(n=3) 264,5 \pm 7,9 p1<0,001 p3<0,001	(n=3) 10 \pm 1,7	(n=6) 19,1 \pm 2,4 p1<0,001	(n=11) 4,3 \pm 0,2 0,001<p3<0,01
ГКМП НК ПА-Б	(n=10) 8 \pm 0,9	(n=10) 2,3 \pm 0,6	(n=10) 552,1 \pm 2,9 p1<0,001	(n=10) 12,7 \pm 0,6 p1<0,001	n=8 24,2 \pm 2,9 p1<0,001	n=10 6,7 \pm 0,7 p1<0,01
Здоровые дети	(n=19) 6,8 \pm 0,7	(n=13) 2,3 \pm 0,5	(n=13) 423,9 \pm 8,4	(n=19) 9,1 \pm 0,5	(n=15) 16,6 \pm 1,4	(n=15) 3,5 \pm 0,5

Примечание: p1 - достоверность различия показателя по сравнению с референтной группой;
P2 - достоверность различия показателя по сравнению с НК ПБ - III ст при ДКМП;
P3 - достоверность различия показателя по сравнению с НК ПА-Б ст при ГКМП.

Изучение растворимых рецепторов ИЛ-2 и ИЛ-6, которые рассматриваются как показатели, отражающие синтез, а возможно, и биологическую активность цитокинов [7] представляет особый интерес. У детей с СН уровень р-ИЛ-2р варьировал от 1525 до 332 пкг/мл, а средняя его концентрация 725 пкг/мл достоверно превышала таковую в группе здоровых детей - 423 пкг/мл. Наибольшая частота выявления повышенного содержания р-ИЛ-2р отмечена у больных с ДКМП при I и IIБ-III ст. НК. Гиперэкспрессия этих рецепторов на фоне снижения концентрации ИЛ-2 обнаружена у пациентов при I и IIА ст. СН. Такой дисбаланс между синтезом ИЛ-2 и его растворимыми рецепторами, вероятно, может быть обусловлен способностью высоких концентраций р-ИЛ-2р снижать содержание ИЛ-2 [8]. У больных с ГКМП содержание растворимых рецепторов ИЛ-2 было достоверно выше ($p \leq 0,001$) в группе больных с НК IIА ст. по сравнению со здоровыми и коррелировало ($r=0,74$, $p \leq 0,001$) с концентрацией ИЛ-2, что подтверждает высказанное ранее предположение о биологической активности рецепторов. При сравнении показателей р-ИЛ-6р и ИЛ-6 в большинстве случаев обнаружен определенный параллелизм между кинетикой синтеза самого цитокина и его растворимых рецепторов. Отмечена их максимальная концентрация у детей с выраженной степенью НК как при ДКМП, так и при ГКМП.

Определение концентрации отдельных цитокинов является не совсем адекватным подходом к оценке состояния клеточного иммунитета, поскольку содержание их представляет весьма ограниченные сведения только о взаимодействии между ними и иммунокомпетентными клетками. Оптимальным является изучение уровня неоптерина, так как его концентрация в крови отражает совместное действие различных цитокинов. Тенденция к увеличению содержания неоптерина отмечена нами у всех обследованных больных. Обнаружена зависимость его содержания от стадии НК, достоверное повышение неоптерина в 1,4 раза по сравнению с его значениями в контрольной группе выявлено у детей с IIБ-III ст. НК при ДКМП. Можно полагать, что основным механизмом увеличения концентрации неоптерина при СН является интерферон- γ -стимулированный его синтез, который обусловлен высоким содержанием ФНО- α .

