

Е.Н. Архипова, И.В. Сильнова, Е.Н. Басаргина, И.В. Дворяковский, А.Б. Сугак, Н.А. Маянский, М.К. Умарова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

Роль N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в диагностике некомпактного миокарда у детей

Контактная информация:

Архипова Елена Николаевна, аспирант кардиологического отделения ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-04-90

Статья поступила: 14.05.2012 г., принята к печати: 20.08.2012 г.

Некомпактный миокард является редкой врожденной кардиомиопатией. В настоящее время диагностика данной патологии затруднена в связи с отсутствием единых критериев, что приводит к частой гипердиагностике. Натрийуретического гормона N-концевой полипептид (NT-proBNP) является маркером хронической сердечной недостаточности у детей. В статье представлены собственные результаты изучения роли NT-proBNP в диагностике некомпактного миокарда. Выявлено, что содержание NT-proBNP в сыворотке крови детей с некомпактным миокардом выше, чем у детей с хронической сердечной недостаточностью без данной патологии ($p < 0,01$). Полученные результаты могут быть полезны врачу в клинической практике.

Ключевые слова: некомпактный миокард, NT-proBNP, сердечная недостаточность, диагностика, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 65–69)

ВВЕДЕНИЕ

Некомпактный миокард относится к редким врожденным кардиомиопатиям (по данным Всемирной организации здравоохранения), возникает вследствие прекращения нормального развития миокарда на этапе эмбриогенеза. На ранних сроках гестации (3–5-я нед) миокард представляет собой губчатую сеть извитых миокардиальных волокон, формирующих трабекулы с глубокими межтрабекулярными карманами [1]. На данном этапе в сердце еще не сформировано коронарное кровообращение, и трабекулярное строение миокарда наилучшим образом обеспечивает питание тканей кровью из полостей желудочков и предсердий [2, 3]. У низших позвоночных губчатый миокард сохраняется на протяжении всей жизни, тогда как у человеческого эмбриона, начиная с 5-й нед гестации, парал-

лельно с развитием коронарного кровообращения под воздействием генетических сигналов (тафаззин, эмерин, α -дистробревин) миокард уплотняется, а лакуны превращаются в капилляры [4, 5]. Прекращение нормального эмбриогенеза приводит к рождению ребенка с некомпактным (губчатым) миокардом. В некомпактном миокарде в отличие от нормальной трехслойной структуры волокна расположены хаотично, что приводит к нарушению механизмов сокращения. Недоразвитие сети капилляров в совокупности с нарушением перфузии в области некомпактного миокарда способствует хронической ишемизации кардиомиоцитов [6, 7] и развитию кардиофиброза [8–10]. Хроническая гипоксия, кардиофиброз усугубляют систолическую дисфункцию, приводя в конечном итоге к увеличению остаточного объема, ремоделированию сердца и развитию сер-

E.N. Arkhipova, I.V. Sil'nova, E.N. Basargina, I.V. Dvoryakovskii, A.B. Sugak, N.A. Mayanskii, M.K. Umarova

Scientific Center of Children's Health of RAMS, Moscow, Russian Federation

N-terminal pro-brain natriuretic peptide in diagnostics of non-compacted myocardium in children

Non-compacted myocardium is a rare congenital cardiomyopathy. Due to the lack of uniform criteria, diagnostics of this condition is complicated presently, which results in over-diagnosing. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) is a marker of chronic cardiac insufficiency (CCI) in children. The results of the study of NT-proBNP in non-compacted myocardium diagnostics are represented in this article. It was established, that serum NT-proBNP levels were higher in children with non-compacted myocardium than in children with CCI and without this disorder ($p < 0,01$). The received data can be useful in clinical practice.

