

деятельности ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет».

Адрес: г. Кемерово, ул. Красная, 6.

E-mail: Litvinca@kemsu.ru.

**Шмулевич Светлана Александровна**, заведующая отделением детской кардиологии МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер».

Адрес: 652002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: smulsa@kemcardio.ru.

УДК 616.124.6-007.21:616-074

## СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНО ЕДИНСТВЕННЫМ ЖЕЛУДОЧКОМ СЕРДЦА. УРОВЕНЬ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ФОНТЕНА С ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫМ КОНДУИТОМ

А.А. Тупикина<sup>1</sup>, И.В. Плотникова<sup>1</sup>, И.А. Ковалев<sup>1,2</sup>, Л.И. Свинцова<sup>1</sup>, О.С. Янулевич<sup>1</sup>, Е.В. Кривошеков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск

<sup>2</sup>Обособленное структурное подразделение Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад.

Ю.Е. Вельтищева», Москва

E-mail: anna\_tupikina@mail.ru

## HEART FAILURE IN CHILDREN WITH SINGLE VENTRICLE. LEVEL OF BIOCHEMICAL MARKERS AFTER FONTAN PROCEDURE WITH EXTRACARDIAC CONDUIT

A.A. Tupikina<sup>1</sup>, I.V. Plotnikova<sup>1</sup>, I.A. Kovalev<sup>1,2</sup>, L.I. Svintsova<sup>1</sup>, O.S. Yanulevich<sup>1</sup>, E.V. Krivoshchekov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute for Cardiology», Tomsk

<sup>2</sup>Separated Structural Subdivision of the State Budget Institution of Higher Professional Education «Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Scientific Research Institute of Clinical Pediatrics n.a. acad. Yu. E. Veltishchev, Moscow

Цель: оценить биохимические маркеры повреждения миокарда, эндотелиальной дисфункции и сердечной недостаточности (СН) у детей с функционально единственным желудочком сердца (ФЕЖС) через год после тотального cavoпюльмонального соединения (ТКПС) и их корреляционные взаимосвязи с показателями гемодинамики до выполнения ТКПС. Материал и методы. В исследование были включены 29 пациентов в возрасте от 3 до 16 лет с ФЕЖС после ТКПС с экстракардиальным кондуитом через год после выполнения операции. Средний возраст пациентов – 7,7 лет±3,6 мес. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от функционального класса (ФК) СН. Первая группа (ФК I) представлена 13, 2-я (ФК II) – 16 пациентами. Всем пациентам проведено комплексное обследование: электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), определены биохимические маркеры: мозговой натрийуретический пептид (BNP), концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), предсердный натрийуретический пептид (ANP), белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК), эндотелин-1, метаболиты оксида азота (NO). Медиана NT-proBNP была повышена во 2-й группе наблюдения [123,9 пг/мл (IQR: 52,9–370,5)]. Уровень BNP, превышающий норму, был выявлен у 27 детей (93,1%) через год после операции Фонтена. Показатели медианы BNP были повышены в 1 и 2-й группах наблюдения [204 пг/мл (IQR:129–355) и 211 пг/мл (IQR:92–327) соответственно]. Медиана уровня эндотелина-1 превышала нормативные значения в обеих группах (44,4 (IQR: 14–100,3) и 42,3 (IQR: 6,2–155,8)). Была получена прямая корреляционная зависимость между уровнем NT-proBNP в крови через год после операции ТКПС и уровнем среднего давления в легочной артерии до ее выполнения ( $r=0,54$ ;  $p=0,04$ ). Уровень нитрита азота у всех пациентов превышал нормальные значения. Были получены достоверно более высокие показатели медианы нитрата азота во 2-й группе наблюдения [22,52 (IQR: 31,47–28,95) и 27,94 (IQR: 19,84–45,51) соответственно],  $p=0,04$ . При индивидуальном анализе уровень нитрата азота соответствовал нормальным значениям лишь у одного пациента с ФК II, при этом уровень нитрита азота был повышен у всех пациентов. Заключение. Уровень BNP и NT-proBNP у большинства пациентов с ФЕЖС (82,8%) через год после ТКПС в крови превышал пороговые значения. Чем выше уровень давления в ЛА до проведения операции ТКПС, тем выше уровень NT-proBNP через год после ее проведения ( $p=0,04$ ).

