

ных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких после остеопластической торакопластики. *Туберкулез и болезни легких*. 2010; 9: 8—13.

REFERENCES

1. De Oliveira H. et al. Transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment: 1-month to 24-month endoscopic follow-up. *Chest*. 2006; 130(1): 190—9.
2. Garzon J.C. et al. Video-assisted thoracic surgery lung resection after endobronchial valve placement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 131: 501—2.
3. Polkey M.I., Hopkinson N.S. Bronchoscopic lung volume reduction. *Eur. Respir. Rev.* 2006; 15(100): 99—103.
4. Anile M. Treatment of persistent air leakage with end bronchial one-way valves. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 132(3): 711—2.
5. Fann J.I., Berry G.J., Burdon T.A. The use of endobronchial valve device to eliminate air leak. *Respir. Med.* 2006; 100: 1402—6.
6. Ferguson J.S., Sprenger K., Van Natta T. Closure of a broncho-pleural fistula using bronchoscopic placement of an end bronchial valve designed for the treatment of emphysema. *Chest*. 2006; 129(2): 479—81.
7. Toma T.P., Todrys K.W., Amon J.J. Reduction of persistent air leak with endoscopic valve implants. *Thorax*. 2007; 62(9): 829—32.
8. Travaline J.M. Treatment of persistent pulmonary air leaks using endobronchial valves. *Chest*. 2009; Pre-published online, April 6.
9. Tseimakh Ye., Levin A., Zimonin P., Tseimakh I., Samuilenkov A., Sinyavin A. Endobronchial valve in a complex treatment of a spontaneous pneumothorax. *ERS Annual Congress*. Barcelona; 2010: 2768.
10. Krasnov D.V., Grishchenko N.G., Beschetyy T.G., Skvortsov D.A., Reykhrud M.V. The use of valve stem bronchus blockade in patients with advanced fibro-cavernous pulmonary tuberculosis after osteoplastic thoracoplasty. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2010; 9: 8—12. (in Russian)

Поступила 18.08.13
Received 18.08.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 616.127-053.2-085-008.9-074

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

ФГБУ "Научный центр здоровья детей" РАМН. 119991, Москва, Россия

Для корреспонденции: *Бершова Татьяна Владимировна*, доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии. E-mail: bershova@nczd.ru
Correspondence to: *Tatyana Bershova*, MD, PhD, DSc, prof., leading researcher of the clinical biochemistry laboratory. E-mail: bershova@nczd.ru

♦ Совершенствование методов лечения хронической сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) у детей является актуальной проблемой детской кардиологии. В работе представлены комплексные клинико-биохимические данные обследования детей с ДКМП, в комплексную терапию которых включены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и бета-адреноблокаторы (БАБ).

На основании исследования в сыворотке крови концентраций матриксных металлопротеиназ (ММП), их тканевого ингибитора (ТИМП-1), содержания отдельных компонентов апоптоза, супероксиддисмутазы (СОД) и общего оксида азота (NO) прослежены изменения этих биологически активных агентов в сыворотке крови детей с различной стадией нарушения кровообращения (НК) до и после применения кардиопротекторной терапии.

Показано, что улучшение клинического состояния пациентов с НК I—IIA стадией сопровождается тенденцией к нормализации содержания ММП, ТИМП и снижением степени апоптотической клеточной гибели, что может быть обусловлено способностью ИАПФ и БАБ подавлять повышенный синтез ММП и процессы апоптоза вследствие снижения степени гипоксического поражения кардиомиоцитов. У детей с НК IIБ—III стадии устойчивость к проводимой терапии может являться следствием повышенной эндогенной продукции NO.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы; апоптоз; оксид азота; супероксиддисмутазы; недостаточность кровообращения

Bershova T.V., Bakanov M.I., Basargina E.N., Gasanov A.G., Ivanov A.P., Monaenkova S.V.