Key words: non-compacted myocardium, NT-proBNP, cardiac insufficiency, diagnostics, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (5): 65–69)

дечной недостаточности (СН) в последующем [11, 12]. Патогенез формирования СН у детей с некомпактным миокардом подчинен общим законам патофизиологии. Он включает в себя систему компенсаторных механизмов, направленных на поддержание минутного объема крови в условиях сниженного кровотока в органах и тканях. Сердечная недостаточность является результатом негативного влияния на органы-мишени длительной нейрогуморальной гиперактивации на циркуляционном и, что более важно, тканевом уровне [13–16]. С точки зрения современной теории, основную роль в активизации компенсаторных механизмов (тахикардия, механизм Франка–Старлинга, констрикция периферических сосудов) играет гиперактивация локальных или тканевых нейрогуморальных механизмов — симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, а также повышение продукции вазопрессина. Им противостоят вазодилатирующие простаноиды, оксид азота, брадикинин и система натрийуретических пептидов (НУП), оказывающих антагонистическое действие в отношении ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и вазопрессина посредством диуретического, натрийуретического и вазодилатирующего эффектов [17]. Кроме того, в недавних исследованиях показано, что НУП могут действовать как паракринные факторы, обеспечивая антигипертрофический и антифибротический эффекты на миокард и сосудистую стенку [18]. Таким образом, НУП обеспечивают кардио-, васкуло- и ренопротекцию. Также доказана их ключевая роль в органогенезе сердца и регуляции кровяного давления в фетальном периоде [19]. В норме наиболее высокий уровень НУП наблюдается в перинатальном периоде. Переход к внеутробным условиям жизни сопровождается усилением кровообращения в легких в связи с уменьшением сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения и увеличением системной циркуляции. Это ведет к увеличению нагрузки на сердце объемом и давлением, что является сигналом для выработки НУП, действие которых нацелено на компенсацию избыточной нагрузки на желудочки за счет снижения преднагрузки. Становление функционирования почек, снижение сосудистого сопротивления в большом и малом кругах кровообращения, уменьшение давления в легочной артерии отражаются в снижении уровня НУП [20]. Уровень НУП плазмы наиболее высок в первые дни жизни ребенка, в дальнейшем, на протяжении следующих дней и недель, прогрессивно снижается, достигая стабильного уровня в возрасте 3 мес. Повышение концентрации НУП в постнатальном периоде, как правило, связывают с развитием СН, а также с такими патологическими состояниями, как гипертрофия миокарда и гипертрофические кардиомиопатии. Особенно заметное повышение уровня НУП регистрируется у детей с дилатационными кардиомиопатиями, причем даже при сопоставимых с другой патологией функциональных параметрах сердечной деятельности [21]. В ряде исследований сообщается о роли N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) как значимого предиктора смерти, госпитализации или включения в лист ожидания для трансплантации сердца у детей с хронической систолической дисфункцией левого желудочка [22–24]. Таким образом, учитывая, что концентрация NT-proBNP связана с эмбриональным кровообращением и повышается при развитии сердечной недостаточности, особый интерес представляет исследование уровня NT-proBNP для оценки тяжести течения заболевания у пациентов с некомпактным (эмбриональным) миокардом.

Цель исследования — установить закономерности изменения содержания NT-proBNP и его диагностическую значимость для оптимизации диагностики и лечения детей с некомпактным миокардом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 87 детей с синдромом хронической сердечной недостаточности (ХСН), находившихся на лечении в кардиологическом отделении Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр здоровья детей» РАМН с марта 2010 г. по апрель 2012 г. Из них 69 детей с дилатационной кардиомиопатией и 18 — с некомпактным миокардом.

Пациентам проведено полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, принятое в детской кардиологии; кроме того, выполнен ретроспективный анализ историй болезни. Клинический осмотр в отделении включал сбор анамнеза и жалоб, физикальное обследование. Недостаточность кровообращения (НК) оценивалась в соответствии с классификацией Российского общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) у детей старшего возраста, классификация сердечной недостаточности — по Н.А. Белоконов (1987) и функциональный класс (ФК) — по Ross у детей младшего возраста.