**Ключевые слова:** функционально единственный желудочек сердца, сердечная недостаточность, эндотелиальная дисфункция, повреждение миокарда, тотальное cavoпюльмональное соединение.

The aim of the study was to assess biochemical markers of myocardial injury, endothelial dysfunction, and heart failure (HF) in children with single ventricle (SV) a year after total cavopulmonary connection (TCPC) and to determine correlations

of these biochemical markers with hemodynamic data before TCPC. Materials and Methods. A total of 29 patients with SV aged 3 to 16 years were involved in the study a year after TCPC with extracardiac conduit. The average patient age was 7.7 years  $\pm$  3.6 months. Patients were divided into two groups depending on HF (according to NYHA). Group 1 (NYHA I) included 13 patients; group 2 (NYHA II) included 16 patients. All patients underwent complete examination: electrocardiography (ECG), 24-hour Holter ECG monitoring, and echocardiography. Biochemical markers such as brain natriuretic peptide (BNP), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP), atrial natriuretic peptide (ANP), fatty acid binding protein (FABP), endothelin-1, and nitric oxide metabolite were assessed. Results. Median NT-pro BNP was elevated in group 2 [123.9 pg/mL (IQR: 52.9–370.5)]. Increased BNP level was observed in 27 children (93.1%) after Fontan procedure. Median BNP levels were elevated in both study groups [204 pg/mL (IQR:129–355) and 211 pg/mL (IQR:92–327), correspondingly]. Median endothelin-1 levels were high in both groups (44.4 (IQR: 14–100.3) and 42.3 (IQR: 6.2–155.8)]. Direct correlation relationship between NT-pro BNP level a year after TCPC and average pulmonary artery pressure before TCPC was found ( $r=0.54$ ;  $p=0.04$ ). Nitrogen nitrite level exceeded normal values in all patients. Significantly higher median nitrogen nitrate was found in study group 2 [22.52 (IQR: 31.47–28.95) and 27.94 (IQR: 19.84–45.51), correspondingly],  $p=0.04$ . According to the individualized analysis, nitrogen nitrate level corresponded to normal values only in one patient with HF (NYHA II). At the same time, nitrogen nitrite level was elevated in all patients. Conclusions. NT-pro BNP and BNP levels a year after TCPC were elevated in most of the patients with SV (82.8%). The higher pulmonary artery pressure was before TCPC, the higher NT-pro BNP level was a year after the procedure ( $p=0.04$ ).

**Key words:** functional single ventricle, heart failure, endothelial dysfunction, myocardial damage, total cavopulmonary connection.

## Введение

На сегодняшний день получены достоверные данные о том, что примерно у трети всех пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС), включая ВПС с ФЕЖС, имеются признаки СН. По данным литературы, ФЕЖС составляют около 5% всех случаев ВПС [1, 2]. В популяции неоперированных пациентов с ФЕЖС выявлен высокий уровень летальности (50%) по прошествии 14 лет после установки диагноза [3]. Наиболее частой причиной летальных исходов были застойная СН (20%) и аритмии (20%). Выполнение паллиативных операций у данной категории пациентов способствует замедлению прогрессирования СН и только в редких случаях полностью нивелирует ее развитие. Согласно современным данным, главная роль в развитии СН отводится системе предсердного и мозгового натрийуретических пептидов и противостоящим им симпатoadренальной, ренин-ангиотензин-альдостероновой системам. Существует очень мало работ о значении нейрогормональных биомаркеров при ранней диагностике СН у детей, особенно у пациентов с ФЕЖС [4–6].

Цель: оценить биохимические маркеры повреждения миокарда, эндотелиальной дисфункции и СН у детей с ФЕЖС через год после ТКПС и их корреляционные взаимосвязи с показателями гемодинамики до выполнения ТКПС.