THE DYNAMICS OF BIOCHEMICAL MARKERS OF RE-MODULATING OF MYOCARDIUM IN CHILDREN WITH DILATATION CARDIOMYOPATHY AGAINST THE BACKGROUND OF COMPLEX THERAPY

The research center of children health of the Russian academy of medical sciences, 119991 Moscow, Russia

♦ The development of methods of treatment of chronic cardiac insufficiency under dilation cardiomyopathy in children is an actual issue of children cardiology. The article presents complex clinical biochemical results of examination of children with chronic cardiac insufficiency under dilation cardiomyopathy. The complex therapy included inhibitors of angiotensin converting enzyme and β -adrenoceptor antagonists. On the basis of analysis in blood serum concentrations of matrix metalloproteinase, matrix metalloproteinase tissue inhibitor-1, content of single components of apoptosis, superoxide dismutase and total nitrogen oxide the alterations of these biologically active agents in blood serum of children with different stage of circulatory disturbance prior and after application of cardio-protection therapy.

It is demonstrated that amelioration of clinical conditions of patients with circulatory disturbance stage I-IIA is followed by tendency to normalization of content of matrix metalloproteinase, matrix metalloproteinase tissue inhibitor-1 and decreasing of degree of apoptosis cell destruction. This trend can be caused by capacity of inhibitors of angiotensin converting enzyme and β -adrenoceptor antagonist to suppress increased synthesis of matrix metalloproteinase and processes of apoptosis due to decreasing of degree of hypoxic damage of cardiac hystiocytes. In children with circulatory disturbance stage IIБ-III resistance to the applied therapy can be a consequence of increased endogenous production of nitrogen oxide.

Keywords: matrix metalloproteinase; apoptosis; nitrogen oxide; superoxide dismutase; circulatory insufficiency

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является грозным осложнением кардиомиопатий у детей. Сердечная недостаточность (СН) — это клинический синдром, при котором развиваются изменения, получившие название феномена ремоделирования мио-

карда (РМ). Своеобразие процессов РМ является атрибутом структурно-функциональной дезорганизации его тканей. Основные патоморфологические звенья структурной перестройки миокарда включают апоптоз гладкомышечных клеток (ГМК), транслокацию и нарушение

структурно-функционального состояния оставшихся кардиомиоцитов, вентрикулярную дилатацию, изменение внеклеточного матрикса (ВМ) [1, 2].

Ведущим фактором образования фиброзной ткани является нарушение баланса между синтезом и разрушением компонентов ВМ. Этот динамический процесс контролируют матриксные металлопротеиназы (ММП), активность которых подавляет их тканевый ингибитор (ТИМП). Важным механизмом РМ являются повреждение ВМ и деградация фибриллярного коллагена, которая осуществляется при увеличении содержания ММП и снижении концентрации их ТИМП с дальнейшим развитием периваскулярного и интерстициального фиброза. ММП принадлежат к многочисленному семейству продуцируемых различными типами клеток Zn^{2+} -зависимых металлопротеиназ, которые разрушают протеиновые и протеогликановые компоненты ВМ, включающие фибриллярный и нефибриллярный коллаген, фибронектин, ламинин и гликопротеины базальной мембраны. В регуляции синтеза коллагена участвует ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), компоненты которой циркулируют в крови или образуются в миокарде [3, 4].

Среди перечисленных механизмов РМ ключевое значение отводят мембранозависимому процессу программированной клеточной гибели (ПКГ).

Рецепторзависимый апоптоз регулируется сигнальной системой, включающей клеточный рецептор Fas/APO-1, его растворимую форму sFas/APO-1 (sFas-R) и sFas-лиганд (sFas-L). К системе митохондриального апоптоза относят цитохром С — белок, освобождение которого в цитозоль в процессе апоптоза приводит к запуску каспазного пути. После активации каспаз происходит перестройка мембраны гибнущей клетки. На ее поверхности появляются молекулы фосфатидилсерина, которые, связываясь с аннексином V, ингибируют прокоагулянтную и провоспалительную активность апоптотических клеток. Аннексин V, образуя комплекс с прокоагулянтными фосфолипидами, выполняет сигнальную функцию удаления апоптотических клеток или их фрагментов из ткани [6, 7]. К молекулярным регуляторам и сигнальным системам, детерминирующим процессы миокардиального РМ, относят в том числе оксид азота (NO) и антиоксидантную активность. В связи с этим определение изменений активности ММП и ряда параметров апоптоза, а также содержания супероксиддисмутазы (СОД) и NO в сыворотке крови на фоне комплексной терапии представляется особенно важным для оценки значимости проводимой терапии у детей с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) [2].

