

гностике. Чем более выражены компенсаторные механизмы, тем позднее развиваются клинические симптомы. При этом вследствие длительной активации РААС поддерживаются высокие значения активности ренина, содержания альдостерона, АТ-II как в плазме, так и на тканевом уровне, что приводит к развитию фиброза, повышенному синтезу коллагена, гипертрофии кардиомиоцитов, т. е. запускаются процессы патологического ремоделирования миокарда. Если причина поражения миокарда не устранена, то происходят дальнейшая активация процессов, связанных с механическим перерастяжением стенок сердца, прогрессирующая потеря контрактильных элементов в результате усиления апоптоза и некроза кардиомиоцитов и развитие патологического ремоделирования миокарда как неотъемлемой части развития ХСН. Вероятно, поэтому у большинства пациентов с DD-генотипом наблюдалось более тяжелое течение ДКМП.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что на течение ДКМП оказывают влияние полиморфные состояния генов РААС. Отмечается связь выраженности дилатации полости левого желудочка с А-аллелем и АА-полиморфизмом гена ангиотензиногена (M235T). Тяжесть течения ДКМП зависит также от I/D-полиморфизма гена АПФ: у больных, гомозиготных по I-аллелю гена АПФ отмечается менее выраженное нарушение морфофункциональных параметров сердца и более выраженный ответ на комплексную терапию, чем у гетерозигот и DD-гомозигот.

Определение полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с ДКМП могут использоваться в специализированных отделениях как дополнительные критерии оценки тяжести заболевания и определения отдаленного прогноза.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.127-053.2-092:612.014.3

Т. В. Бершова, М. И. Баканов, Е. Н. Басаргина, А. П. Иванов, А. Г. Гасанов, С. В. Монаенкова

РОЛЬ АПОПТОЗА В РАЗВИТИИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С РЕСТРИКТИВНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2/62

В статье представлены данные состояния процессов клеточной гибели при формировании рестриктивного синдрома у детей с рестриктивной кардиомиопатией (РКМП). Убедительно доказана роль биомаркеров мембранного и митохондриального звеньев апоптоза в нарушении диастолической функции сердца. Показано, что диастолическая дисфункция сердца при РКМП сопровождается высоким содержанием цитохрома С в крови больных, что указывает на значимость гипоксии в индукции апоптоза. Дана количественная характеристика зависимости индукции клеточной гибели от нарушения диастолического процесса. Выявлено, что изменения содержания молекулярных агентов апоптоза у больных сопровождаются высокой концентрацией оксида азота, что приводит к активации матриксных металлопротеиназ, усилению коллагенолитических процессов и фиброзированию ткани миокарда. Обсуждаются вопросы биохимического взаимодействия в развитии патологии диастолы.

Ключевые слова: рестриктивная кардиомиопатия, диастола, диастолическая дисфункция, апоптоз, регуляторы клеточной гибели

ЛИТЕРАТУРА

1. Басаргина Е. Н. Кардиомиопатии и детей, сопровождающиеся синдромом хронической сердечной недостаточности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003.
2. Глотов А. С., Иващенко Т. Э., Образцова Г. И. и др. // Молекул. биол. – 2007. – Т. 41, № 1. – С. 18–25.
3. Глотов А. С., Вацукова Е. С., Полушкина Л. Б. и др. // Вопр. диагн. в педиат. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 14–17.
4. Назаренко Г. И., Клейменова Е. Б., Гуцица Н. Н. // Рос. мед. вестн. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 48–51.
5. Подзолков В. И., Булатов В. А. // Рус. мед. журн. – 2010. – Т. 10, № 30. – С. 1517–1521.
6. Пузырев В. П. // Вестн. РАМН. – 2000. – № 7. – С. 28–33.
7. Скворцов А. А., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. // Рус. мед. журн. – 2000. – Т. 8, № 15–16. – С. 614–617.
8. Терещенко С. Н. // Consilium medicum. – 2002. – Т. 1, № 11. – С. 598–602.
9. Чистяков Д. А., Кобалава Ж. Д., Терещенко С. Н. и др. // Тер. арх. – 2000. – № 4. – С. 27–30.
10. Ahmad U., Saleheed D., Bokhari A., Frossard P. M. // Hypertens. Res. – 2005. – Vol. 28, N 4. – P. 339–344.
11. Gu C. C., Chang Y.-P. C., Hunt S. C. et al. // Hum. Hered. – 2005. – Vol. 60. – P. 164–176.
12. Hzu D. T., Pearson G. D. // Circ. Heart Fail. – 2009. – Vol. 2. – P. 63–70.
13. Kasi V. S., Xiao H. D., Shang L. L. et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2007. – Vol. 293. – P. H182–H192.
14. Katsuya T., Koike G., Yee T. W. et al. // Lancet. – 1995. – Vol. 345. – P. 1600–1603.
15. Kim H.-S., Lee G., John S. W. M. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99. – P. 4602–4607.
16. Thomas Unger, Jun Li. // J. Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2004. – Vol. 5, N 1. – P. 7–10.