## Материал и методы

В данное исследование было включено 29 пациентов в возрасте от 3 до 16 лет с ФЕЖС после ТКПС с экстракардиальным кондуитом через год после выполнения операции. Средний возраст пациентов составил 7,7 лет  $\pm$  3,6 мес. Критериями включения в исследование были: верифицированная анатомия ФЕЖС, наличие результатов зондирования полостей сердца до выполнения операции ТКПС, длительность наблюдения после ТКПС составляла не менее года. Отсутствие хотя бы одного из вышеперечисленных критериев являлось критерием исключения из данного исследования. У всех пациентов, включенных в исследование, был оценен объективный статус, опре-

делен ФК СН согласно Нью-Йоркской классификации, адаптированной на детский возраст (NYHA в модификации Ross) [7], определена толерантность к физической нагрузке с использованием Модифицированного Гарвардского степ-теста. Всем обследуемым проведены: ЭКГ, ХМ ЭКГ, ЭхоКГ, оценены результаты катетеризации полостей сердца с оценкой гемодинамики в легочной артерии до выполнения ТКПС. У всех пациентов были определены биохимические маркеры СН: BNP, NT-proBNP, ANP, БСЖК, эндотелин-1, NO. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от ФК СН. Первая группа (ФК I) представлена 13, 2-я (ФК II) – 16 пациентами. Для определения биохимических маркеров использованы различные тест-системы. Лабораторные методы исследования выполняли на базе клинко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии. Забор крови осуществлялся натошак из локтевой вены в специальную стерильную вакуумную систему “BD Vacutainer®” двух типов: с активатором свертывания диоксидом кремния (для получения сыворотки) и антикоагулянтном ЭДТА (для получения плазмы). Для получения сыворотки кровь инкубировали при комнатной температуре в течение 30–45 мин до образования сгустка и в течение 15 мин центрифугировали при скорости 3000 об./мин при комнатной температуре. Для получения плазмы кровь сразу центрифугировали. Полученную сыворотку и плазму декантировали, аликвотировали и замораживали при  $-40$  °C до определения изучаемых показателей. Определение концентрации BNP–32 выполнено методом твердофазного иммуноферментного анализа [8] с использованием тест-системы “EIA for BNP–32 (human)” (“Peninsula Laboratories, LLS”), определение концентрации NT-proBNP осуществлено методом твердофазного иммуноферментного анализа (“Biomedica”). Концентрация ANP определена методом конкурентного иммуноферментного анализа в микропланшетном формате с использованием моноклональных антител, иммобилизованных в лунках микропланшета для захвата ANP (тест-система “RayBio® ANP Enzyme” (“RayBiotech, Inc”). БСЖК исследован с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора Human H-FABP ELISA (“Hycult® biotech”).

Определение концентрации эндотелина-1 выполнено методом неконкурентного иммуноферментного анализа с использованием наборов Endothelin (1–21) (“Biomedica”). Определение концентрации стабильных метаболитов оксида азота (NO) – нитрат- и нитрит-ионов ( $\text{NO}_3^-$  и  $\text{NO}_2^-$ ) в плазме крови осуществлялось с помощью наборов фирмы-производителя “R&D System”. Содержание стабильных метаболитов NO определяли по методу Грисса с колориметрическим обнаружением. Анализ определения общего содержания суммарных метаболитов NO осуществляли на основе ферментативного превращения нитратов в нитриты с помощью нитратредуктазы [9]. Концентрацию нитрит-ионов определяли как после, так и до восстановления, что дало возможность анализировать содержание суммарных метаболитов NO, нитритов ( $\text{NO}_2^-$ ) и нитратов ( $\text{NO}_3^-$ ) [10]. Результаты измерения выражали в мкмоль/л. Измерение оптических плотностей, построение калибровочных графиков, оценку и учет результатов количественного содержания всех определяемых показателей проводили с помощью микропланшетного ридера *Infinite F50* и программного обеспечения *Magellan Tracker*.