За последние годы значительно изменились принципы рациональной терапии ХСН у детей. В детской клинической практике стали применяться ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), а также бета-адреноблокаторы (БАБ), которые занимают доминирующие позиции в лечении больных ХСН. Наряду с этим сохраняется роль традиционных лекарственных средств, таких как антагонисты кальциевых каналов, антиаритмические препараты, диуретики и сердечные гликозиды. Вместе с тем отсутствует однозначная точка зрения о влиянии адекватной патогенетической терапии на молекулярно-клеточные механизмы РМ у детей с ДКМП.

Цель работы — установить закономерности изменений ММП, ТИМП, факторов апоптоза и их регуляторов при ХСН у детей с ДКМП на фоне комплексной кардиопротекторной терапии.

В исследование включено 68 пациентов в возрасте от 2 мес до 16 лет: 31 (45%) девочка и 37 (55%) мальчиков. Детей до 1 года было 27, т. е. до 1 года ДКМП заболело 39,7% детей. На момент первой госпитализа-

ции большинство больных с ДКМП имели выраженные проявления недостаточности кровообращения (НК). Клиническая симптоматика у всех детей определялась признаками НК, выраженность которых зависела от степени нарушения центральной гемодинамики. НК оценивали в соответствии с классификацией Российского общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) [8]. С учетом стадии НК больные разделены на 2 группы. В группу с НК I—IIA стадии вошло 48 детей с длительностью заболевания до 2 лет. Группу с НК IБ—III стадии составили 20 больных с длительностью заболевания более 2 лет. Диагноз был верифицирован на основании данных анамнеза, физического обследования, данных инструментального обследования (регистрация стандартной ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, обзорной рентгенографии грудной клетки, при необходимости проводили сцинтиграфическое исследование миокарда). По показаниям проводили также ультразвуковую доплерографию аорты и сосудов почек. Все дети были обследованы дважды: при первичном поступлении и через 3 мес при повторной госпитализации.

Поскольку первые проявления ДКМП совпадают с симптомами развития СН, большинству наблюдаемых нами больных по месту жительства были назначены диуретики и сердечные гликозиды. После постановки диагноза подбирали дозу ИАПФ (в большинстве случаев назначали каптоприл) и БАБ (предпочтение отдавали карведилолу). Эффективность проводимого лечения оценивали во всех группах по истечении года от начала терапии. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей того же возраста. От пациентов или их родителей было получено информированное согласие на участие в исследованиях.

Все полученные данные обработаны статистически с использованием прикладного пакета Statistica 6.0. Данные представлены в виде $M \pm m$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

С помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) определяли содержание факторов апоптоза: sFas-L, sFAS-R, аннексина V и цитохрома С, а также концентрацию ММП-1, ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови. Исследования проводили с использованием соответствующих тест-систем фирмы Bender Medsystems (Австрия) и Biosours (Бельгия). В качестве регуляторов апоптоза в той же пробе крови методом ELISA определяли концентрацию NO с помощью набора реактивов фирмы R&D (США) и СОД (Bender Medsystems, Австрия). Измерение результатов ИФА проводили на микропланшетном ридере Anthos-2020 (Австрия).

У больных с НК I—IIA стадии до проведения лечения отмечено достоверное повышение содержания изучаемых ММП и ТИМП, что ассоциировалось с увеличением концентрации компонентов ПКГ и NO, а также со снижением уровня СОД по сравнению с данными референтной группы. На фоне комплексной терапии выявлено улучшение клинического состояния и обнаружена тенденция к нормализации всех исследуемых показателей содержания ММП, ТИМП, факторов апоптоза и их регуляторов.

Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что после проведенного лечения у обследованных нами детей с НК I—IIA стадии достоверное снижение исходно повышенных первоначальных концентраций ММП-2, ММП-9, ММП-1 в 1,4, 1,3 и 2,1 раза соответственно сочеталось с относительным повышением в 1,3 раза содержания ТИМП-1 (см. табл. 1).