Концентрацию NT-proBNP определяли в централизованной лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр здоровья детей» РАМН. В качестве исследуемого материала использовалась венозная кровь. Забор крови проводили из периферической вены. В сыворотке крови определяли содержание NT-proBNP с помощью иммунохимического анализа на приборе «miniVidas» (bioMerieux, Франция). До исследования сыворотку замораживали и хранили при -80 °С.

Эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ) проводилось на ультразвуковых аппаратах «Sequoia-512» (Acuson, США), «ProSound SSD-5500 SV» (Aloka, Япония), «Sonos-5500» (Philips, США), «Aplio XG» (Toshiba, Япония), а также секторными датчиками, работающими в диапазоне частот 3,0–6,5 МГц. Эхо-КГ выполняли по стандартным методикам в соответствии с отечественными и зарубежными руководствами и рекомендациями. На момент обследования учитывался возраст, пол, рост и вес ребенка. На основании роста и веса рассчитывались площадь поверхности тела (ППТ, м²) по формуле Du Bois:

$$\text{ППТ} = \text{M}^{0,425} \times \text{P}^{0,725} \times 71,84 \times 10^{-4},$$

где М — масса тела (кг), Р — рост (см), и индекс массы тела по рекомендациям ВОЗ (1995):

$$\text{ИМТ} = \text{M}/\text{P}^2,$$

где М — масса тела (кг), Р — рост (см).

Диагноз некомпактного миокарда устанавливался на основании определения отношения общей толщины трабекулярного слоя к толщине компактного слоя, ультразвуковых критериев, предложенных R. Jenni et al. [7] и Stolberger et al. [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

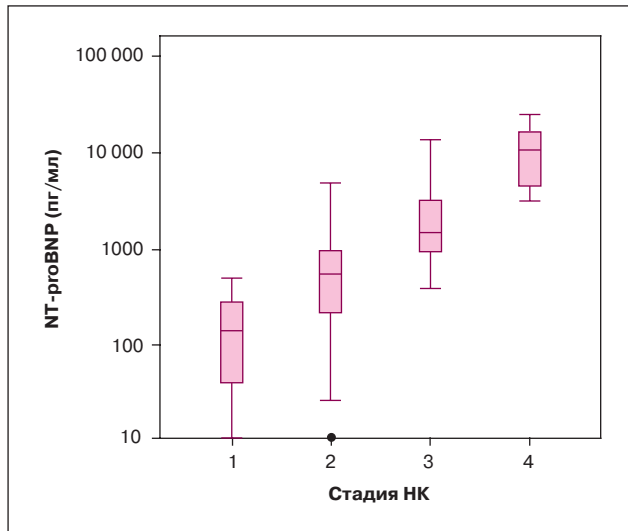
У всех больных на момент включения в группу имел место синдром хронической сердечной недостаточности (табл.). В группе детей с некомпактным миокардом чаще выявлялась НК IIБ (III ФК) ($p < 0,05$), в других стадиях достоверных различий не выявлено в связи с малочисленностью групп (см. табл.).

Таблица. Стадии недостаточности кровообращения (НК) у детей с некомпактным миокардом и дилатационной кардиомиопатией

Параметры	НК I ст. (I ФК)	НК IIA ст. (II ФК)	НК IIB ст. (III ФК)	НК III ст. (IV ФК)
Некомпактный миокард (n = 18)	–	3 (17%)	12 (66%)*	3 (17%)
Дилатационная кардиомиопатия (n = 69)	21 (30%)	20 (29%)	15 (22%)	13 (19%)
Всего	21	23	27	16

Примечание. * — коэффициент достоверности различий между детьми с некомпактным миокардом и детьми с дилатационной кардиомиопатией ($p < 0,05$); ФК — функциональный класс.