Данное исследование было освобождено от оценки этическим комитетом НИИ кардиологии, так как оно 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 пределах: BNP – 45 пг/мл, NT-proBNP – мальчики – 62 пг/мл, девочки – 83 пг/мл, ANP – 20–77 пг/мл, БСЖК – 5–20 нг/мл, эндотелин-1 – 16,9 пг/мл,  $\text{NO}_2^-$  – 1,2 мкмоль/л (IQR: 0,9–1,4),  $\text{NO}_3^-$  – 12,3 мкмоль/л (IQR: 11,7–21,8). Математические расчеты проводили с помощью пакета программ MYSTAT 12 Version (SYSTAT Software, Inc, 2007). Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Вычисляли среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (SD). Описание количественных признаков, распределение которых не соответствовало нормальному закону, было представлено в виде Me (QRI 10–90%), где Me – медианное значение показателя, а (QRI 10–90%) – интерквартильный разброс. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах. Для оценки достоверности различий зависимых выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона, для независимых выборок – критерий Манна–Уитни. Для выявления наиболее значимых показателей, по которым наблюдались межгрупповые различия, проводили пошаговый дискриминантный анализ. Достоверность результата оценивалась при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Уровень нитрита азота у всех пациентов превышал нормальные значения. Показатели медианы  $\text{NO}_2^-$  были повышены в обеих группах. В 1-й они составили 13,05

(IQR: 8,20–16,42), а во 2-й – 14,82 (IQR: 11,39–24,36), достоверных различий между группами получено не было. Аналогично анализу показателей медиан  $\text{NO}_3^-$  в анализируемых группах, медианы  $\text{NO}_3^-$  были повышены. Однако были получены достоверно более высокие показатели анализируемой медианы во 2-й группе наблюдения [22,52 (IQR: 31,47–28,95) и 27,94 (IQR: 19,84–45,51) соответственно],  $p=0,04$ . При индивидуальном анализе уровень нитрата азота соответствовал нормальным значениям лишь у одного пациента, с ФК II, при этом уровень нитрита азота был повышен у всех пациентов. Полученные нами данные могут интерпретироваться двояко: с одной стороны, можно говорить о наличии компенсаторных механизмов у пациентов с ФЕЖС, которые выполняют защитную функцию, вызывая генерализованную вазодилатацию и замедляя развитие легочной гипертензии, а с другой, – рассматривать повышение стабильных метаболитов оксида азота как повреждающий фактор – результат прогрессирующего воспаления [11]. Повышенный уровень эндотелина-1 при индивидуальном анализе был повышен у 65,5% пациентов (19 человек), в то время как медиана уровня превышала нормативные значения в обеих группах [44,4 (IQR: 14–100,3) и 42,3 (IQR: 6,2–155,8)]. В свою очередь эти данные могут указывать на длительную гипоксию и являться ранними маркерами риска развития легочной гипертензии с низким давлением в отдаленном послеоперационном периоде. Таким образом, повышенный уровень обоих маркеров способствует затруднению в диагностике этого грозного осложнения и формирует определенную группу риска, которая требует более пристального наблюдения. Уровень БСЖК у пациентов с ФК I и ФК II достоверно не отличался [0,71 (IQR: 0,28–2,26) и 0,65 (IQR: 0,30–2,12) соответственно],  $p=0,96$ . При индивидуальном анализе повышенные цифры БСЖК были выявлены у трех пациентов, из которых у двух имелись признаки СН ФК II, и у одного – СН ФК I. Медиана БСЖК не превышала нормальных значений в обеих группах. Повышение уровня ANP выявлено только у одного пациента с ФК II. Уровень BNP, превышающий норму, был выявлен у 27 детей (93,1%) через год после операции Фонтена. Показатели медианы BNP были повышены в 1 и 2-й группах наблюдения – 204 пг/мл (IQR: 129–355) и 211 пг/мл (IQR: 92–327) соответственно. Различий между группами получено не было. Следует отметить, что у двух пациентов продолжала функционировать фенестрация, которую не смогли закрыть через 6 мес. после ТКПС в связи с высоким давлением в ЛА. Многие авторы для определения ранних признаков СН советуют применять показатель NT-proBNP как более чувствительный маркер. При индивидуальном анализе повышенные цифры NT-proBNP были обнаружены у 24 детей (82,8%), из которых у 4 пациентов отсутствовали клинические признаки СН (ФК I), а у 16 были выявлены признаки СН (ФК II). Значения медианы NT-proBNP превышали пороговые значения во 2-й группе наблюдения, хотя достоверных различий с показателями 1-й группы получено не было [77,3 пг/мл (IQR: 43,5–762,5) и 123,9 пг/мл (IQR: 52,9–370,5) соответственно],  $p=0,37$ . Ряд авторов предлагают ориентироваться на показатель NT-proBNP, равный 300 пг/мл, после третьего этапа гемодинамической коррекции (ТКПС). Доказано, что эта цифра прогрессивно

уменьшалась от первого к третьему этапу. Ориентируясь на эти показатели, мы отметили, что среди наших пациентов через год после ТКПС только у двух детей значения NT-proBNP превышали 300 пг/мл. Была получена положительная взаимосвязь между показателями NT-proBNP и давлением в ЛА до выполнения ТКПС ( $p=0,04$ ).