Особенностью ПКГ на фоне терапии у больных с НК I—IIA стадии явилось значимое снижение цитохрома С до $0,42 \pm 0,05$ нг/мл и аннексина V до $5,37 \pm 0,54$ нг/мл в

Таблица 1

Динамика продукции ММП, ТИМП, факторов апоптоза и их регуляторов в сыворотке крови детей на фоне проводимой терапии у больных при ДКМП с НК I—IIA стадии

Биохимический показатель	Референтная группа (n = 20)	До лечения (n = 48)	После лечения (n = 48)
ММП-1	2,44±0,21	10,63±0,49*	4,97±0,28***
ММП-2	234,34±15,5	521,39±24,23*	364,18±21,32***
ММП-9	389,6±30,5	565,37±23,81*	426,31±28,30***
ТИМП-1	273,18±19,4	163,84±18,35*	217,46±17,32***
sFas-R	0,21±0,01	0,20±0,02	0,21±0,02
sFas-L	0,37±0,02	0,42±0,02	0,41±0,03
Цитохром С	0,28±0,03	0,56±0,05*	0,42±0,05***
Аннексин V	4,20±0,27	8,86±0,41*	5,37±0,54**
СОД	112,25±8,15	87,46±7,18*	106,52±8,63*
Оксид азота	66,00±3,40	91,28±7,59*	76,54±6,93**

Примечание. Здесь и в табл. 2 оксид азота в мкмоль/л, остальные показатели в нг/мл; * — достоверность различий показателей у больных по сравнению с референтной группой; ** — достоверность различий показателей между группами.

1,3 и 1,6 раза соответственно относительно их первоначальных значений. Уменьшение содержания цитохрома С и аннексина V может свидетельствовать об улучшении энергообеспечения сердца и стабилизации мембран кардиомиоцитов. Не было отмечено существенного влияния проводимой терапии на содержание sFas-R, которое было в пределах контрольных значений до и после терапии. Уровень sFas-L (0,41±0,03 нг/мл) у пациентов, получавших терапию, не отличался от такового до ее применения и был недостоверно повышен в 1,1 раза по сравнению с таковым в контрольной группе. Обнаружено значимое повышение уровня СОД до 106,52±7,00 нг/мл и уменьшение сывороточного содержания NO в 1,2 раза у пациентов, находящихся на лечении, по сравнению с их первоначальными значениями, однако эти показатели не достигали таковых в контрольной группе детей.

Улучшение морфометрических и функциональных параметров сердца у этих детей, получавших комплексную терапию, выразилось в достоверном уменьшении размеров левого желудочка — ЛЖ (диаметр полости ЛЖ уменьшился на 14%; $p < 0,01$) и существенном увеличении сократительной способности миокарда. Так, фракция выброса выросла на 9—15% от исходной, что может быть связано с уменьшением действия ИАПФ и БАБ на уровень гуморальных факторов регуляции сократительной функции миокарда [9]. Отмечено улучшение диастолической функции в виде укорочения времени изоволюмического расслабления миокарда и уменьшения степени легочной гипертензии по сравнению с их первоначальными значениями.

Клиническое течение ДКМП у детей с НК IБ—III стадии характеризовалось более тяжелым течением. У этих пациентов установлено повышение уровня ММП-2, ММП-9, ТИМП и снижение уровня ММП-1, а также увеличение содержания всех изучаемых компонентов апоптоза и концентрации NO, уменьшение содержания СОД по сравнению с контрольными значениями. Изменения биохимических показателей у пациентов этой группы на фоне лечения характеризовались незначительным повышением первоначально сниженного уровня ММП-1 в 1,2 раза, который оставался ниже контрольных значений, а также достоверным уменьшением исходного уровня ММП-2 до 461,78±22,3 нг/мл (в 1,3 раза) и ММП-9 до 487,43±29,44 нг/мл (в 1,3 раза) и тенденцией к снижению исходной концентрации ТИМП-1 до 349,35±27,13

нг/мл (в 1,1 раза). После проведения лечения их значения оставались высокими по отношению к контрольным (табл. 2).