Поступила 16.01.12

Сведения об авторах:

Громыко Ольга Евгеньевна, канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. мембранологии с группой генетических исследований НЦЗД РАМН; **Аверьянова Наталья Сергеевна**, канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. мембранологии с группой генетических исследований НЦЗД РАМН, e-mail:belka1973@gmail.com; **Басаргина Елена Николаевна**, доктор мед. наук, проф., руководитель кардиологического отделения НЦЗД РАМН, e-mail:basargina@nczd.ru; **Асанов Алий Юрьевич**, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. мембранологии с группой генетических исследований НЦЗД РАМН, e-mail:aliy@yandex.ru; **Пинелис Всеволод Григорьевич**, доктор мед. наук, проф., руководитель лаб. мембранологии с группой генетических исследований НЦЗД РАМН, e-mail:pinelis@mail.ru.

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

THE ROLE OF APOPTOSIS IN THE DEVELOPMENT OF DIASTOLIC DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH RESTRICTIVE CARDIOMYOPATHY

Federal State budgetary Institution "Scientific Centre of Child Healthcare" of the Russian Academy of Medical Sciences, №2/62 Lomonosov avenue, Moscow, 119991, Russia

In the article the state of the processes of cell death in the formation of restrictive syndrome in children is presented. The role of biomarkers of a mitochondrial and membrane component of apoptosis in disturbing diastolic heart function is proved convincingly. Diastolic dysfunction of the heart with restrictive cardiomyopathy was shown to be accompanied by a high content of cytochrome-C in patients' blood, indicating the importance of hypoxia in the induction of apoptosis. A quantitative description of the induction of cell death depending on the violation of the diastolic process has been done. The changes to the content of the molecular agents of apoptosis in patients were revealed to be accompanied by a high concentration of nitric oxide, which leads to the activation of matrix metalloproteinases, increased collagenolytic processes and fibrosis of myocardial tissue. The issues of biochemical interaction in the development of pathology of diastole are discussed.

Key words: restrictive cardiomyopathy, diastole, diastolic dysfunction, apoptosis, regulators of cell death

Важное место в структуре хронической сердечной недостаточности (ХСН) у детей и подростков с кардиомиопатиями (КМП) занимает рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) – заболевание миокарда с нарушением диастолической функции и повышением давления наполнения желудочков при нормальной или нарушенной сократительной способности миокарда. РКМП встречается чаще у детей старшего возраста и характеризуется постепенным нарастанием недостаточности кровообращения, преимущественно по правожелудочковому типу. Заболевание медленно, но неуклонно прогрессирует. Причиной летальных исходов в 88% случаев является рефрактерная к терапии сердечная недостаточность, только 25% больных удается перейти пятилетний рубеж жизни после постановки диагноза [1, 11]. Патогенез идиопатической РКМП остается невыясненным. Среди исследований, посвященных изучению механизмов, ответственных за ригидность миокарда, большое внимание уделяется анализу структурных изменений кардиомиоцитов. Согласно современным представлениям, апоптоз кардиомиоцитов в значительной мере определяет степень нарушения сократительной способности миокарда в развитии ХСН при инфаркте миокарда, ишемической болезни сердца, гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) [5, 6, 12]. Однако на сегодняшний день до конца не ясно, является ли апоптоз ведущим этиологическим фактором ригидности миокарда и развития диастолической дисфункции у больных с РКМП и каковы механизмы его регуляции. С этой точки зрения интерес представляют исследования изменений содержания маркеров апоптоза (sFas-R, sFas-L, цитохрома С, аннексина-V), его регуляторов (супероксиддисмутазы – СОД и оксида азота –NO) при ХСН у детей с РКМП.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 14 больных в возрасте от 1 года до 16 лет с различными стадиями ХСН (с НК I–II А стадии – 6 детей, с НК IIА–III стадии – 8 детей), развившейся на фоне первичной миокардиальной РКМП (основная группа). Диагностика заболевания

