

Тупикина А. А.¹, Плотникова И. В.¹, Ковалев И. А.², Свинцова Л. И.¹,
Джаффарова О. Ю.¹, Янулевич О. С.¹, Кривошеков Е. В.¹, Гусакова А. М.¹

¹ – ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»,
«НИИ кардиологии», 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а

² – ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»

МЗ РФ «НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева», 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

DOI: 10.18087/рнфж.2017.2.2311 УДК 616.12/13–053.2

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ, ФУНКЦИОНАЛЬНО ЕДИНСТВЕННЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК СЕРДЦА, ТОТАЛЬНОЕ КАВОПУЛЬМОНАЛЬНОЕ СОЕДИНЕНИЕ

Ссылка для цитирования: Тупикина А. А., Плотникова И. В., Ковалев И. А., Свинцова Л. И., Джаффарова О. Ю., Янулевич О. С. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18 (2):133–137

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В настоящее время эндотелиальная дисфункция (ЭД) диагностируется у многих пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. **Цель.** Оценка содержания маркеров ЭД у детей с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и функционально единственным желудочком сердца (ФЕЖС) через год после тотального кавопульмонального соединения (ТКПС). **Материалы и методы.** Всего обследовано 27 пациентов со II ФК СН по NYHA: 16 детей в возрасте от 3 до 16 лет с ФЕЖС после ТКПС с экстракардиальным кондуитом через год после выполнения операции и 11 пациентов с ДКМП в возрасте от 2 до 17 лет. Средний возраст пациентов – $8 \pm 4,5$ года. Определялось содержание в крови биохимических маркеров ЭД: эндотелина-1 (ЭТ-1), стабильных метаболитов оксида азота. **Результаты.** У пациентов с ДКМП и ФЕЖС медиана содержания ЭТ-1 превышала нормативные значения и составила 57,7 пг/мл (IQR: 7,2–172,8) и 51,2 пг/мл (IQR: 6,2–165,5) соответственно. Значения медиан содержания нитритов и нитратов были повышены в обеих группах наблюдения, достоверных различий между группами получено не было ($p=0,96$ и $p=0,98$ соответственно). **Заключение.** У большинства пациентов с ФЕЖС через год после ТКПС и пациентов с ДКМП были выявлены повышенные уровни ЭТ-1, что свидетельствует о наличии ЭД вне зависимости от этиопатогенеза ее возникновения. Повышенный уровень стабильных метаболитов оксида азота, скорее всего, свидетельствует о наличии хронического воспалительного процесса (вероятно аутоиммунного характера).

Tupikina A. A.¹, Plotnikova I. V.¹, Kovalev I. A.², Svintsova L. I.¹,
Dzhaffarova O. Yu.¹, Yanulevich O. S.¹, Krivoshchekov E. V.¹, Gusakova A. M.¹

¹ – Federal State Budgetary Science Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science",
"Cardiology Research Institute", Kievskaya 111a, Tomsk 634012

² – Stand-alone Unit of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education,
"N. I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation,
"Academician Yu. E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics", Taldomskaya 2, Moscow 125412

MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

KEYWORDS: ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, HEART FAILURE, DILATED CARDIOMYOPATHY, FUNCTIONAL SINGLE HEART VENTRICLE, TOTAL CAVOPULMONARY CONNECTION

For citation: Tupikina A. A., Plotnikova I. V., Kovalev I. A., Svintsova L. I., Dzhaffarova O. Yu., Yanulevich O. S. et al. Markers of endothelial dysfunction in children with cardiovascular diseases. Russian Heart Failure Journal. 2017;18 (2):133–137

