

А.Г. Гасанов¹, Е.Н. Басаргина², Т.В. Бершова²¹ Азербайджанский медицинский университет, Баку² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Динамика содержания матриксных металлопротеиназ в процессе лечения у детей с дилатационной кардиомиопатией с ранним дебютом

Контактная информация:

Гасанов Алекбер Газанфар оглы, доктор медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней Азербайджанского медицинского университета

Адрес: 370022, Баку, ул. Бакиханова, д. 23, тел.: +994 (50) 433-45-95, e-mail: doctorhasanov@yahoo.com

Статья поступила: 08.12.2010 г., принята к печати: 10.03.2011 г.

В статье показана эффективность комплексного лечения (ингибиторы ангиотензин-превращающих ферментов, β-адреноблокаторы, мочегонные препараты и сердечные гликозиды) детей с дилатационной кардиомиопатией с ранним дебютом. У 41 пациента исследована динамика морфологических и функциональных параметров сердца, а также содержание матриксных металлопротеиназ на фоне проводимого лечения. Продемонстрировано достоверно значимое положительное влияние комплексной терапии на изучаемые параметры после 1–1,5 лет непрерывного лечения.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, матриксные металлопротеиназы, лечение, дети.

В формировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) у детей старшего возраста основное значение приобретают кардиомиопатии [1–3]. При этом около 30–60% всех больных с кардиомиопатией составляют больные с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), 25–40% — с гипертрофической и 2,5–5% — с рестриктивной [1, 4–7]. ДКМП характеризуется дилатацией и нарушением сократимости левого желудочка или обоих желудочков, что обуславливает тяжесть течения и плохой прогноз болезни.

Прогрессирование дисфункции сердца сопровождается изменениями геометрии и архитектуры миокарда, увеличением содержания коллагена и фиброзной ткани во внеклеточном матриксе, т.е. ремоделированием миокарда [5, 8]. Изменение изомерного состава внеклеточного

матрикса осуществляется матриксными металлопротеиназами (ММП), обладающими протеолитической активностью. Однако, клиническое значение изменений циркулирующих в кровотоке ММП и их тканевых ингибиторов (ТИММП) у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями изучено недостаточно. Особый интерес представляет роль изменений внеклеточного матрикса в процессе развития ХСН. Роль повышения активности ММП в развитии, прогрессировании ХСН, выборе терапевтической тактики, а также их прогностическая значимость при патологии сердечно-сосудистой системы у детей не определены.

Цель исследования — оптимизация терапии детей с дилатационной кардиомиопатией с ранним дебютом на основании выявленной динамики содержания матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови.

A.G. Gasanov¹, E.N. Basargina², T. Bershova²¹ Azerbaijan Medical University, Baku² Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Dynamics of matrix metalloproteinase concentration during the treatment of children with dilated cardiomyopathy's early debut

The article shows the effectiveness of the complex treatment (angiotensin converting enzymes inhibitors, β-blockers, diuretics and cardiac glycosides) in children with dilated cardiomyopathy with an early debut. The dynamic observation of changes in morphological and functional cardiac parameters was carried out and we studied the content of matrix metalloproteinases in 41 patients on the background of the therapy. The statistically significant positive effect of the combined therapy on the studied parameters after 1–1,5 years of the continuous treatment has been demonstrated.

Key words: dilated cardiomyopathy, matrix metalloproteinases, treatment, children.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 42 пациента (основная группа) с дилатационной кардиомиопатией с ранним дебютом, выявленной в возрасте до двух лет. ДКМП диагностировалась при наличии клинических признаков левожелудочковой или тотальной сердечной недостаточности, кардиомегалии, обусловленной преимущественно увеличением желудочков (больше левого) при невыраженной гипертрофии миокарда или ее отсутствии и значительном снижении систолической функции левого желудочка, сопровождавшейся атриовентрикулярной регургитацией. Обязательным условием диагноза было отсутствие других причин для развития дилатации полостей сердца (в первую очередь исключались врожденные пороки сердца и хроническая тахикардия, осложненная аритмогенной дисфункцией миокарда).