основывалась на тщательном анализе анамнестических данных, результатов объективного осмотра и дополнительных методов исследования. Обследование больных включало проведение электрокардиографии (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), рентгенографию органов грудной клетки. Другие неинвазивные методы визуализации сердца – компьютерную и магнитно-резонансную томографии – использовали в основном для исключения констриктивного перикардита, при котором отмечается утолщение перикарда, не характерное для РКМП. Референтную группу составили 18 условно здоровых детей того же возраста без признаков поражения сердечно-сосудистой системы. ЭхоКГ-исследования проводили с использованием ультразвуковых диагностических приборов «SSD-80» фирмы «Аloka» (Япония). Ультразвуковое исследование осуществляли в режиме М и В (одно- и двумерное сканирование) с использованием доплеровской ЭхоКГ. В М-режиме определяли толщину межжелудочковой перегородки (Тмжп), задней стенки ЛЖ (Тзслж), конечный диастолический (КДР) и конечный систолический размеры (КСР) ЛЖ, диаметр правого желудочка (Дпж), левого (Длп) и правого предсердий (Дпп). В В-режиме рассчитывали конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ и фракцию выброса. О диастолической функции ЛЖ судили на основании данных скорости трансмитрального кровотока во время раннего диастолического наполнения ЛЖ (V_1), скорости трансмитрального кровотока в систолу предсердий (V_2), соотношения скоростей (V_1/V_2) и времени изоволюмического расслабления (T_{ivr}) ЛЖ. С помощью доплеровского ЭхоКГ-исследования определяли наличие митральной и трикуспидальной регургитации.

Для определения содержания маркеров апоптоза (sFas-R/sFas-L, цитохрома-С, аннексина-V) и его регуляторов СОД в сыворотке крови использован метод твердофазного энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA) и колориметрический микропланшетный метод для определения концентрации NO.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием пакета программы Statistica 6 for Windows. Для сравнения количественных показателей и определения различий между ними использовали критерий Стьюдента и непараме-

Для корреспонденции: Бершова Татьяна Владимировна, доктор мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. клинической биохимии НИЦЗД РАМН

трический критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Анализ результатов исследований показал, что у всех больных выявлены выраженные изменения морфофункциональных параметров сердца (табл. 1).

Основные клинические проявления были обусловлены нарушением диастолической функции и синдромом рестрикции, который характеризовался венозным застоём крови с преобладанием в большом круге кровообращения. Диастолическая функция является способностью, позволяющей желудочку наполниться при низком предсердном давлении. Диастола охватывает изоволюмическое расслабление и фазы наполнения сердечного цикла, имеет активные и пассивные компоненты [13]. Время постоянного расслабления определяет активный компонент диастолы. Нарушение активного компонента диастолы связано с увеличением времени расслабления ЛЖ и зависит от задержания начала наполнения ЛЖ и уменьшения нормы желудочкового наполнения. Пассивные механические свойства камер (пассивный компонент диастолы) определяются степенью миоцелочной гипертрофии (масса миокарда), свойствами цитоскелетного и внеклеточного матрикса (степень фиброза), геометрией камер сердца (ремоделирование) и состоянием перикарда. Увеличение времени расслабления ЛЖ может наблюдаться отдельно, как и дефицит пассивного компонента диастолы. При РКМП чаще всего нарушения активных и пассивных диастолических свойств ЛЖ встречаются в комбинации [2].