SUMMARY

Background. At present time endothelial dysfunction (ED) is diagnosed in many patients with cardiovascular diseases. **Aim.** To evaluate concentrations of ED markers in children with dilated cardiomyopathy (DCMP) and functional single heart ventricle (FSHV) one year after total cavopulmonary connection (TCPC). **Materials and methods.** 27 patients with NYHA FC II HF were studied, including 16 children aged 3 to 16 years with FSHV following TCPC with extracardiac conduit one year after the surgery and 11 patients with DCMP aged 2 to 17 years. Mean age of patients was 8 ± 4.5 . Blood concentrations of ED biochemical markers, endothelin 1 (ET-1) and nitric oxide stable metabolites, were measured. **Results.** In patients with DCMP and FSHV, the median ET-1 concentration was higher than normal, 57.7 pg/ml (IQR: 7.2–172.8) and 51.2 pg/ml (IQR: 6.2–165.5), respectively. Median nitrite and nitrate concentrations were increased in both groups without significant differences between the groups ($p=0.96$ and $p=0.98$, respectively). **Conclusion.** Most patients with FSHV following TCPC and patients with DCMP had increased ET-1, which indicated the presence of ED irrespective of its etiology and pathogenesis. Increased levels of nitric oxide stable metabolites apparently evidenced the presence of chronic inflammation, probably of autoimmune origin.

Сердечная недостаточность, вызванная теми или иными причинами, связана с диапазоном адаптивных нейрогуморальных реакций, которые происходят в самом начале развития этого патогенетического синдрома. ХСН представляет собой системный процесс, а не только нарушение гемодинамики, связанное с расстройством нейрогуморальной регуляции периферических сосудов [1]. Повышенная периферическая вазоконстрикция в ответ на физические упражнения и нарушенная вазодилатация после стимуляции агонистами являются ключевыми особенностями эндотелиальной дисфункции (ЭД) при застойной СН. Несколько исследований показали, что дисфункция эндотелия является наиболее ранним маркером в клинической картине СН [2]. Истинная распространенность нарушений функционального состояния периферического эндотелия во всем мире полностью не установлена, так как есть только результаты больших исследований, оценивающих его функцию различными методами без конкретных указаний относительно пороговых значений, которые могли бы конкретно обозначить ЭД [3]. Например, исследование WISE показало, что примерно у 50% из тех пациентов, которым по показаниям проводилась коронароангиография, при отсутствии обструкции выявлена ЭД [4]. По данным литературы, у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) развитие ЭД является закономерным процессом, указывающим на прогрессирование СН [2]. У всех пациентов с функционально единственным желудочком сердца (ФЕЖС) после операции тотального cavoпульмонального соединения (ТКПС) на третьем десятилетии жизни определяются признаки СН [5]. Поиск ранних маркеров ее формирования и прогрессирования у детей с этой патологией является весьма актуальным. В группе пациентов с ФЕЖС аспект патогенеза СН с участием маркеров ЭД не изучен.

Цель. Оценить маркеры ЭД у детей с ДКМП и ФЕЖС через год после операции ТКПС.

Материалы и методы

Обследовано 27 пациентов: 16 детей в возрасте от 3 до 16 лет с ФЕЖС после ТКПС с экстракардиальным кондуитом через год после выполнения операции и 11 пациентов с ДКМП в возрасте от 2 до 17 лет. Средний возраст пациентов – $8 \pm 4,5$ года. Критериями включения в исследование были: II ФК СН по Нью-Йоркской классификации, адаптированной на детский возраст (NYHA в модификации Ross), верифицированная анатомия ФЕЖС, ДКМП, длительность наблюдения после ТКПС не менее года, отсутствие острых воспалительных заболеваний и обострения хронических заболеваний на момент исследования. Критерием исключения являлось отсутствие хотя бы одного из вышеперечислен-

ного. У всех пациентов был оценен объективный статус, определен ФК СН [6], определена толерантность к физической нагрузке с использованием Модифицированного Гарвардского степ-теста [7]. Всем обследуемым проведены ЭКГ, ЭхоКГ. У всех пациентов были определены биохимические маркеры ЭД: уровень эндотелина-1 (ЭТ-1), стабильных метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов).

Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от анатомии. В 1 группу вошло 16 пациентов с ФЕЖС, во вторую – 11 детей с ДКМП. Группа детей с ДКМП сформирована в качестве группы сравнения, так как именно эта патология может рассматриваться как модель развития СН. При определении биохимических маркеров использованы различные тест-системы. Лабораторные методы исследования выполняли на базе клиничко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии. Забор крови осуществлялся натошак из локтевой вены в специальную стерильную вакуумную систему «BD Vacutainer®» с антикоагулянтом ЭДТА (для получения плазмы, для этого кровь сразу центрифугировали). Полученную плазму декантировали, аликвотировали и замораживали при -40°C до определения изучаемых показателей. Определение концентрации ЭТ-1 выполнено методом неконкурентного иммуноферментного анализа с использованием наборов Endothelin (1–21) («Biomedica»). Определение концентрации стабильных метаболитов оксида азота (NO) – нитрат- и нитрит-ионов (NO^{3-} и NO^{2-}) – в плазме крови осуществлялось с помощью наборов фирмы-производителя «R&D System». Содержание стабильных метаболитов NO определяли по методу Грисса с колориметрическим обнаружением. Анализ общего содержания суммарных стабильных метаболитов NO осуществляли на основе ферментативного превращения нитратов в нитриты с помощью нитратредуктазы. Концентрацию нитрит-ионов определяли как после, так и до восстановления, что дало возможность анализировать содержание суммарных метаболитов NO, нитритов (NO^{2-}) и нитратов (NO^{3-}). Результаты измерения выражали в мкмоль/л [8]. Ориентиром для нормальных показателей служили данные здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группами наблюдения, которые были специально обследованы в рамках данной работы.

Данное исследование было освобождено от оценки этическим комитетом НИИ кардиологии, так как входит в состав НИР отделения детской кардиологии «Оптимизация хирургических подходов, диагностики и профилактики осложнений на этапах гемодинамической коррекции ВПС с ФЕЖС», ранее одобренной этическим комитетом НИИ кардиологии. Все обследования проводились после подписания информированного согласия законным представителем пациента.

Диапазон нормальных значений находился в следующих пределах: ЭТ-1 – 16,9 пг/мл, нитрит-ион (NO^{2-}) – 1,2 мкмоль/л, нитрат-ион (NO^{3-}) – 12,3 мкмоль/л.

Математические расчеты проводили с помощью пакета программ MSTAT 12 Version (SYSTAT Software, Inc, 2007). Описание количественных признаков, распределение которых не соответствовало нормальному закону, было представлено в виде Me (IQR: 10–90%), где Me – медианное значение показателя, а (IQR: 10–90%) – интерквартильный разброс. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах. Для оценки достоверности различий для независимых выборок использовали критерий Манна–Уитни. Достоверность результата оценивалась при $p < 0,05$.