Недостаточность кровообращения оценивалась в соответствии с классификацией Российского общества специалистов по сердечной недостаточности.

Референтную группу составили 20 практически здоровых детей.

Электрокардиографию (ЭКГ) проводили в 12 общепринятых отведениях на 6-канальном электрокардиографе «Мингофон 7» и «Megacart» (Siemens, Германия). Длительную регистрацию, суточное или холтеровское мониторирование ЭКГ осуществляли с помощью систем «Medilog Optima F4» (Oxford, Великобритания) и «MT-200» (Schiller, Швейцария). Мониторирование ЭКГ проводили в естественных для больного условиях без ограничения физической активности ребенка.

Всем больным проводили рентгенологическое исследование грудной клетки. На полученных рентгенограммах тщательному анализу подвергались положение и форма сердца, состояние остальных органов грудной клетки, их взаимоотношение с сердечной тенью и состояние малого круга кровообращения.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили ультразвуковым прибором «Sequoia 512» (Acuson, США). Кроме одномерного и двухмерного сканирования («М» и «В» режимы) выполняли импульсную доплер-ЭхоКГ для определения наличия и степени выраженности митральной и трикуспидальной регургитации, легочной гипертензии и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка. При оценке эхокардиографических данных сердца определяли фактические показатели и по уравнениям линейной регрессии представляли их в процентах от должных величин.

У всех детей для определения содержания матриксных металлопротеиназ (ММП 1, ММП 2, ММП 9) и их ингибитора — ТИММП 1 использовали метод количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич» (sandwich).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета программ Statistica 6.0. Оценка распределения параметров в выборках проводилась с помощью построения гистограмм и графиков. Рассчитывали среднюю величину (M), ошибку средней (m); данные в тексте и таблицах представляли в виде $M \pm m$. Для сравнения средних величин использовали метод ANOVA и считали различия статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ в зависимости от распределения проводили методами Пирсона и Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее важным и постоянным диагностическим признаком ДКМП, определяемым при объективном осмотре, является кардиомегалия. Увеличение размеров относительной сердечной тупости по перкуторным данным наблюдалось у большинства больных.

У больных с ранним дебютом отмечалось значимое повышение содержания ММП 1 как основного фермента, осуществляющего денатурацию коллагенов VM. Концентрация данной протеиназы была в 4,3 раза выше, чем в референтной группе и составила $10,63 \pm 0,49$ нг/мл (табл.). Динамика содержания ТИММП 1 у этих пациентов была обратно пропорциональна изменению концентраций ММП 1 и составила $163,84 \pm 18,35$ нг/мл, что было значимо ниже референтных значений. У всех пациентов выявлялось существенное повышение уровней ММП 2 и ММП 9 по сравнению с данными референтной группы: $521,39 \pm 24,23$ и $565,37 \pm 23,81$ нг/мл, соответственно. Результаты наблюдения свидетельствуют о том, что нарушение баланса между ММП и ТИММП 1 у детей с ДКМП сопровождается значительным увеличением геометрических параметров (конечный диастолический размер, конечный систолический размер, конечный диастолический и конечный систолический объемы) левого желудочка, снижением его сократительной способности, а также нарушением систолической и диастолической функций сердца.

Развитие медицинских знаний и внедрение новых лекарственных препаратов послужили тому, что за последнее десятилетие значительно изменились принципы рациональной терапии ХСН, что нашло свое отражение в стратегии лечения детей с кардиомиопатиями в нашей клинике. В детской клинической практике появились блокаторы нейрогомонов (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторы), которые занимают доминирующие позиции в лечении больных ХСН. Наряду с этим сохраняется роль традиционных лекарственных средств, таких как антагонисты кальциевых каналов, антиаритмические, диуретические средства и сердечные гликозиды. Таким образом, оптимальным стандартом с 90-х годов XX в. становится комби-