Анализ воздействия комплексной терапии на уровень факторов ПКГ показал отсутствие выраженных изменений показателей апоптоза после лечения. Так, концентрации sFas-R и sFas-L значимо не отличались от их значений до лечения. Уровень цитохрома С и аннексина V незначительно уменьшался по сравнению с исходными значениями, превышая таковые в 1,8 и 1,9 раза соответственно в контрольной группе, что указывает на отсутствие терапевтического воздействия комплексного лечения на состояние мембранного и митохондриального звеньев ПКГ. После проведения лечения у этих пациентов сохранялось значительное снижение уровня СОД и повышение концентрации NO в сыворотке крови по сравнению с соответствующими показателями у детей референтной группы, что свидетельствует о сохраняющихся отклонениях в состоянии антиоксидантной системы и в эндотелиальных функциях. У детей этой группы установлены выраженные застойные явления в малом круге кровообращения, значительное расширение всех отделов сердца. Степень увеличения размеров сердца в большинстве случаев находилась в прямой зависимости от тяжести декомпенсации и была тесно связана с данными Эхо-КГ. У больных с НК IБ—III стадии сохранялись существенные изменения морфометрических и функциональных показателей миокарда: повышение конечного систолического объема ЛЖ на 15% ($p < 0,05$), конечного диастолического объема ЛЖ на 10% ($p < 0,05$) от исходных значений, снижение значения общей фракции выброса, причем у подавляющего большинства из них установлены локальные очаги нарушения фракции выброса, что свидетельствует о выраженности поражения миокарда и сократительной дисфункции.

Выявленное у пациентов с ДКМП до лечения повышение концентрации ММП, которое ассоциировалось с повышением соотношения ММП-1/ТИМП-1, свидетельствует о важной роли ферментов в процессе разрушения фибриллярных коллагенов на ранних стадиях РМ. Субстратная специфичность ММП в ВМ разнообразна, наибольшей активностью в отношении коллагеновой молекулы обладает ММП-1, расщепляющая молекулу коллагена на два фрагмента, которые подвергаются дальнейшему гидролизу под действием различных протеаз — ММП-2 и ММП-9. Высокая экспрессия ММП-1 является пусковым механизмом физиологического действия последних [10]. По всей вероятности,

Таблица 2

Содержание ММП, ТИМП, факторов апоптоза и их регуляторов в сыворотке крови у больных при ДКМП с НК IБ—III стадии на фоне проводимой терапии

Биохимический показатель	Референтная группа (n = 20)	До лечения (n = 20)	После лечения (n = 20)
ММП-1	2,44±0,21	1,81±0,19*	2,03±0,22*
ММП-2	234,34±15,5	587,41±25,47*	461,78±22,32***
ММП-9	389,6±30,5	672,61±32,68*	487,43±29,44***
ТИМП-1	273,18±19,4	378,27±20,33*	349,35±27,13*
sFas-R	0,21±0,01	0,26±0,01*	0,24±0,02
sFas-L	0,37±0,02	0,57±0,03*	0,49±0,02
Цитохром С	0,28±0,03	0,76±0,05*	0,51±0,05**
Аннексин V	4,20±0,27	8,05±0,36*	7,84±0,51*
СОД	112,25±8,15	86,85±6,43*	100,02±7,00
Оксид азота	66,00±3,40	94,05±6,03*	83,79±3,98***

обнаруженное нами у детей с ДКМП снижение содержания СОД до проведения терапии является следствием уменьшения концентрации ее метаболитов и кофакторов, в том числе марганца, а также искаженной экспрессии гена Zn/СОД в этих условиях [11]. Увеличение продукции NO можно рассматривать как компенсаторный механизм, направленный на уменьшение вазоконстрикторного действия. Кардиальные эффекты NO связаны как с системной эндотелиальной его продукцией, так и с наличием NO-синтаз в миокарде. Характерным биохимическим фактором развития НК у детей этой группы является высокий уровень NO, причиной которого может быть повышение активности специфической изоформы индуцибельной митохондриальной iNO-синтазы в кардиомиоцитах и макрофагах в условиях гипоксического поражения [12]. Под действием высоких концентраций NO ионы кальция переходят из внеклеточной среды в цитоплазму за счет повышения проницаемости биомембран, что является одной из причин индукции митохондриального пути развития апоптоза кардиомиоцитов. Увеличение уровня NO в митохондриях необратимо ведет к образованию проницаемых пор во внутреннем слое мембран митохондрий, что ассоциируется с повышенным выходом в цитоплазму цитохрома С, эндонуклеазы G, апоптозиндуцирующего фактора А1F и других проапоптотических факторов, запускающих каскад гибели кардиомиоцитов [13]. На месте апоптотированных клеток развивается репаративный фиброз. Неизбежно развивающийся фиброз, сдавливая капиллярную сеть миокарда, может быть фактором, провоцирующим гибель новых кардиомиоцитов, что способствует прогрессированию недостаточности кровообращения. Стойкое увеличение локальной продукции NO обуславливает значимое повышение активности ММП, что приводит к усилению распада коллагенов и определяет интенсивность ремоделирования миокарда [14].