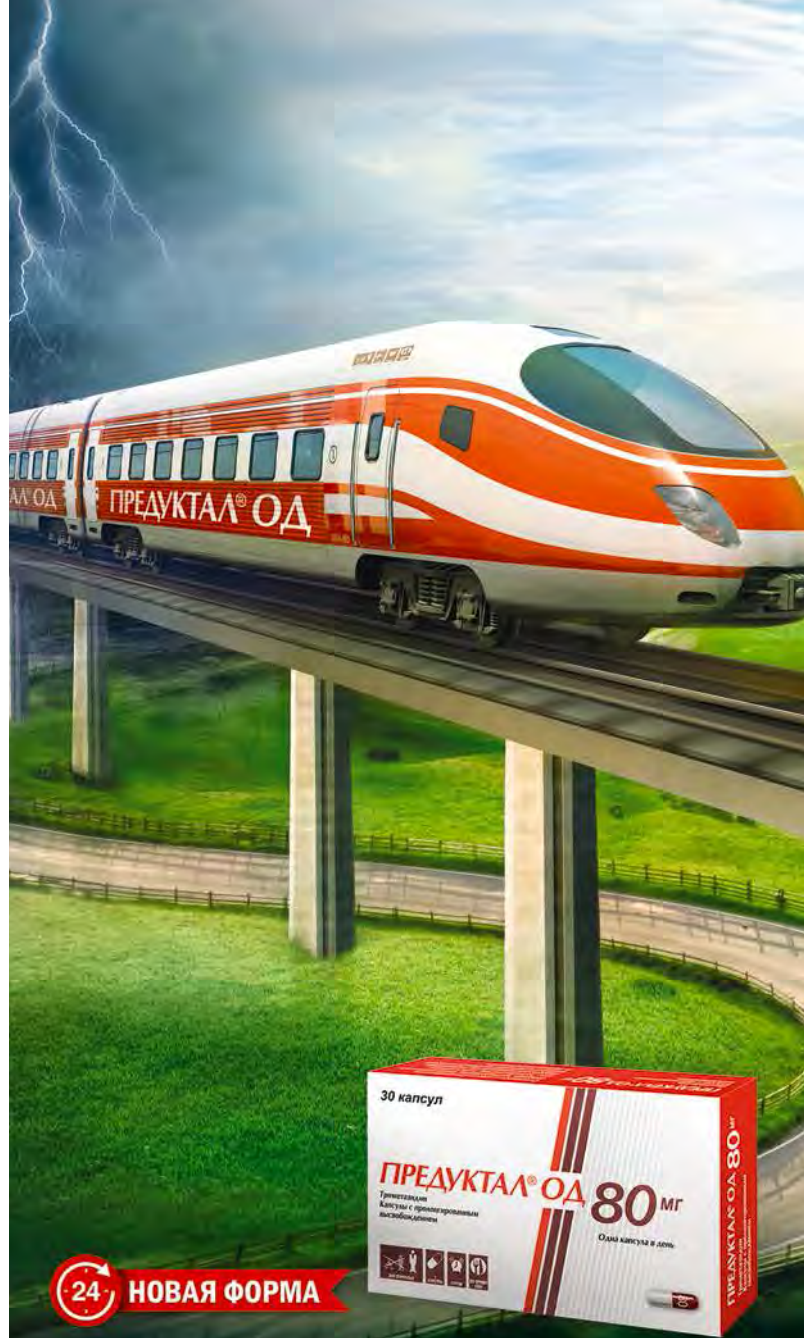
Результаты

Данные о содержании ЭТ-1, нитратов и нитритов в крови у пациентов с ФЕЖС и детей ДКМП со II ФК СН по NYHA представлены в таблице 1. У пациентов с ДКМП и ФЕЖС показатели медианы ЭТ-1 превышали нормальные значения и составили 57,7 пг/мл (IQR: 7,2–172,8) и 51,2 пг/мл (IQR: 6,2–165,5) соответственно. Достоверных различий между группами получено не было ($p=0,82$). При индивидуальном анализе в группе с ДКМП у 6 (63,6%) детей был выявлен повышенный уровень ЭТ-1. По данным индивидуально-анализа, в группе с ФЕЖС через год после операции ТКПС уровень ЭТ-1, превышающий норму, был выявлен у 9 (56,3%) человек. У пациентов с ФЕЖС через год после операции ТКПС медиана показателей уровня нитрит-ионов была повышена и составила 15,8 мкмоль/л (IQR: 8,9–24,4). Аналогичные результаты были получены у детей с ДКМП, медиана значений уровня нитрит-ионов составила 16,5 мкмоль/л (IQR: 10–22). Достоверных различий между группами получено не было ($p=0,96$). При индивидуальном анализе у трех пациентов (18,8%)

Таблица 1. Уровень эндотелина-1 и стабильных метаболитов оксида азота у пациентов с ФЕЖС и ДКМП с ФК II СН по NYHA

Маркеры эндотелиальной дисфункции	ФЕЖС (n=16)	ДКМП (n=11)	P
NO^{2-} (мкмоль/л)	15,8 (IQR: 8,9–24,4)	16,5 (IQR: 10,0–22,0)	0,96
NO^{3-} (мкмоль/л)	28,6 (IQR: 15,6–45,5)	29,3 (IQR: 16,9–40,2)	0,98
Эндотелин-1 (пг/мл)	51,2 (IQR: 6,2–165,5)	57,7 (IQR: 7,2–172,8)	0,82

p – достоверность различий. Пороговые значения эндотелина-1 и метаболитов оксида азота у пациентов с ФЕЖС и ДКМП: NO^{2-} (нитрит азота) – 1,2 мкмоль/л, NO^{3-} (нитрат азота) – 12,3 мкмоль/л, эндотелин-1 – 16,9 пг/мл