Для выяснения характера формирования СН в динамике КМП и его связи с изменениями параметров цитокинового профиля нами были проанализированы результаты парных исследований цитокинов и показателей эхокардиографии. Обнаружено, что у детей с ХСН при ДКМП изменение геометрии миокарда за счет дилатации полостей сердца, нарушение систолической и диастолической функций ЛЖ ассоциировалось с изменениями содержания цитокинов. Результаты корреляционного анализа подтверждают патогенетическое влияние прежде всего ФНО- α , ИЛ-2 и р-ИЛ-2р на депрессию сократительной способности миокарда. Найдена обратная корреляционная связь между показателями содержания ФНО- α , ИЛ-2, р-ИЛ-2р и величиной фракции выброса (ФВ) ($r=-0,67$, $p \leq 0,01$; $r_1=-0,52$, $p < 0,05$; $r_2=-0,68$, $p < 0,05$ соответственно). Расширение левых отделов сердца (% увеличения конечного диастолического размера (КДР), конечного систолического размера (КСР), конечного систолического объема (КСО) по отношению к норме) коррелировало с увеличением содержания ИЛ-2 ($r=0,61$, $p < 0,02$; $r_1=0,55$, $p < 0,01$; $r_2=0,66$, $p < 0,05$), а изменение КСР и КСО еще и с повышением р-ИЛ-6р ($r=0,57$, $r_1=0,68$, $p < 0,05$). Уменьшение соотношения амплитуд скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка, свидетельствующего о диастолической дисфункции (V_1/V_2), было ассоциировано с увеличением уровня ИЛ-2 в 1,4 раза и р-ИЛ-6 в 1,7 раза ($p < 0,05$) по сравнению с таковым у здоровых детей. Полученные нами результаты об относительном повышении продукции ИЛ-2 у детей с ДКМП на фоне увеличения КСР согласуются с данными литературы и указывают на неблагоприятное прогностическое значение изменения содержания этого цитокина при наличии систолической нестабильности миокарда [8]. Вместе с тем, обнаружена зависимость между уровнем ИЛ-2 и началом проявления НК. Так, раннее

возникновение ДКМП в возрасте до 1 года не сопровождалось изменением содержания ИЛ-2, а появление начальных признаков болезни у детей в возрасте от 5 до 15 лет ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом и повышением концентрации ИЛ-2 в 1,2 раза по сравнению с его значениями у здоровых детей.

Аналогичный анализ, проведенный у детей с СН при ГКМП, позволил выявить зависимость увеличения размеров левого и правого предсердия от усиления продукции р-ИЛ-6р ($r=0,55$, $p<0,01$; $r_1=0,58$, $p<0,05$ соответственно). Нарастание продукции исследуемых цитокинов при прогрессировании СН указывает на роль этих биологически активных агентов в формировании и развитии СН и является основой непрерывности течения патологического процесса.

Известно, что нарушение сократительной функции сердца при ДКМП сопутствует СН и во многом определяет выраженность ее симптомов. Ключевым механизмом в патогенезе снижения контрактильной функции сердца является гипоксия. У обследованных нами больных это подтверждается зависимостью изменения активности КФК и концентрации лактата от степени недостаточности кровообращения. Известно, что возбуждение, протекающее на сарколеммальной мембране клеток, сопряжение возбуждения с сокращением, сокращение сердечной мышцы происходят в условиях поглощения АТФ [5, 9]. Обнаруженное у детей с СН при ДКМП снижение активности КФК указывает на торможение фосфорилирования АДФ в миофибриллярной КФК-реакции, уменьшение образования АТФ и замедление переноса энергии к сократительным белкам. Ингибирование фосфокреатинового пути может способствовать снижению сокращения миофибрилл, что ведет к их контрактуре, к неполному расслаблению и снижению растяжимости миокарда. Ухудшение энергообеспечения кардиомиоцитов и сократимости миокарда, в свою очередь, приводит к развитию заместительного склероза и интерстициального фиброза, что усугубляет нарушение контрактильной функции сердца [10].

Уменьшение уровня фосфокреатина и АТФ у детей с СН при ГКМП ограничивают функционирование АТФ-зависимых механизмов активного транспорта, ответственных за ионный обмен. В этих условиях нарушается инактивация кальция, отмечается повышение его содержания в цитоплазме, что вызывает замедление разъединения актомиозиновых мостиков, приводит к ухудшению релаксации миокарда и усугубляет его диастолическую дисфункцию. Кроме того, увеличение концентрации молочной кислоты свидетельствует о преобладании анаэробного гликолиза и также может быть причиной ингибирования транспортных АТФаз, в частности, Ca^{2+} , Mg^{2+} , АТФазы, фосфоламбана саркоплазматического ретикулума (СПР), замедления захвата им кальция и нарушения диастолического расслабления у таких больных [11].

Обнаруженное у детей с СН повышение активности изофермента КФК-МВ в крови, наиболее вероятно является следствием повреждения кардиомиоцитов, вызванного высокими концентрациями ФНО- α , повышением проницаемости митохондрий и выходом фермента в кровь. Увеличение активности КФК-МВ у обследованных детей по мере нарастания тяжести СН может быть критерием ранней диагностики и прогноза этого заболевания.