У обследованных детей были обнаружены разнонаправленные изменения КДР и КСР. При этом размеры КДР и КСР у 5 больных уменьшались до 83,5% от возрастных величин, а у 9 – повышались до 129,7% от возрастных величин. В то же время увеличение размера правого желудочка было выражено у всех больных и составило $294,4 \pm 38,9\%$ от должной величины. Диаметр обоих предсердий у больных РКМП был увеличен в 2 раза, что свидетельствует о значительном их расширении. Было выявлено утолщение

задней стенки ЛЖ до $138,25 \pm 12,5$ и межжелудочковой перегородки $173,7 \pm 15,6$ в процентах от должных величин, что достоверно отличалось от референтных значений ($p < 0,01$, см. табл. 1).

У всех обследованных детей фракция выброса была в пределах возрастной нормы ($0,69 \pm 0,03$). Выявлено повышение средней величины давления в легочной артерии ($44,62 \pm 3,2$ мм рт. ст.), что вызвано наличием легочной гипертензии, обусловленной застойными явлениями в системе малого круга кровообращения.

При доплеровском ЭхоКГ-исследовании у 1 (8%) больного обнаружена митральная регургитация I степени, у 9 (69%) – II степени и у 3 (23%) детей – III степени. У 8 (62%) больных определялась трикуспидальная регургитация I–II степени и у 5 (38%) – III–IV степени. Возможно, что регургитация является следствием расширения предсердий и умеренного расширения фиброзных колец.

При исследовании диастолической функции миокарда ЛЖ выявлено резкое снижение максимальной скорости трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия ($V_2 = 0,25 \pm 0,06$ м/с против $0,52 \pm 0,04$ м/с у детей референтной группы), что характеризует нарушение растяжимости миокарда. Уменьшение растяжимости стенок желудочков гемодинамически сопровождается резким увеличением диастолического давления в желудочках, что значительно затрудняет их наполнение во время систолы предсердия. В то же время не отмечено изменений максимальной скорости раннего диастолического наполнения ($V_1 = 0,83 \pm 0,05$ м/с), что на фоне снижения максимальной скорости трансмитрального кровотока в систолу левого предсердия привело к повышению соотношения скоростей ($V_1/V_2 = 3,32$ против 1,5 в норме). Повышение соотношения V_1/V_2 является показателем нарушения диастолической функции. О наличии диастолической дисфункции свидетельствует также значительное увеличение времени изоволюмического расслабления миокарда, которое составило в среднем $0,069 \pm 0,003$ с (норма $0,025 \pm 0,001$ с). Нарушение растяжимости миокарда ЛЖ во время диастолы наряду с недостаточностью митрального клапана (о чем свидетельствуют регургитация различной степени через частично фиброзированные створки митрального и трикуспидального клапанов) является важнейшей причиной дилатации полости левого предсердия, установленной нами у всех пациентов с РКМП. Несомненно, аналогичные процессы протекают и в правых отделах сердца, приводя к дилатации правого предсердия, что и было зафиксировано нами у всех обследованных больных. Таким образом, у детей с РКМП имеет место накопление ассоциированных факторов как активного, так и пассивного компонента диастолической дисфункции ЛЖ.

У пациентов с ХСН в сыворотке крови были определены маркеры апоптоза, изменение которых может быть вызвано как внешними, так и внутриклеточными сигнальными путями инициации клеточной гибели. К внешнему пути индукции апоптоза относятся взаимодействие белков клеточной поверхности семейства Fas-рецептор (Fas-R) с соответствующими Fas-лигандами (Fas-L). Функционирование системы Fas-R/Fas-L запускает процесс программированной

Таблица 1

Основные эхокардиографические параметры у детей с рестриктивной кардиомиопатией (в % от должных величин)

Эхокардиографический параметр	$M \pm m$ ($n = 14$)	p
КДР	$106,7 \pm 2,71$	$< 0,1$
КСР	$108,8 \pm 7,01$	$< 0,1$
ПЖ	$294,4 \pm 38,9$	$< 0,001$
Длп	$204,2 \pm 12,8$	$< 0,001$
Дпп	$198,3 \pm 10,3$	$< 0,001$
Тмжп	$173,7 \pm 15,7$	$< 0,001$
Тзслж	$138,25 \pm 12,5$	$< 0,01$

Примечание. p – достоверность различий показателя по сравнению с таковым в группе здоровых детей.