24 НОВАЯ ФОРМА

ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ

Базовый антиишемический препарат. Теперь 1 капсула в день

СОСТАВ: 1 твердая капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. **ПОКАЗАНИЯ:** К ПРИМЕНЕНИЮ: Длительная терапия ишемической болезни сердца; профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с почечной недостаточностью/пациенты старше 75 лет у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30–60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина в день. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром беспокойных ног и другие, связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтазной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** «Предуктал» ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации). «Предуктал» ОД может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и «шаткостью» походки или выраженным снижением АД, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: Не рекомендуется во время беременности. Не следует применять в период грудного вскармливания. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТУ, ТРЕБУЮЩЕЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ:** Наблюдалось случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автомобилем и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакции. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Часто боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астеня, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, астеня. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, серосидерическая пигментация, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при однократном приеме ритонина/ингибиторов протромбиназы, «приливы» крови к коже лица. Неумеренной частоты злор, симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обильно обильные после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный эпилептический приступ, отек. Крайне редко: анемия, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Триметазидин продлит период острого изменения внутритканевой концентрации адреналина (АДР) путем сохранения энергетического метаболита клетки в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 10 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 9 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой. По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

с ФЕЖС через год после операции ТКПС и у трех детей (27,2%) с ДКМП показатели уровня нитрит-ионов находились в пределах нормальных значений. По результатам исследования медиана показателя уровня нитрат-ионов как у пациентов с ФЕЖС, так и у пациентов с ДКМП превышала нормальные значения, при этом достоверных различий получено не было (28,6 мкмоль/л (IQR: 15,6–45,5) и 29,3 мкмоль/л (IQR: 16,9–40,2) соответственно; $p=0,98$). Напротив, индивидуальный анализ показателей уровня нитрат-ионов показал, что все пациенты, независимо от патологии имеют повышенные значения изучаемого маркера (табл. 1).

Таким образом, у большинства пациентов с ФЕЖС через год после ТКПС и у детей с ДКМП, имевших ФК II СН по NYHA, были выявлены повышенные уровни ЭТ-1, что свидетельствует о наличии ЭД вне зависимости от этиопатогенеза ее возникновения. Повышение уровня стабильных метаболитов NO, скорее всего, свидетельствует о наличии хронического воспалительного процесса, по всей вероятности, аутоиммунного характера. Учитывая небольшой возраст заболевания наших пациентов, мы не можем исключить компенсаторное повышение стабильных метаболитов NO в ответ на повреждение сосудистой стенки свободными радикалами при формировании СН. Данный факт требует дальнейшего проспективного наблюдения.

Обсуждение

В группах пациентов с ФЕЖС через год после операции ТКПС и детей с ДКМП были выявлены повышенные медианы уровня ЭТ-1, что свидетельствует о наличии ЭД вне зависимости от имеющейся патологии. У пациентов с ФЕЖС повышение уровня ЭТ-1 может быть обусловлено длительной гипоксией и может являться ранним маркером риска развития легочной гипертензии с низким давлением в отдаленном послеоперационном периоде [9]. У детей с ДКМП повышение ЭТ-1, вероятно, может быть связано с патогенетическими механизмами, предшествующими развитию заболевания в виде воспалительного процесса в миокарде и повреждения эндотелия сосудов цитокинами [10]. Наряду с высокими показателями медианы значений ЭТ-1 у всех наших пациентов с ФЕЖС через год после операции ТКПС и детей с ДКМП было выявлено повышение медианы уровня стабильных метаболитов NO, при этом достоверных различий анализируемых параметров между группами наблюдения выявлено не было. Данный факт можно рассматривать двояко. С одной стороны, повышение уровня стабильных метаболитов NO у наших пациентов может указывать на наличие компенсаторных механизмов, которые выполняют защитную функцию, вызывая генерализованную вазодилатацию и замедляя развитие легочной гипертензии.