## Дискуссия

По данным мировой литературы, ANP является менее стабильным маркером в плазме крови и по сравнению с BNP и NT-proBNP является непрямым маркером СН [12], что снижает достоверность диагностических данных [13]. В проведенном исследовании уровень медианы ANP у детей с ФЕЖС был в пределах нормальных значений независимо от ФК [8,84 (IQR: 0,20–37,75) и 9,83 (IQR: 8,71–28,88)],  $p=0,15$ , что согласуется с данными литературы [12]. В литературе существуют различные данные в отношении концентрации BNP у пациентов с ФЕЖС после гемодинамической коррекции. Так, в ходе проведенного исследования А.М. Koch с соавт. обнаружили, что у пациентов после операции Фонтена уровень BNP широко варьировал в пределах 5–290 пг/мл, медиана которого составила 13 пг/мл. У 81% обследованных уровень BNP находился в пределах нормальных значений [14]. Полученные данные не зависели от пола, возраста, морфологии единственного желудочка, характера течения послеоперационного периода, насыщения крови кислородом. Авторы выявили, что концентрация BNP была нормальной у большинства асимптомных пациентов после операции Фонтена в течение 15 лет наблюдения [14]. Н. Wahlander с соавт. [15] показали, что у пациентов с ФЕЖС уровень BNP повышается после первоначальных паллиативных операций, которые выполняются в периоде новорожденности, и уменьшается в ответ на снижение объемной перегрузки после выполнения двунаправленного cavoпульмонального анастомоза (ДКПА) [15]. Ряд авторов отмечают, что уровень BNP повышается только при наличии дисфункции системного желудочка у пациентов с ФЕЖС с гемодинамикой ДКПА и Фонтена [16, 17]. А.М. Atz и соавт. [18] констатируют, что, несмотря на гемодинамические особенности при ФЕЖС, уровень BNP у большинства пациентов после операции Фонтена находился в пределах нормальных значений. В связи с этим авторы считают, что относительно здоровым пациентам после операции Фонтена не стоит рутинно измерять уровень BNP. Напротив, в одном из последних исследований, посвященных изучению развития и возможностей диагностики СН у пациентов с ФЕЖС, А. Lowenthal с соавт. предлагают использовать отрезную точку концентрации BNP – 45 пг/мл у пациентов с ФЕЖС, независимо от стадии хирургической коррекции как для диагностики острых состояний, так и в качестве мониторинга течения данного заболевания на амбулаторном этапе [19]. Для выявления наиболее ранних признаков СН многие авторы рекомендуют использовать показатель NT-proBNP, который является более чувствительным маркером для определения СН и имеет больший период полувыведения в сравнении с BNP [19, 20]. Концентрация NT-proBNP у пациентов с ФЕЖС имеет тенденцию к снижению в зависимости от этапа гемодинамической коррекции. А. Lowenthal с соавт.