Проведенные нами исследования воздействия комплексной терапии на изменение содержания ММП и ТИМП, индукцию апоптоза и их регуляторов у больных с ДКМП при всех стадиях развития НК показали практическую ценность изучения этих параметров для оценки эффективности лечения и прогнозирования исхода заболевания. По нашим данным, эффективность проводимой терапии у детей с НК I—IIA стадии может быть обусловлена ее влиянием на снижение концентрации ММП-1, ММП-2, ММП-9 и повышение продукции ТИМП-1, а также на механизмы, приводящие к ослаблению ПКГ благодаря активации антиоксидантной защиты.

Действие ИАПФ и БАБ при включении их в комплексную терапию может быть связано со способностью этих препаратов, уменьшая степень гипоксического повреждения, снижать продукцию ФНО α и блокировать его негативное влияние на кардиомиоциты, воздействуя таким образом на регуляцию на системном и клеточном уровнях. Снижение уровня данного цитокина ведет к уменьшению содержания ММП, вследствие чего снижается степень деградации белков и разрушения фибриллярного коллагенового матрикса. Можно предположить, что эффект ИАПФ — предотвращение и обратное развитие ремоделирования миокарда — связан со снижением синтеза ангиотензина II, стимулирующего выработку ФНО α . Не исключено, что раннее назначение ИАПФ, опосредованно подавляя коллагенолитическую активность ММП в VM миокарда, также индуцирует снижение пролиферации фибробластов и тем самым усиливает антифибротический эффект [9]. Это в итоге способствует торможению фиброобразования и снижению индукции ПКГ по механизму, сопровождающемуся вы-

свобождением апоптогенных факторов, таких как цитокин С и аннексин V, не только определяет улучшение клинического состояния и морфофункциональных показателей сердца, но и положительно влияет на исход и прогноз ДКМП у детей.

Невосприимчивость к проводимой терапии у детей с НК IIБ—III стадии проявлялась устойчивым повышением концентрации ММП-9, ММП-2, ТИМП-1, что, возможно, связано с активацией ММП на уровне генов. Как известно, на начальных стадиях развития ХСН активизируются латентные формы локальных ММП, при этом чрезмерная деградация VM может быть триггером нерегулируемого синтеза компонентов матрикса и развития фиброза. При прогрессировании патологического процесса присоединяется de novo синтез ферментов на уровне генов [15]. Принимая во внимание, что ИАПФ, используемые в детской кардиологии, непосредственно влияют только на активность этих ферментов, не подавляя их синтеза, можно предположить, что этот факт является причиной высокого сывороточного содержания ММП у больных с ДКМП с прогрессированием ХСН. Кроме того, активация РААС, неизбежно сопровождающая развитие ХСН, вызывает образование фиброза благодаря повышению экспрессии мРНК фибронектина, а затем коллагена III типа и тканевого фактора роста TGF- β . Именно этому фактору отводится роль в экспрессии генов белков VM миокарда [16].

Выводы

1. Недостаточность кровообращения у детей с ДКМП сопровождается увеличением содержания ММП-1, ММП-2, ММП-9, снижением уровня тканевого ингибитора, увеличением уровня sFas-L, цитохрома С, аннексина V, а также уменьшением концентрации СОД и повышением содержания NO в сыворотке крови.

2. Улучшение клинического состояния детей с НК I—IIA стадии на фоне комплексной терапии характеризовалось тенденцией к снижению концентрации ММП, повышению активности ТИМП-1, уменьшению содержания цитокина С, аннексина V, NO и увеличением уровня СОД, что может быть связано со способностью ИАПФ и БАБ подавлять процессы апоптоза и стимуляцию фиброза миокарда вследствие снижения степени гипоксического повреждения кардиомиоцитов.