Рис. 1. Содержание NT-proBNP у детей с различной стадией недостаточности кровообращения (НК)

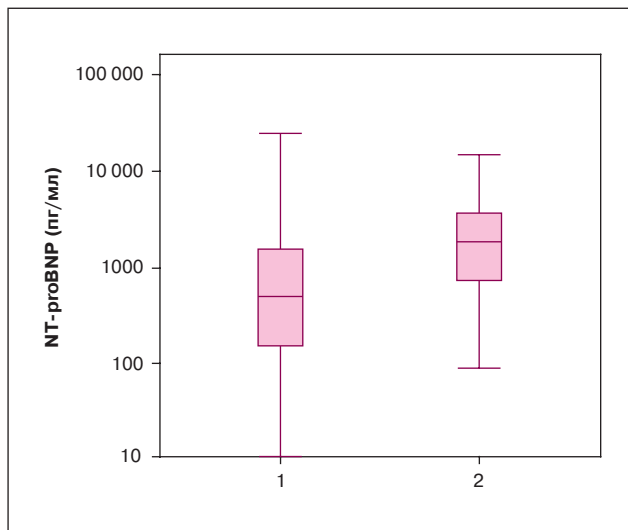


Примечание. 1 — I ст. НК (I ФК); 2 — IIA ст. НК (II ФК); 3 — IIB ст. НК (III ФК); 4 — III ст. НК (IV ФК).

В связи с малочисленностью группы пациентов с некомпактным миокардом объединили по стадиям недостаточности кровообращения. Столбцы на диаграмме показывают межквартильный интервал (25; 75-й перцентили, т.е. центральные 50% выборки) и содержат медиану (линия внутри столбцов); верхние и нижние «усы» охватывают диапазон значений от +1,5 до -1,5 межквартильных интервалов. Ось Y имеет логарифмическую шкалу.

• — статистически значимые выбросы (значения, в 1,5–3 раза превышающие межквартильный интервал).

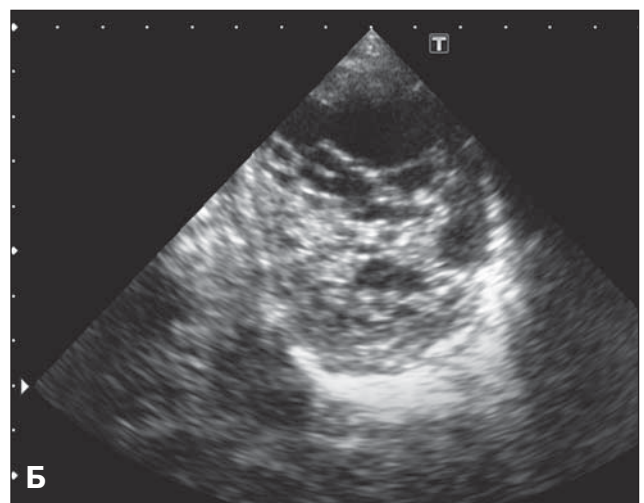
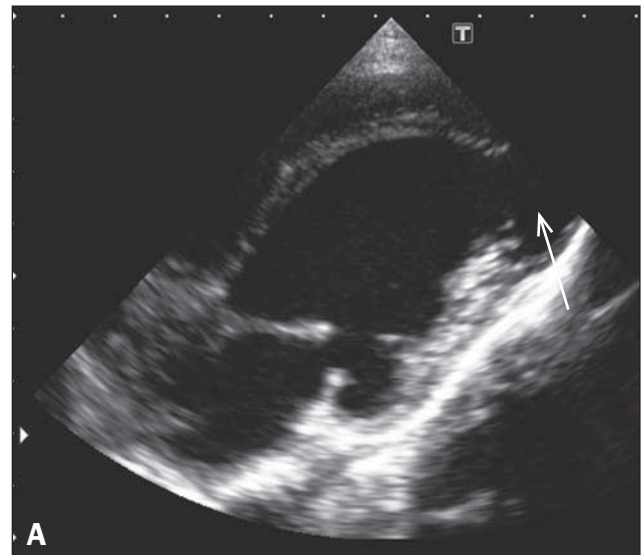
Рис. 2. Содержание NT-proBNP в сыворотке крови у детей



Примечание. 1 — пациенты без некомпактного миокарда; 2 — пациенты с диагностированным некомпактным миокардом левого желудочка.