Таблица. Динамика продукции матриксных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора 1 в сыворотке крови на фоне проводимой терапии у больных с дилатационной кардиомиопатией с ранним дебютом

Биохимические показатели	Референтная группа (n = 20)	До лечения (n = 41)	После лечения (n = 41)
ММП 1 нг/мл	$2,44 \pm 0,21$	$10,63 \pm 0,49^*$	$4,97 \pm 0,28^{*\#}$
ТИММП 1 нг/мл	$273,18 \pm 19,4$	$163,84 \pm 18,35^*$	$217,46 \pm 17,32^{*\#}$
ММП 2 нг/мл	$234,34 \pm 15,5$	$521,39 \pm 24,23^*$	$364,18 \pm 21,32^{*\#}$
ММП 9 нг/мл	$389,6 \pm 30,5$	$565,37 \pm 23,81^*$	$426,31 \pm 28,30^{*\#}$

Примечание. ММП — матриксные металлопротеиназы; ТИММП — тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ;
* — значимость различий показателей у больных по сравнению с референтной группой ($p < 0,01$); # — значимость различий показателей в динамике ($p < 0,01$).

нация четырех препаратов: ИАПФ + β -адреноблокаторы + диуретик + сердечный гликозид.

Назначение больным ИАПФ было обусловлено наличием признаков сердечной недостаточности. Лечение начинали с малых доз препаратов (каптоприл, эналаприл) с последующим постепенным повышением дозы в 3–4 этапа в зависимости от состояния больных. Надо отметить, что оптимальной дозой ингибиторов АПФ, применяемых в педиатрической практике, считается то количество препарата, применение которого уменьшает конечный систолический объем, конечный диастолический объем левого желудочка и давление в левом желудочке; повышает сердечный выброс и поддерживает «рабочее» системное артериальное давление без проявлений брадикардии. Побочные действия при применении ИАПФ у наших больных не наблюдались.

Больным с недостаточностью кровообращения лечение β -адреноблокаторами начинали на фоне предшествующего длительного приема ингибиторов АПФ, дигоксина и мочегонных препаратов при стабильном клиническом состоянии. Применялось титрование дозы β -адреноблокаторов (в течение 3–4 мес). Нарастивание дозы проводилось с интервалом 2 недели при учете сохранения стабильного состояния пациента.

Мочегонные препараты назначались больным, имеющим клинические признаки и симптомы избыточной задержки жидкости в организме. При наличии отеков назначали петлевые диуретики (фуросемид из расчета 1–3 мг/кг в сут в/в или в/м) и спиронолактон (Верошпирон). После достижения оптимальной дегидратации переходили к поддерживающим дозам препаратов (спиронолактон — по 2–3 мг/кг в сут, при необходимости — в сочетании с фуросемидом или этакриновой кислотой (Урегит) — по 1 мг/кг в сут до двух раз в неделю) под контролем диуреза.

Дигоксин назначали не только в связи с его инотропным эффектом, но и с учетом отрицательного хронотропного действия, влияния на гормоны и модулирования барорефлекса. Его добавляли к лечению ДКМП при значительной дилатации миокарда и недостаточной эффективности мочегонных препаратов у больных с синусовым ритмом. Больные получали дигоксин в минимальных количествах (0,005–0,01 мг/кг в сут), без дозы насыщения.

При наличии жизнеугрожающих аритмий назначалась антиаритмическая терапия (амиодарон). Также проводилась иммунокоррекция (иммуноглобулины, препарат интерферона альфа-2) и метаболическая терапия (левокарнитин, коэнзим Q_{10} и др.).

У больных с дебютом заболевания в возрасте до 2 лет на фоне комплексной терапии отмечалось улучшение клинического состояния в виде уменьшения, а в ряде случаев, исчезновения цианоза слизистых оболочек, пальцев рук и ног, устранения пульсации сонных артерий и набухания шейных вен. Исчезала одышка в покое

и при физической нагрузке. Было выявлено уменьшение размеров относительной сердечной тупости по перкуторным данным, улучшение аускультативной картины над легочными полями, устранение периферических отеков и сокращение размеров печени.