3. Активация мембранного и митохондриального звеньев апоптоза, повышение содержания ММП-2, ММП-9 и ТИМП после лечения у детей с ДКМП при НК IIБ—III стадии свидетельствуют об ускорении апоптотической гибели кардиомиоцитов и фиброзировании VM у таких пациентов, что является неблагоприятным прогностическим признаком.

4. Выраженные нарушения содержания матриксных металлопротеиназ, цитохрома С и аннексина V на разных стадиях развития ХСН при ДКМП у детей могут быть использованы для оценки регресса сократительной дисфункции, прогноза недостаточности кровообращения, а также для определения новых направлений в лечении данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца. *Кардиология*. 2000; 40(9): 78—90.
2. Hsu D.T., Pearson G.D. Heart failure in children: history, etiology and pathophysiology. *J. Circ. Heart Fail.* 2009; 2: 63—70.
3. Nagase H., Woessner J.F.Jr. Matrix metalloproteinases. *J. Biol. Chem.* 1999; 274(31): 21491—4.
4. Yamamoto D., Takai S., Miyazaki M. Inhibitory profiles of captopril on matrix metalloproteinase-9 activity. *Eur. J. Pharmacol.* 2008; 588(2—3): 277—9.

5. Li Y., Takemura G., Kosai K. et al. Critical roles for the fas/fas ligand system in postinfarction ventricular remodeling and heart failure. *Circ. Res.* 2004; 95(6): 627—36.
6. Белушкина Н.Н., Северин С.Е. Молекулярные основы патологии апоптоза. *Архив патологии.* 2001; 63(1): 51—9.
7. Gibbons G.H. Endothelial function as a determinant of fascular function and structure f new therapeutic target. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 3—8.
8. Национальные рекомендации Всероссийского научного общества и Общества специалистов кардиологов по хронической сердечной недостаточности. (II пересмотр). *Сердечная недостаточность.* 2007; 8(2).
9. Schnee J.M., Hsueh W.A. Angiotensin II, adhesion, and cardiac fibrosis. *Cardiovasc. Res.* 2000; 46: 264—8.
10. Chow A.K., Cena J., Schulz R. Acute actions and novel targets of matrix metalloproteinases in the heart and vasculature. *Br. J. Pharmacol.* 2007; 152: 189—205.
11. Окунева Г.Н., Чернявский А.М., Левичева Е.Н. и др. Распределение химических элементов в разных отделах сердца больных ишемической болезнью сердца с острой сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2008; 48(2): 41—6.
12. Hayashi T., Elfering S., Traaseth N., Giulivi C. Mitochondrial nitric-oxide synthase: enzyme expression, characterization, fnd regulation. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2004; 36: 341—6.
13. Han W., Fu S., Wei N. et al. Nitric oxide overproduction derived from inducible nitric oxide synthase increases cardiomyocyte apoptosis in human atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2008; 130(2): 165—73.
14. Spinale F.G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol. Rev.* 2007; 87: 1285—342.
15. Richard P., Villard T., Charron P. The genetic bases of cardiomyopathies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48(9): A79—89.
3. Nagase H., Woessner J.F.Jr. Matrix metalloproteinases. *J. Biol. Chem.* 1999; 274(31): 21491—4.
4. Yamamoto D., Takai S., Miyazaki M. Inhibitory profiles of captopril on matrix metalloproteinase-9 activity. *Eur. J. Pharmacol.* 2008; 588(2—3): 277—9.
5. Li Y., Takemura G., Kosai K. et al. Critical roles for the fas/fas ligand system in postinfarction ventricular remodeling and heart failure. *Circ. Res.* 2004; 95(6): 627—36.
6. Belushkina N.N., Severin S.E. Molecular basis of fpoptose pathologia. *Arkhiv patologii.* 2001; 63(1): 51—9. (in Russian)
7. Gibbons G.H. Endothelial function as a determinant of fascular function and structure f new therapeutic target. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 3—8.
8. National recommendations of Russian scientific society of cardiologists and society of Heart failure specialists for diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure (second revision). *Serdechnaya nedostatochnost'.* 2007; 8(2): 75. (in Russian)
9. Schnee J.M., Hsueh W.A. Angiotensin II, adhesion, and cardiac fibrosis. *Cardiovasc. Res.* 2000; 46: 264—8.
10. Chow A.K., Cena J., Schulz R. Acute actions and novel targets of matrix metalloproteinases in the heart and vasculature. *Br. J. Pharmacol.* 2007; 152: 189—205.
11. Okuneva G.N., Chernyavsky A.M., Levitcheva E.N. et al. Distribution of chemical elements in varions parts of the heart of patients with acute heart failure. *Kardiologiya.* 2008; 48(2): 41—6. (in Russian)
12. Hayashi T., Elfering S., Traaseth N., Giulivi C. Mitochondrial nitric-oxide synthase: enzyme expression, characterization, fnd regulation. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2004; 36: 341—6.
13. Han W., Fu S., Wei N. et al. Nitric oxide overproduction derived from inducible nitric oxide synthase increases cardiomyocyte apoptosis in human atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2008; 130(2): 165—73.
14. Spinale F.G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol. Rev.* 2007; 87: 1285—342.
15. Richard P., Villard T., Charron P. The genetic bases of cardiomyopathies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48(9): A79—89.