клеточной гибели. Образование в процессе апоптоза митохондриальных пор, выделение цитохрома-С и активация апоптоз-индуцированного фактора Араф-1, способствующие перестройке цитоплазматической мембраны и связыванию с клеточной поверхностью аннексина-V, являются важными внутриклеточными событиями их регулируемой гибели.

Установлено, что содержание указанных маркеров апоптоза у детей с РКМП изменялось в зависимости от функционального класса недостаточности кровообращения, структурных и функциональных нарушений сердечной деятельности (табл. 2).

В основной группе пациентов с РКМП средний уровень sFas-R составил 0,17 нг/мл и был ниже, чем у здоровых детей. Сывороточное содержание sFas-L превышало в 1,4 раза нормальные значения. При этом установлено, что у детей с НК I стадии компоненты системы sFas-R/sFas-L характеризовались достоверным снижением концентрации sFas-R ($0,15 \pm 0,01$ нг/мл) и нормальным содержанием sFas-L ($0,37 \pm 0,03$ нг/мл) по сравнению с данными референтной группы. Дефицит в проведении сигнала для индукции апоптоза по sFas-зависимому пути, связанный со снижением концентрации sFas-R у пациентов с НК I стадии, свидетельствует об устойчивости клеток миокарда к sFas-зависимой программированной клеточной гибели (ПКГ). Одной из причин толерантности миокарда к этому звену апоптоза может быть активация антиапоптотических белков семейства bcl [4]. Кроме того, выявленное у детей с НК I стадии снижение концентрации sFas-R может быть также следствием повышенного содержания антиапоптотического цитокина ИЛ-6, влияющего на процессы реализации ПКГ, в том числе и на состояние системы sFas-R/sFas-L [7]. Снижение экспрессии sFas-R может являться специфическим адаптивным механизмом, означающим угнетение апоптоза. Среди рецепторов цитоплазматического «домена» гибели клеток sFas-R имеет функцию передачи сигнала к развитию апоптоза и после взаимодействия с лигандом способен индуцировать клеточную гибель [8]. У больных с НК II–III стадий установлено увеличение sFas-L как по сравнению с группой условно здоровых детей, так и с детьми с НК I стадии и отмечены нормальные показатели содержания sFas-R. Повышение продукции sFas-L у пациентов с

НК II–III стадий указывает на Fas-индуцированный путь апоптоза, что может быть вызвано усилением экспрессии некоторых провоспалительных цитокинов, обнаруженных рядом авторов у больных ХСН. Содержание растворимой формы sFas-L, обнаруженное у детей с ХСН, может быть повышено в результате депонирования внеклеточного домена специфического рецептора. Взаимодействие лиганда с соответствующими субъединицами рецепторов определяется количественными соотношениями рецептора и балансом различных медиаторов [9].

Гемодинамические нарушения по малому и большому кругу кровообращения, сопровождавшиеся увеличением предсердия у этих детей, сочетались с повышением апоптотической активности в виде увеличения концентрации цитохрома-С и аннексина-V, что значительно отличалось от этих показателей в референтной группе. У больных РКМП выявлена корреляционная зависимость содержания цитохрома-С с морфофункциональными параметрами сердца (ПП $r = +0,54$; $p < 0,05$; ЛП $r = +0,48$; $p < 0,05$ соответственно), а также с давлением в легочной артерии ($r = +0,77$; $p < 0,05$). Наличие диастолической дисфункции в виде нарушения (повышения) соотношения (V1/V2) за счет снижения максимальной скорости трансмитрального кровотока в систолу левого предсердия положительно коррелировало с повышением содержания цитохрома-С ($r = +0,57$; $p < 0,05$). Вышеизложенное дает возможность предположить участие процессов апоптоза в нарушении диастолической функции и роль гипоксии в усилении процессов программированной клеточной гибели (ПКГ) у детей с РКМП. Обнаруженное нами у детей с ХСН увеличение сывороточного уровня цитохрома-С и аннексина-V на всех этапах течения НК указывает на наличие митохондриального и мембранного пути апоптоза в развитии декомпенсации.