При этом ФНО- α может рассматриваться как аутокринный “соучастник” миокардиальной дисфункции и гибели кардиомиоцитов при гипоксических состояниях. Этот цитокин продуцируется, главным образом, макрофагами, которые могут быть активированы в месте тканевой деструкции в миокарде [12]. Через повышение образования активных форм кислорода ФНО- α активирует ядерные факторы транскрипции и процессы апоптоза. Эндогенным условием развития апоптоза является также энергетический голод, вызванный снижением образования АТФ. Вместе с тем кардиодепрессивное действие апоптоза может быть обусловлено увеличением концентрации цитозольного кальция. Процесс программированной гибели в сердце индуцируется также увеличением оксида азота в ответ на повышение уровня ФНО- α и ИЛ-2. Цитокининдуцированная

форма синтазы окиси азота способна оказывать прямое токсическое действие на кардиомиоциты, активируя процессы интерстициального роста и фиброза, потенцируя отрицательное инотропное действие, способствуя развитию геометрического ремоделирования. ФНО- α может также индуцировать аутоиммунное поражение миокарда и образование антимиозиновых антител. В условиях гипоксии локально синтезированный ФНО- α , в противовес системному, способствует гипоксической миокардиальной дисфункции путем прямой депрессии сократимости [2, 13]. Прогрессирующее увеличение содержания ФНО- α у обследованных нами детей в зависимости от стадии НК указывает на важную роль этого цитокина в ухудшении процессов как сокращения, так и расслабления.

Для всех цитокинов характерна полифункциональность с сильным перекрыванием эффектов, что свидетельствует об избыточности системы цитокинов. В связи с этим усиление экспрессии ФНО- α у детей с СН может быть вызвано способностью провоспалительных цитокинов ИЛ-2 и ИЛ-6 усиливать его синтез. Другое проявление избыточности цитокинов может быть связано с рецепторами, в частности, с наличием общих компонентов в путях передачи сигнала от рецептора в клетку. Возможно, что выявленное нами снижение концентрации ИЛ-2 у детей с НК I и II стадией при ДКМП связано с особенностями лигандрецепторного взаимодействия, при котором гиперэкспрессия цитокиновых рецепторов способствует быстрому внедрению цитокина в клетку и снижению его уровня в кровотоке [8].

Широкий спектр действия ИЛ-6 у обследованных нами больных с СН при ГКМП может быть опосредован усилением экспрессии р-ИЛ-6р. Благодаря участию этой формы рецепторов возможна активация белка g130 в кардиомиоцитах, которые не имеют мембранного рецептора, что вызывает гипертрофию миокарда [1, 14]. Не исключено, что у детей с СН при ДКМП снижение сократительной функции миокарда может быть также результатом способности высоких концентраций ФНО- α и ИЛ-6 активировать металлопротеиназы, вызывать деградацию внеклеточных белков, индуцировать разрушение фибриллярного коллагенового матрикса. Развитие фиброза у этих больных опосредовано через способность этих цитокинов усиливать продукцию фибробластов. Кроме того, обнаруженные изменения в системе исследуемых цитокинов и их рецепторов могут индуцировать проявление активности цитотоксических Т-лимфоцитов, вызывая в итоге аутоиммунный лизис и последующий за ним фиброз участков миокарда [13, 14].

Известно, что повышение концентрации ИЛ-6 индуцирует продукцию многих цитокинов, в том числе и ИЛ-2 и его рецепторов. ИЛ-2 и Р-ИЛ-2р, проявляя “амбивалентность” эффектов в зависимости от ситуации могут индуцировать или приостанавливать развитие апоптоза. Возможно, что у детей на ранних стадиях развития СН высокие концентрации ИЛ-2 и его растворимых рецепторов способствуют замедлению процессов клеточной гибели.

Продукция неоптерина является результатом комплексного взаимодействия клеток и особенно информативно отражает активацию клеточного процесса. Гиперпродукция неоптерина, особенно характерная для детей с НК IIБ-III ст, подтверждает патогенетическое значение активации клеточного иммунитета в развитии недостаточности кровообращения. Не исключено, что высокие концентрации неоптерина могут усиливать цитотоксичность, опосредованную свободными радикалами, играющими важную роль в повреждении кардиомиоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ. Таким образом, нарушение баланса в продукции исследуемых цитокинов и их растворимых рецепторов, являющегося следствием ишемического синдрома, играет большую роль в патогенезе, хронизации и прогрессировании НК у детей с КМП.

МАРКЕРЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ КАРДИОМИОПАТИЯХ

1. Развитие и течение ХСН у детей с КМП сопровождается энергетическим дефицитом, который ассоциирован с выраженными изменениями содержания в сыворотке крови неоптерина, ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6 и их растворимых рецепторов.
2. Эффективность действия ФНО- α , ИЛ-2 и ИЛ-6 определяется степенью гипоксического поражения миокарда и наличием растворимых рецепторов. Наибольшие отклонения в содержании цитокинов отмечены при определении ФНО- α . Прогрессирующее увеличение этого цитокина в зависимости от стадии НК свидетельствует о возможной его роли в нарушении процессов сокращения и расслабления сердца.
3. Сопоставление данных эхокардиографического исследования и параметров цитокинового профиля выявило определенные закономерности изменения концентраций неоптерина, изучаемых цитокинов и их растворимых рецепторов от структурных и функциональных нарушений миокарда.
4. У детей с ДКМП расширение левых отделов сердца сопровождается повышением экскреции ИЛ-2, что указывает на неблагоприятное прогностическое значение этого цитокина при наличии систолической нестабильности миокарда.
5. Нарушение диастолической функции сердца у пациентов с СН при ГКМП коррелирует с высокими концентрациями ИЛ-6 и p-ИЛ-6р, которые могут усиливать синтез кардиоспецифических белков.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Torre-Amione G., Kapade S., Benedict C. et al.* (1996) *J. Am. Cell. Cardiol.*, **85**, 1201-1206.
2. *Визир В.А., Березин А.В.* (2000) *Тер архив*, №4, 70-80.
3. *Bozkurt B., Kribbs S.B., Glubb F.J. et al.* (1998) *Circulation*, **97**, 1382-1391.
4. *Мазуров В.И., Столов С.В., Линецкая Н.Э., Балдуева И.А.* (2001) *Тер. архив*, №12, 14-17.
5. *Капелько В.И., Сакс В.А., Попович М.И.* (1997) *Бюлл. ВКНЦ*, №10, 146-152.
6. *Ярилин А.А.* (1997) *Иммунология*, №5, 7-14.
7. *Kanda T., Jnoue M., Kotajima N. et al.* (2000) *Jap. Heart J.*, **31**(5), 741-744.
8. *Lowes B.D., Gilbert E.M., Abraham W.T. et al.* (2002) *N. Engl. J. Med.*, **346**, 1357-1365.
9. *Kellj R.A., Smith T.W.* (1997) *Circulation*, **96**, 778-781.
10. *Lemire I., Ducharme A., Tardif J.C. et al.* (2001) *Am. J. Physiol. Heart*, **281**, H931-H938.
11. *Альбинская Л.И., Игнатенко С.Р.* (2001) *Сердечная недостаточность*, №2, 132-134.
12. *Ferrari R., Bachetti T., Confortini R. et al.* (1995) *Circulation*, **92**, 1479-1486.
13. *Koidi M., Hamawaki M., Narishige T. et al.* (2000) *Circulation*, **102**, 1045-1052.
14. *Ohtsuka T., Hamada M., Hiasa G. et al.* (2001) *J. Am. Cardiol.*, **37**, 412-417.

Поступила: 11. 01. 2006.

BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL MARKERS OF INSUFFICIENCY OF BLOOD CIRCULATION AT CHILDREN WITH CARDIOMIOPATHIES

T.V. Bershova, J.V. Shmatkova, A.P. Ivanov, M.I. Bakanov, E.N. Basargina, R.B. Zurabova, S.V. Monaenkova, J.V. Gerasimova

Children's Health Research Centre of Russian Academy of Medical Sciences,
Lomonosovsky Prosp., 2\62, Moscow, 119261 Russia; tel.: (495) 134-03-41, 134-37-60

Complex clinical-laboratory investigation of children with congestive heart failure (CHF) developed on the basis of dilated cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy has been carried out. The development of CHF in children with cardiomyopathy was accompanied by changes of blood serum lactate, MB isoform of creatine phosphokinase, TNF- α , interleukin-6 (IL-6) (but not IL-2), and soluble receptors for IL-2 and IL-6.

Key words: congestive heart failure, hypoxia, cardiomyopathies, cytokines, soluble receptors of cytokines, neopterin.