[19] на этапе выполнения паллиативных операций предлагают использовать в качестве отправной точки нормальных значений концентрации NT-proBNP 1900 пг/мл, на этапе выполнения ДКПА – 1100 пг/мл, на этапе операции Фонтена – 300 пг/л. Следует отметить, что на всех этапах данный метод диагностики СН обладает высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (более 70%) [19]. Была получена положительная корреляционная взаимосвязь между давлением в ЛА до выполнения ТКПС и показателями NT-proBNP ( $p=0,04$ ), что подтверждает то, что одной из причин возникновения СН у пациентов с ФЕЖС является нарушение гемодинамики малого круга кровообращения. В литературе мы не нашли данных о взаимосвязи повышенного уровня метаболитов азота и прогрессирования СН у пациентов с ФЕЖС. Показатели медианы  $NO_2^-$  были повышены в обеих группах наблюдения. В 1-й они составили 13,05 (IQR: 8,20–16,42), а во 2-й – 14,82 (IQR: 11,39–24,36), достоверных различий между группами получено не было. При индивидуальном анализе уровень нитрата азота соответствовал нормальным значениям лишь у одного пациента, при этом медианы  $NO_3^-$  в 1 и 2-й группах превышали норму 22,52 (IQR: 31,47–28,95) и 27,94 (IQR: 19,84–45,51) соответственно,  $p=0,04$ . Полученные результаты могут интерпретироваться двояко: с одной стороны, можно говорить о наличии компенсаторных механизмов у пациентов с ФЕЖС, которые выполняют защитную функцию, вызывая генерализованную вазодилатацию и замедляя развитие легочной гипертензии, а с другой, – рассматривать повышение стабильных метаболитов оксида азота как повреждающий фактор – результат прогрессирующего воспаления [11]. Данные исследования следует продолжать для понимания механизмов развития легочной гипертензии в данной группе пациентов. По данным литературы, эндотелин-1 не накапливается в эндотелиальных клетках, а быстро образуется под воздействием таких факторов, как ишемия, острый стресс, гипоксия [21]. Последний фактор наиболее актуален для пациентов с ФЕЖС, учитывая, что они длительное время находятся в состоянии гипоксии. Несмотря на то, что в результате паллиативных хирургических вмешательств сатурация у данной категории детей превышает 90%, последствия длительной гипоксии сохраняются длительное время. Так, в нашем исследовании уровень эндотелина-1 был повышен у 65,5% пациентов, что может являться как признаком эндотелиальной дисфункции, так и маркером риска развития легочной гипертензии с низким давлением в отдаленном послеоперационном периоде. В настоящее время нет данных о влиянии повышенного уровня эндотелина-1 на прогрессирование СН у детей после ТКПС, однако рядом исследований показано, что длительное повышение уровня эндотелина-1 при инфаркте миокарда (у взрослых пациентов) выступает в качестве неблагоприятного прогностического фактора в плане развития осложнений и прогрессирования СН [22]. Хорошо известна роль БСЖК в качестве раннего маркера повреждения при инфаркте миокарда [23, 24], оценки распространенности некроза и эффективности тромболитической терапии [25]. Однако недавно выяснено, что повышение уровня миокардиальной фракции БСЖК может иметь иное диагностическое значение. Предполагается, что оно может служить

маркером не только некроза, но и ишемии миокарда [26, 27]. Таким образом, БСЖК претендует на роль высокочувствительного маркера, дающего оперативную информацию о состоянии миокарда в процессе искусственного кровообращения. При отсутствии патологических процессов в организме БСЖК в плазме не определяется. В крови здоровых людей уровень белка не должен превышать 5 мг/л [26, 28, 29]. Интересным представляется подход ряда исследователей, при котором умеренный подъем уровня БСЖК (6–20 мг/л) трактуется как проявление ишемии [27]. По другим источникам, у детей с ФЕЖС уровень БСЖК в норме может быть в пределах 5–20 нг/мл ( $6,2 \pm 1,70$ ) [30]. У наших пациентов уровень БСЖК через год после выполнения ТКПС не превышал пороговых значений, что указывает на отсутствие признаков ишемии миокарда через год после оперативного вмешательства с использованием искусственного кровообращения.

## Выводы

У большинства пациентов уровень метаболитов азота превышал пороговые значения, которые могут интерпретироваться двояко: с одной стороны, можно говорить о наличии компенсаторных механизмов у пациентов с ФЕЖС, которые выполняют защитную функцию, вызывая генерализованную вазодилатацию и замедляя развитие легочной гипертензии, а с другой, – рассматривать повышение стабильных метаболитов оксида азота как повреждающий фактор – результат прогрессирующего воспаления. Медиана БСЖК не превышала нормальных значений в обеих группах. При индивидуальном анализе повышенные цифры БСЖК были выявлены у трех пациентов, из которых у двух имелись признаки СН ФК II, и у одного – СН ФК I. Уровень эндотелина-1 был повышен у 65,5% пациентов (19 человек), что может быть обусловлено длительной гипоксией и может являться ранним маркером риска развития легочной гипертензии с низким давлением в отдаленном послеоперационном периоде. Повышение уровня ANP выявлено только у одного пациента с ФК II, что подтверждает литературные данные о низкой чувствительности данного маркера. У большинства пациентов с ФЕЖС (82,8%) через год после ТКПС уровень BNP и NT-proBNP в крови превышал пороговые значения. Чем выше уровень давления в ЛА до проведения операции ТКПС, тем выше уровень NT-proBNP через год после ее проведения ( $r=0,54$ ;  $p=0,04$ ).