Улучшение морфометрических и функциональных параметров сердца у детей с ранним дебютом ДКМП, получивших комплекс терапии, по эхокардиографическим данным выразилось в тенденции к уменьшению размеров левого желудочка и существенному увеличению сократительной способности миокарда. Отмечено улучшение диастолической функции в виде укорочения времени изоволюмического расслабления миокарда и уменьшение степени легочной гипертензии по сравнению с их первоначальными значениями.

Анализ ЭКГ изменений у больных после комплексной терапии выявил положительную динамику в отношении уменьшения признаков гипертрофии, а также улучшение процессов реполяризации миокарда желудочков, выражавшихся в изменении формы и полярности зубца Т, преимущественно в стандартных и левых грудных отведениях. Положительная динамика при катamnестическом наблюдении после непрерывного лечения в течение 1–1,5 лет отмечена у 26 (62%) больных. Состояние 15 (35,6%) пациентов оставалось стабильным или улучшалось медленно. У больных ДКМП с ранним дебютом летальный случай наблюдался только у одного (2,4%) ребенка.

На фоне улучшения клинического состояния и наиболее благоприятных электрокардиографических и эхокардиографических показателей у пациентов отмечалась тенденция к нормализации всех исследуемых показателей содержания ММП и ТИММП 1. Выявлено достоверное снижение концентрации ММП 1 до $4,97 \pm 0,28$ нг/мл на фоне повышения содержания ТИММП 1 до $217,46 \pm 17,32$ нг/мл, которые не достигли референтных значений (см. табл.). При этом установлено также значимое снижение повышенной концентраций ММП 2 и ММП 9.

Таким образом, включение в комплексную терапию ИАПФ и β -адреноблокаторов способствуют значительному ускорению обратного развития клинических, морфометрических и функциональных параметров сердца у детей с ДКМП с дебютом в возрасте до 2 лет. При этом кардиопротективное действие комплексного лечения может быть также обусловлено восстановлением баланса продукции ММП и ТИММП 1 и активацией антиоксидантной защиты организма. Кроме того, раннее назначение ИАПФ подавляет коллагенолитическую активность ММП во внеклеточном матриксе миокарда и путем снижения пролиферации фибробластов оказывает антифибротический эффект. Следует обратить внимание, что серьезных побочных эффектов указанных препаратов практически не отмечено. Ни в одном случае не было зафиксировано головокружения, сухого кашля или бронхоспазма, критической брадикардии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Басаргина Е. Н. Новый взгляд на патогенетические основы лечения сердечной недостаточности у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2003; 1: 38–44.
- Hsu D. T., Pearson G. D. Heart Failure in Children: History, Etiology, and Pathophysiology // *Circ. Heart. Fail.* — 2009; 2: 63–70.
- Lipshultz S. E., Sleeper L. A., Towbin J. A. et al. The Incidence of Pediatric Cardiomyopathy in Two Regions of the United States // *N. Engl. J. Med.* — 2003; 348 (17): 1647–1655.
- Гуревич М. А. Дилатационная кардиомиопатия и сердечная недостаточность // *Клиническая медицина.* — 2005; 83 (9): 4–9.
- Ali S. K. M. Endomyocardial Fibrosis: An Under-diagnosed Cause of Cardiomyopathy in Sudanese Children // *J. Trop. Pediatr.* — 2009; 1: 342–349.
- Andrews R. E., Fenton M. J., Ridout D. A. et al. On Behalf of the British Congenital Cardiac Association. New-onset heart failure due to heart muscle disease in childhood: a prospective study in the United Kingdom and Ireland // *Circulation.* — 2008; 117 (1): 79–84.
- Sivasankaran S. Restrictive cardiomyopathy in India: the story of a vanishing mystery // *J. Heart.* — 2009; 95: 9–14.
- Капелько В. И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца // *Кардиология.* — 2000; 40 (9): 78–90.