С другой стороны, полученные результаты можно рассматривать, как повреждающий фактор и результат прогрессирующего воспаления [11]. В литературе мы не нашли исследования, посвященные изучению ЭД у пациентов с ФЕЖС. Есть единичные сообщения о повышении концентрации стабильных метаболитов NO у пациентов с врожденными пороками сердца с признаками СН. По результатам А.Н. Бердовской., Н.А. Максимович, у детей с врожденными пороками сердца как с обогащенным, так и обедненным легочным кровотоком при наличии СН были выявлены повышенные уровни стабильных метаболитов NO ($59,3 \pm 3,16$ мкмоль/л), при этом уровень ЭТ-1 в данном исследовании не определялся [12].

У пациентов с ДКМП большое значение в развитии ЭД имеет этиологический фактор, и большинство авторов считают таковым вирусный агент, который является определяющим лишь в острой стадии заболевания. Дальнейшее развитие и прогрессирование миокардиального повреждения зависит от выраженности и направленности иммунных и особенно аутоиммунных реакций. Установлено, что у части больных (по различным данным от 40 до 50%) ДКМП развивается после вирусного миокардита [13]. В литературе аспект ЭД у пациентов с ДКМП изучен более подробно. Данные, полученные в результате последних исследований, подтверждают наши результаты. Так, Т.В. Бершова с соавт. проводили исследование у детей с ДКМП до и после начала комплексной терапии. В исследовании приняло участие 48 пациентов с I–II ФК СН по NYHA. Уровень общего NO был повышен у всех пациентов ($91,28 \pm 7,59$ мкмоль/л), что указывало на наличие ЭД. Однако при адекватно подобранной терапии уровень общего NO снижался до $76,54 \pm 6,93$, хотя и не достигал уровня здоровых детей [14].

До сих пор неизученными и спорными остаются механизмы, приводящие к ЭД. По результатам проведенных исследований, основные механизмы ЭД при СН многофакторны и могут включать в себя снижение биологической доступности NO из-за сниженной активности/экспрессии эндотелиальной синтазы NO и/или увеличения инактивации NO супероксид-анионами. В результате клинических и экспериментальных исследований получены косвенные свидетельства того, что при СН происходит увеличение производства свободных радикалов кислорода, которые способствуют ЭД, что, в свою очередь, способствует прогрессированию СН [1]. Таким образом, ЭД при СН является составной частью замкнутого круга прогрессирования. Вероятно, при исключении этого звена в будущем удастся приостановить или замедлить развитие СН и сохранить качество жизни пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на более высоком уровне.

По другим данным, в основе ЭД лежит воспалительный процесс, в основе которого преобладает аутоиммунный компонент. При ДКМП ведущая роль будет отводиться вирусным агентам с последующим каскадом аутоиммунных реакций, особенно на ранних этапах формирования, что в последующем приведет к ЭД [13]. У пациентов с ФЕЖС ведущую роль может играть наличие кондуита и многоэтапная хирургическая коррекция, которые, в свою очередь, являются постоянным триггерным фактором аутоиммунного процесса. Мы можем предположить, что в обеих группах обследуемых ЭД можно объяснить результатом хронического воспаления эндотелия, что приводит к более раннему старению сосудистой стенки и, соответственно, к снижению количества эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) [15]. Снижение количества ЭПК связыва-

ют как с подавлением продукции и функциональной активности ЭПК медиаторами воспаления, так и с чрезвычайно высокой в них потребностью, приводящей к быстрому истощению резервов. Имеются противоречивые данные относительно того, уменьшается ли при старении количество ЭПК [16] или же страдает их функция [17]. В любом случае при старении страдает неоангиогенез и репарация эндотелия, что соответственно усугубляет ЭД.