## Литература

- Patrick W. Prevalence, clinical presentation and natural history of patients with single ventricle // *Prog. Pediatr. Cardiol.* – 2002. – Vol. 16. – P. 31–38.
- Mavroudis C., Backer C.L. *Pediatric cardiac surgery.* – 3<sup>rd</sup> ed. – Mosby, 2003. – 875 p.
- Moodie D.S., Ritter D.G., Tajik A.J. et al. Long-term follow-up in the unoperated univentricular heart // *Am. J. Cardiol.* – Vol. 53(8). – P. 1124–1128.
- Koch A., Zin S., Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27(7). – P. 861–866.
- Kantor P.F., Rusconi P. Biomarkers in pediatric heart failure: their role in diagnosis and evaluating disease progression // *Progress*

- in *Pediatric Cardiology.* – 2011. – Vol. 31. – P. 53–57.
- Pincott E.S., Burch M. New biomarkers in heart failure // *Progress in Pediatric Cardiology.* – 2011. – Vol. 31. – P. 49–52.
- Hsu D.T., Pearson G.D. Heart failure in children. Part I: History, etiology, and pathophysiology // *Circulation: Heart Failure.* – 2009. – Vol. 5. – P. 490–498.
- Potter L.R., Yoder A.R., Flora D.R. et al. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 191. – P. 341–366.
- Tsikakos D., Vujmer A., Mitschke A., Araujo P. Accurate measurement of nitrate, nitrite, and S-nitrosothiols in biological samples by mass spectrometry // *Free Radic. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 65. – P. 301–304.
- Tsikakos D. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological fluids // *Free Radic. Res.* – 2005. – Vol. 39. – No. 8. – P. 797–815.
- Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека // *Лаб. медицина.* – 2005. – № 7. – С. 19–24.
- Van den Berg M.P., Tjeerdsma G., Jan de Kam P. et al. Longstanding atrial fibrillation causes depletion of atrial natriuretic peptide in patients with advanced congestive heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* – 2002. – Vol. 4(3). – P. 255–262.
- Gobinet-Georges A., Valli N., Filliatre H. et al. Stability of brain natriuretic peptide (BNP) in human whole blood and plasma // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2000. – Vol. 38(6). – P. 519–523.
- Koch A.M., Zink S., Singer H., Dittrich S. B-type natriuretic peptide levels in patients with functionally univentricular hearts after total cavopulmonary connection // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 1. – P. 60–62.
- Wehlander H., Westerlind A., Lindstedt G. et al. Increased levels of brain and atrial natriuretic peptides after the first palliative operation, but not after a bidirectional Glenn anastomosis, in children with functionally univentricular hearts // *Cardiol. Young.* – 2003. – Vol. 3. – P. 268–274.
- Law Y.M., Etedgui J., Beerman L. et al. Comparison of plasma B-type natriuretic peptide levels in single ventricle patients with systemic ventricle heart failure versus isolated cavopulmonary failure // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98(4). – P. 520–524.
- Anderson P.A., Sleeper L.A., Mahony L. et al. Contemporary outcomes after the Fontan procedure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52(2). – P. 85–98.
- Atz A.M., Zak V., Breitbart R.E. et al. Factors associated with serum brain natriuretic peptide levels after the Fontan procedure // *Congenit. Heart Dis.* – 2011. – Vol. 6(4). – P. 313–321.
- Lowenthal A., Camacho B.V., Lowenthal S. et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide and N-terminal Pro-B-type natriuretic peptides as biomarkers for heart failure in young children with single ventricle congenital heart disease // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109(6). – P. 866–872.
- Mair J., Gerda F., Renate H. et al. Head-to-head comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in daily clinical practice // *Int. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 124(2). – P. 244–246.
- Willey K.E., Davenport A.P. Nitric oxide-medulation of the endothelin-1 signaling pathway in the human cardiovascular system // *Br. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 132(1). – P. 213–220.
- Katayama T., Yano K., Nakashima H. et al. Clinical significance of acute-phase endothelin-1 in acute myocardial infarction patients treated with direct coronary angioplasty // *Circ.* – 2005. – Vol. 69(6). – P. 654–658.
- Рябов В.В., Суслова Т.Е., Марков В.А. Определение белка, связывающего жирные кислоты, в диагностике острого инфаркта миокарда // *Бюл. СО РАМН.* – 2005. – № 3 – С. 26–29.
- Hermens W.T. Mechanisms of protein release from injured heart muscle // *Dev. Cardiovasc. Med.* – 1998. – Vol. 205. – P. 85–98.