У обследованных пациентов установлено достоверное снижение уровня СОД ($67,45 \pm 9,93$ нг/мл) относительно такового у детей референтной группы ($112,25 \pm 8,20$ нг/мл; $p < 0,05$), которое отрицательно коррелировало с повышенным содержанием цитохрома-С ($r = -0,38$; $p < 0,003$). Уменьшение содержания СОД у больных может быть следствием снижения кофактора фермента – марганца, а также искаженной экспрессии гена Zn/Cu СОД в этих условиях. При этом нарушается соотношение компонентов антиоксидантной защиты и дополнительно генерируются активные формы кислорода, что является одним из проявлений оксидативного стресса. В условиях усиления оксидативного стресса происходит индукция апоптоза [3, 10]. У всех детей с РКМП было выявлено также увеличение концентрации NO ($87,54 \pm 2,13$ мкмоль/л; $p < 0,01$) по сравнению с этим показателем в референтной группе ($66,00 \pm 3,42$ мкмоль/л), что указывает на участие индуцированных оксидативным стрессом молекул NO в регуляции апоптоза [9]. Высокие концентрации NO, с одной стороны, ингибируют респирацию митохондрий и повреждают ряд их компонентов, с другой – индуцируют апоптоз за счет разрыва внутримолекулярных связей в молекуле ДНК, что запускает p53-зависимый апоптоз [17]. Активированная цитокинами экспрессия NO усиливается и поддерживается в присутствии

Таблица 2

Показатели содержания маркеров апоптоза в сыворотке крови детей с рестриктивной кардиомиопатией (основная группа)

Биохимический показатель, нг/мл	Референтная группа (n = 18)	РКМП (n = 14)
Цитохром-С	$0,28 \pm 0,03$	$0,88 \pm 0,04^*$
Аннексин-У	$4,2 \pm 0,27$	$7,90 \pm 0,45^*$
sFas-R	$0,21 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,02$
sFas-L	$0,37 \pm 0,03$	$0,65 \pm 0,02^*$

Примечание. * – достоверность различий показателя по сравнению с данными референтной группы.

таких медиаторов, как норадреналин, ангиотензин II, вазопрессин, активация синтеза которых имеет значение в развитии ХСН [11, 14, 15]. Стойкое повышение локальной продукции NO при РКМП у детей обуславливает значимое увеличение активности матриксных металлопротеиназ [16]. Это приводит к усилению распада коллагенов и фиброзированию миокарда при одновременной активации апоптоза кардиомиоцитов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что при ХСН у детей с РКМП имеются нарушения апоптоза. Ускорение апоптотической гибели кардиомиоцитов и фиброзирование при РКМП является сложным многофакторным процессом развития ХСН у таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Басаргина Е. Н., Белова Н. Р., Иванов А. П., Курьянова О. О. // Детские болезни сердца и сосудов. – 2004. – № 1. – С. 82–87.
2. Беленков Ю. Н., Агманова Э. Т. // Кардиология. – 2003. – № 11. – С. 58–65.
3. Окунева Г. Н., Чернявский А. М., Левичева Е. Н. и др. // Кардиология. – 2008. – Т. 48, № 2. – С. 41–46.
4. Орлова Н. В., Наджафуров Р., Шевченко О. П. // Клиническая медицина. – 2006. – № 9. – С. 38–43.
5. Фолков Б. // Кардиология. – 2007. – № 10. – С. 4–11.
6. Ярлин А. А. // Пат. физиол. – 1998. – № 2. – С. 43–48.
7. Cande C., Cecconi F., Dessen P., Kroemer G. // J. Cell Sci. – 2002. – Vol. 115. – P. 4727–4734.
8. Cecconi C., Cirello S., Bachetti T. et al. // Prog. Cardiovasc. – 1998. – Vol. 41, N 1. – P. 25–30.
9. Davidson S. M., Duchon M. R. // Cardiovasc. Res. – 2006. – Vol. 71, N 1. – P. 10–21.
10. Gonzalez A., Lopez B., Ravassa S. et al. // Cardiovasc. Res. – 2009. – Vol. 81, N 3. – P. 509–518.
11. Hsu D., Pearson G. // Circ. Heart Fail. – 2009. – Vol. 2. – P. 63–70.
12. Kaski J., Syrris P., Burch M. et al. // J. Heart. – 2008. – Vol. 94, N 11. – P. 1478–1484.
13. Notomi V., Thomas J. D. // J. Am. Coll. Cardiol. Img. – 2009. – N 2. – P. 717–719.
14. Pinto J., Parvatiyar M., Jones M. // J. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 283, N 4. – P. 2156–2166.
15. Radi R., Cassina A., Hodara R. // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 383. – P. 401–409.
16. Reinhardt D., Sigusch H. H., Hense J. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21. – P. 1446–1450.
17. Seddon M., Shahf A. M., Casadei B. // Cardiovasc. Res. – 2007. – Vol. 75, N 2. – P. 315–326.