Таким образом, вне зависимости от патогенеза ЭД у пациентов с ФЕЖС через год после операции ТКПС и детей с ДКМП при наличии ПФК СН диагностирована ЭД. Учитывая, что ЭД является как следствием, так и причиной прогрессирования СН, необходимо дальнейшее проспективное наблюдение за данными категориями пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Heitzer T. Systemic Endothelial Dysfunction as an Early Predictor of Adverse Outcome in Heart Failure. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(6):1174–9. DOI:10.1161/01.ATV.0000166516.52477.81.
- Fischer D, Rossa S, Landmesser U, Spiekermann S, Engberding N, Hornig B et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J*. 2005;26(1):65–9. DOI:10.1093/eurheartj/ehi001.
- Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014(3):291–308. DOI:10.5339/gcsp.2014.43.
- Sharaf BL, Pepine CJ, Kerensky RA, Reis SE, Reichel N, Rogers WJ et al. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory). *Am J Cardiol*. 2001;87(8):937–941; A3.
- Koike A, Hiroe M, Adachi H, Yajima T, Nogami A, Ito H et al. Anaerobic metabolism as an indicator of aerobic function during exercise in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(1):120–6.
- Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children: part I: history, etiology, and pathophysiology. *Circ Heart Fail*. 2009;2(1):63–70. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.820217.
- Тупикина А. А., Плотникова И. В., Ковалев И. А., Свинцова Л. И., Джаффарова О. Ю., Янулевич О. С. и др. Определение толерантности к физической нагрузке у здоровых детей с использованием модифицированного Гарвардского степ-теста. *Сибирский медицинский журнал*. 2015;30(4):36–9 [Tupikina A. A., Plotnikova I. V., Kovalev I. A., Svinczova L. I., Dzhaiffarova O. Yu., Yanulevich O. S. i dr. Opredelenie tolerantnosti k fizicheskoj nagruzke u zdorovyx detej s ispol'zovaniem modifizirovannogo Garvard'skogo step-testa. *Sibirskij mediczinskij zhurnal*. 2015;30(4):36–9].
- Moshage H, Kok B, Huizenga JR, Jansen PL. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. *Clin Chem*. 1995;41(6 Pt 1):892–6.
- Chester AH, Yacoub MH. The role of endothelin-1 in pulmonary arterial hypertension. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014(2):62–78. DOI:10.5339/gcsp.2014.29.
- Kowalczyk A, Kleniewska P, Kolodziejczyk M, Skibska B, Goraca A. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015;63(1):41–52. DOI:10.1007/s00005-014-0310-1.
- Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека. *Лабораторная медицина*. 2005;7:19–24 [Metel'skaya V. A., Gumanova N. G. Oksid azota: rol' v regulyaczii biologicheskix funkczij, metody' opredeleniya v krovi cheloveka. *Laboratornaya mediczina*. 2005;7:19–24].
- Бердовская А. Н., Максимович Н. А. Исследование механизмов формирования дисфункции эндотелия у детей с врожденными пороками сердца на фоне сердечной недостаточности. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2009;8(4):50–6 [Berdovskaya A. N., Maksimovich N. A. Issledovanie mexanizmov formirovaniya disfunkczii e'ndoteliya u detej s vrozhdyonny'mi porokami serdca na fone serdechnoj nedostatochnosti. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo mediczinskogo universiteta*. 2009;8(4):50–6].
- Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation*. 2001;104(9):1076–82.
- Бершова Т. В., Баканов М. И., Басаргина Е. Н., Гасанов А. Г., Иванов А. П., Монаенкова С. В. Динамика биохимических маркеров ремодулирования миокарда у детей с дилатационной кардиомиопатией на фоне комплексной терапии. *Российский медицинский журнал*. 2014;5:25–9 [Bershova T. V., Bakanov M. I., Basargina E. N., Gasanov A. G., Ivanov A. P., Monaenkova S. V. Dinamika bioximicheskix markerov remodelirovaniya miokarda u detej s dilataczionnoj kardiomiopatiej na fone kompleksnoj terapii. *Rossijskij mediczinskij zhurnal*. 2014;5:25–9].
- Стражеско И. Д., Акашева Д. У., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(4):93–100 [Strazhesko I. D., Akasheva D. U., Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N. Starenie sosudov: osnovny'e priznaki i mexanizmy'. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2012;11(4):93–100].
- Shimada T, Takeshita Y, Murohara T, Sasaki K, Egami K, Shintani S et al. Angiogenesis and vasculogenesis are impaired in the precocious-aging klotho mouse. *Circulation*. 2004;110(9):1148–55. DOI:10.1161/01.CIR.0000139854.74847.99.
- Spyridopoulos I, Isner JM, Losordo DW. Oncogenic ras induces premature senescence in endothelial cells: role of p21(Cip1/Waf1). *Basic Res Cardiol*. 2002;97(2):117–24.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 18/11/2016