25. Wodzig K.W., Kragten J.A., Modrzejewski W. et al. Thrombolytic therapy does not change the release ratios of enzymatic and nonenzymatic myocardial marker proteins // Clin. Chim. Acta. – 1998. – Vol. 272(2). – P. 209–223.
26. Hassan M.E. Azzazy, Christenson Maurice M.A.L. Unbound Free Fatty Acids and Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein: Diagnostic Assays and Clinical Applications // Clin. Chem. – 2006. – Vol. 52(1). – P. 19–29.
27. Tambara K., Fujita M., Miyamoto S. et al. Pericardial fluid level of heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) is an indicator of severe myocardial ischemia // Int. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93(2–3). – P. 281–284.
28. Эрлих А.Д., Катруха А.Г., Трифонов И.Р. и др. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ. Прогностическое значение определения сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты. Результат 12-месячного наблюдения // Кардиология. – 2005. – № 5. – С. 13–21.
29. Glatz J.F., Kleine A.H., Van Nieuwenhoven F.A. et al. Fatty-acid-binding protein as a plasma marker for the estimation of myocardial infarct size in humans // Br. Heart J. – 1994. – Vol. 71(2). – P. 135–140.
30. Sun Yu-Ping, Wang Wen-Di, Ma Shao-Chun et al. Changes of heart type fatty acid-binding protein in children with chronic heart failure and its significance // Chin. J. Contemp. Pediatr. – 2013. – Vol. 15(2). – P. 99–101.

Поступила 16.02.2016

#### Сведения об авторах

**Тупикина Анна Альбертовна**, очный аспирант отделения детской кардиологии НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: taa@cardio-tomsk.ru.

**Плотникова Ирина Владимировна**, докт. мед. наук,

руководитель отделения детской кардиологии НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: ivp@cardio-tomsk.ru.

**Ковалев Игорь Александрович**, докт. мед. наук, профессор, заместитель главного врача Обособленного структурного подразделения Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования “Российский национальный исследовательский медицинский Университет им. Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации “Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева”.

Адрес: 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2.

E-mail: igor.kovalev64@mail.ru.

**Свинцова Лилия Ивановна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения детской кардиологии НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: lis@cardio-tomsk.ru.

**Янулевич Ольга Сергеевна**, канд. мед. наук, врач кардиохирургического отделения № 2 НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: osya@cardio-tomsk.ru.

**Кривощевков Евгений Владимирович**, докт. мед. наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 2 НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: kev@cardio-tomsk.ru.

УДК 616.12-089

## ЭРГОСПИРОМЕТРИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Е.А. Александрова, А.С. Пряхин, С.Л. Андреев, С.Л. Михеев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт кардиологии”, Томск  
E-mail: alex270587@yandex.ru

## CLINICAL ERGOSPIROMETRY IN PATIENTS WITH SURGICAL TREATMENT OF ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

E.A. Aleksandrova, A.S. Pryakhin, S.L. Andreev, S.L. Mikheev

Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Cardiology”, Tomsk

Уровень физической работоспособности является одним из критериев здоровья человека, поэтому его оценка имеет большое диагностическое и прогностическое значение. Наиболее строгим и количественно измеряемым показателем, пригодным для стандартизации проб с физической нагрузкой, является пиковое потребление кислорода при нагрузке, измеряемое при эргоспирометрии. Цель исследования: оценить информативность и безопасность кардиопульмонального нагрузочного теста у пациентов с ишемической кардиомиопатией. Исследова-