REFERENCES

1. Kapel'ko V.I. Myocardial extracellular matrix and its changes in heart diseases. *Kardiologiya.* 2000; 9: 78—90. (in Russian)
2. Hsu D.T., Pearson G.D. Heart failure in children history, etiology and pathophysiology. *J. Circ. Heart Fail.* 2009; 2: 63—70.

Поступила 07.02.14

Received 07.02.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.511.4-031:611.31]-07-08

Хелминская Н.М., Кравец В.И., Гончарова А.В.

ПРОЯВЛЕНИЯ ПОЛИМОРФНОЙ ЭКССУДАТИВНОЙ ЭРИТЕМЫ В ПОЛОСТИ РТА

ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университета им. Н.И. Пирогова"
Минздрава России, 117997, Москва, Россия

Для корреспонденции: *Хелминская Наталья Михайловна*, доктор мед. наук, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии. E-mail: khelminskaya@mail.ru
Correspondence to: *Natal'ya Khelminskaya*, MD, PhD, DSc, prof., Department of Maxillofacial Surgery and Dentistry. E-mail: khelminskaya@mail.ru

♦ В статье сообщается о клиническом опыте диагностики и лечения в условиях челюстно-лицевого стационара такого тяжелого аллергического симптомокомплекса, как полиморфная экссудативная эритема. Данное заболевание относится к разряду редких в стоматологической практике, но нестандартность его клинических проявлений на лице и в полости рта и тяжесть течения заслуживают внимания врачей-стоматологов амбулаторного звена и челюстно-лицевых хирургов стационара.

Ключевые слова: полиморфная экссудативная эритема; синдром Стивенса—Джонсона; синдром Лайелла; аллергический мишневидный конъюнктивит; стоматит; уретрит

Khelminskaya N.M., Kravetz V.I., Gontcharova A.V.

THE MANIFESTATIONS OF POLYMORPHIC EXUDATIVE ERYTHEMA IN ORAL CAVITY

The N.I. Pirogov Russian national research medical university Minzdrav of Russia, 117997 Moscow, Russia

♦ The article considers clinical experience of diagnostic and treatment of such severe and allergic symptom complex as polymorphic exudative erythema in conditions of maxillo-facial hospital. In stomatological practice, this disease applies to category of rare ones. The irregularity of its clinical manifestations on face and in oral cavity and severity of course of disease deserve consideration of stomatologists in out-patient section and maxillofacial surgeons in hospital.

Keywords: polymorphic exudative erythema; Stevens—Johnson syndrome; Lyell's syndrome; allergic; target-like; conjunctivitis; stomatitis; urethritis

Известно, что на слизистой оболочке полости рта могут наблюдаться проявления большого количества системных заболеваний. Полиморфная экссудативная

эритема (синонимы: erythema exsudativum multiforme, многоформная экссудативная эритема, плюриорифициальный эрозивный эктодерматоз, дерматостоматит,