Поступила 16.01.12

Сведения об авторах:

Баканов Михаил Иванович, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. клинической биохимии НИЦЗД РАМН; **Басаргина Елена Николаевна**, доктор мед. наук, проф., зав. кардиологическим отд-нием НИЦЗД РАМН; **Иванов Александр Петрович**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния ультразвуковой диагностики НИЦЗД РАМН; **Гасанов Аликбер Гасанфарович**, докторант кардиологического отд-ния НИЦЗД РАМН; **Монаенкова Светлана Васильевна**, канд. мед. наук, науч. сотр. кардиологического отд-ния НИЦЗД РАМН.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.36-031.81-06:616-003.829.1]-073.432.1

Г. М. Дворяковская, С. И. Полякова, И. Е. Смирнов, И. В. Дворяковский, С. А. Ивлева

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С ВТОРИЧНЫМ ГЕМОХРОМАТОЗОМ

Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

Представлены данные ультразвукового обследования 280 детей в возрасте от 2 мес до 18 лет с хроническими диффузными заболеваниями печени, у 40% из которых был установлен синдром перегрузки железом (СПЖ). Характерным ультразвуковым признаком СПЖ являлась гепатомегалия и неоднородность паренхимы печени различной степени выраженности в зависимости от заболевания, стадии и активности процесса. На основании анализа ультразвуковых и морфологических данных выявлены качественные и количественные ультразвуковые признаки степени выраженности фиброза, что особенно важно при невозможности проведения биопсии печени. Установлены высокие темпы формирования цирроза печени у детей с болезнью Вильсона и аутоиммунным гепатитом, что связано с высоким содержанием железа в печени. Показано, что синдром перегрузки железом усугубляет течение диффузных заболеваний печени у детей.

Ключевые слова: гемохроматоз, ультразвуковая диагностика, диффузные заболевания печени, дети, синдром перегрузки железом

G. M. Dvoryakovskaya, S. I. Polyakova, I. E. Smirnov, I. V. Dvoryakovskiy, S. A. Ivleva

SONOGRAPHIC DIAGNOSIS OF DIFFUSE LIVER DISEASE IN CHILDREN WITH SECONDARY HEMOCHROMATOSIS

Federal State budgetary Institution "Scientific Centre of Child Healthcare" of the Russian Academy of Medical Sciences, №2/62 Lomonosov avenue, Moscow, 119991, Russia

There are presented data of sonographic examination of 280 children aged from 2 months to 18 years with chronic diffuse liver diseases, in 40% of which syndrome of iron overload (SIO) was established. Hepatomegaly and heterogeneity of the liver parenchyma of varying severity depending on the disease stage and activity of the process appear to be the characteristic sonographic feature of SIO. Based on the analysis of sonographic and morphological data qualitative and quantitative sonographic signs of the degree of fibrosis have been revealed, that is especially important if it is impossible to perform liver biopsy. High rates of formation of liver cirrhosis in children with Wilson's disease and autoimmune hepatitis have been found, which is associated with an elevated content of iron in the liver. It is shown that SIO was shown to worsen the course of diffuse liver disease in children.

Key words: hemochromatosis, sonographic examination, diffuse liver disease, children, the syndrome of iron overload