При анализе концентрации NT-proBNP у всех детей с синдромом ХСН было выявлено, что наряду с увеличением стадии НК (ФК) уровень NT-proBNP статистически значимо возрастал ($p < 0,001$). Наиболее высокие значения NT-proBNP регистрировались у больных с НК IIB (III ФК) и III стадией (IV ФК) (рис. 1).

Рис. 3. Эхокардиограмма девочки 2 лет с диагнозом «Неклассифицируемая кардиомиопатия. Некомпактный миокард левого желудочка. Аневризма верхушки левого желудочка». Фракция выброса левого желудочка 42%. НК 2А (III ФК) Концентрация NT-proBNP 25000 пг/мл



Примечание. А — пятикамерная позиция, в области верхушки левого желудочка визуализируется аневризма (стрелка); Б — парастеральная позиция короткой оси. В полости левого желудочка визуализируются множественные трабекулы с глубокими межтрабекулярными лакунами (некомпактный миокард).

Рис. 4. Эхокардиограмма мальчика 6 лет с диагнозом «Дилатационная кардиомиопатия. Недостаточность митрального клапана 3 ст. Фракция выброса 26%. НК III». Летальный исход. Концентрация NT-proBNP 1302 пг/мл

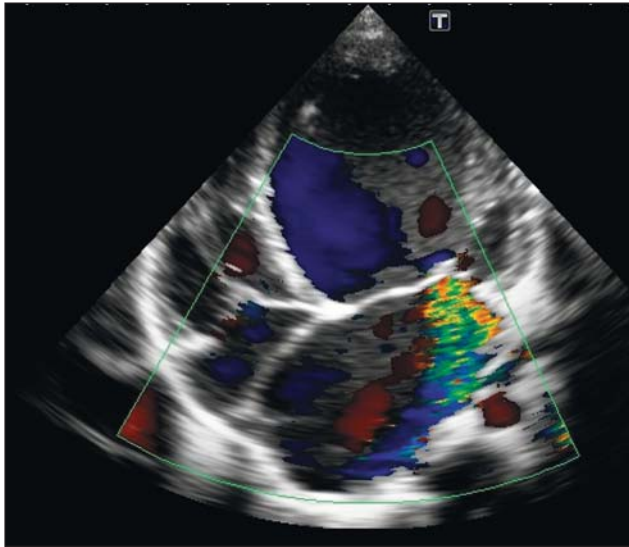
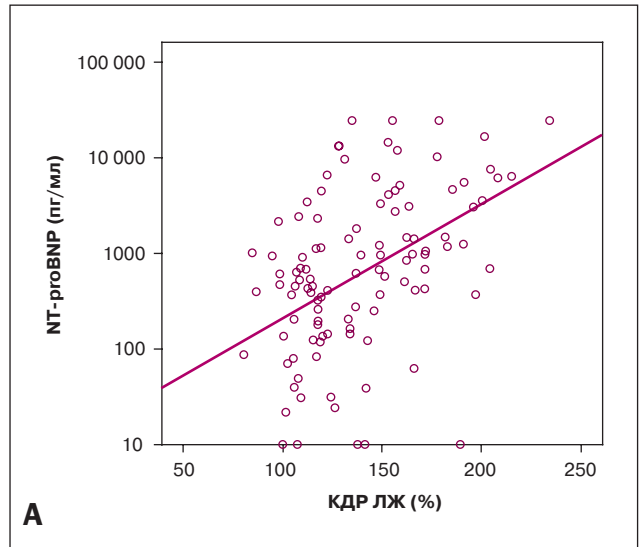
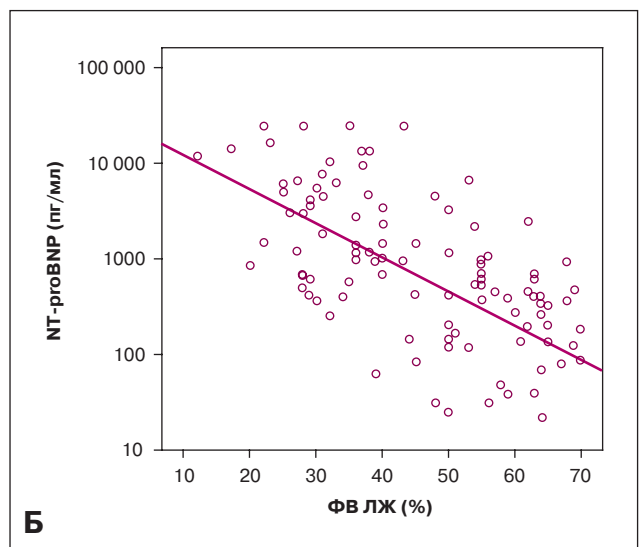


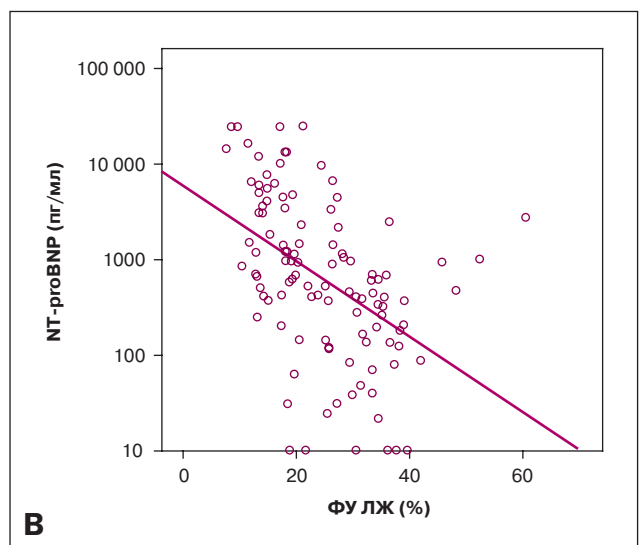
Рис. 5. Диаграмма распределения уровня NT-proBNP в зависимости от конечного диастолического размера (А), фракции выброса (Б), фракции укорочения (В) левого желудочка



А



Б



В

При сравнении содержания NT-proBNP в двух группах было выявлено, что его уровень значительно выше у детей с некомпактным миокардом, чем у детей с ХСН без данной патологии ($p < 0,01$; рис. 2–4).

Учитывая, что большинство исследователей предполагают прямую зависимость между площадью распространения некомпактного миокарда в желудочке, а также глубиной его проникновения со стадией сердечной недостаточности, в нашем исследовании был проведен анализ взаимосвязи между количеством пораженных сегментов, глубиной распространения некомпактного миокарда, эхокардиографическими показателями систолической функции сердца, а также содержанием NT-proBNP в сыворотке крови. Выявлена взаимосвязь концентрации NT-proBNP с показателями Эхо-КГ, отражающими систолическую дисфункцию миокарда и дилатацию левого желудочка (ЛЖ); установлено, что содержание NT-proBNP в сыворотке крови у детей обеих групп прямо коррелировало с конечно-диастолическим размером ЛЖ ($r = 0,388$; $p = 0,001$) (рис. 5 А) и было негативно связано с фракцией выброса (%) ЛЖ ($r = -0,464$; $p = 0,001$) и фракцией укорочения ЛЖ ($r = -0,412$; $p = 0,001$) (рис. 5 Б, В), что отражало тяжесть гемодинамических, структурных и функциональных нарушений миокарда у детей с ХСН.

В исследовании не было получено достоверной корреляции между площадью распространения некомпактного миокарда, величиной отношения некомпактного слоя к компактному, с одной стороны, и фракцией выброса, фракцией укорочения, сердечным, систолическим и диастолическим индексами — с другой. Также не выявлено достоверной корреляции между площадью и глубиной распространения некомпактного миокарда и концентрацией NT-proBNP, что ставит под сомнение популярные классификации тяжести некомпактного миокарда, основывающиеся на показателях площади распространения и глубины проникновения некомпактного миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данном этапе мы можем только предполагать причины более высоких концентраций NT-proBNP у детей с ХСН с некомпактным миокардом по сравнению с детьми с дилатационной кардиомиопатией. Известно, что уси-

Примечание. Оси Y имеют логарифмическую шкалу.

ление выработки NT-proBNP происходит в ответ на увеличение давления на единицу площади миокарда [19], в то же время у детей с некомпактным миокардом за счет множества межтрабекулярных пространств [24] больше общая площадь внутренней поверхности сердца, таким образом, большее количество кардиомиоцитов будет стимулироваться при повышении внутрисердечного давления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sanchez-Quintana D., Garcia-Martinez V., Climent V., Hurler J.M. Morphological changes in the normal pattern of ventricular myocardium in the developing human heart. *Anat. Rec.* 1995; 243: 483–495.
2. Sedmera D., Pexieder T., Vuillemin M. et al. Developmental patterning of the myocardium. *Anat. Rec.* 2000; 258: 319–337.
3. Srivastava D., Olson E.N. A genetic blueprint for cardiac development. *Nature.* 2000; 407: 221–226.
4. Nugent A.W., Daubeney P.E., Chondros P. et al. National Australian childhood cardiomyopathy study: the epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1639–1646.
5. Sasse-Klaassen S., Gerull B., Oechslin E. et al. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in the adult is an autosomal dominant disorder in the majority of patients. *Am J Med Genet.* 2003; 119A: 162–167.
6. Junga G., Kneifel S., Von Smekal A. et al. Myocardial ischaemia in children with isolated ventricular non-compaction. *Eur Heart J.* 1999; 20 (12): 910–916.
7. Jenni R., Wyss C., Oechslin E., Kaufmann P. Isolated ventricular noncompaction is associated with coronary microcirculatory dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 450–454.
8. Alsaileek A.A., Syed I., Seward J.B., Julsrud P. Myocardial fibrosis of left ventricle: magnetic resonance imaging in noncompaction. *J Magn Reson Imaging.* 2008; 27 (3): 621–624.
9. Finsterer J., Stollberger C., Feichtinger H. Histological appearance of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Cardiology.* 2002; 98: 162–164.
10. Freedom R., Yoo S.-J., Perrin D. et al. The morphological spectrum of ventricular noncompaction. *Cardiol Young.* 2005; 15: 345–364.
11. Ross R. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol.* 1992; 13: 72–75.
12. Toyono M., Kondo C., Nakajima Y. et al. Effects of carvedilol on left ventricular function, mass, and scintigraphic findings in isolated left ventricular non-compaction. *Heart.* 2001; 86: 4–6.
13. Braunwald E. The management of heart failure: the past, the present, and the future. *Circ Heart Fail.* 2008; 1: 58–62.

Тем не менее, несмотря на то, что причины повышения концентрации НУП у детей с некомпактным миокардом до конца не ясны, полученные результаты могут быть полезны врачу в клинической практике. Так, у ребенка с неясной эхокардиографической картиной диагноза некомпактного миокарда будет более вероятен, если концентрация NT-proBNP в сыворотке окажется выше должной при данной стадии ХСН [25].

14. Katz A.M. Heart failure: pathophysiology, molecular biology, and clinical management. *Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.* 2000.
15. Konstam M.A. «Systolic and diastolic dysfunction» in heart failure? Time for a new paradigm. *J Card Fail.* 2003; 9: 1–3.
16. Packer M. How should physician view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol.* 1993; 71: 3–11.
17. Nakao K., Itoh H., Saito Y. et al. The natriuretic peptide family. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1996; 5: 4–11.
18. Levin E.R., Gardner D.G., Samson W.K. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998; 339: 321–328.
19. Johns M.C., Stephenson C. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in neonatal and pediatric patients. *Am J Cardiol.* 2008; 101: 76–81.
20. Davis G.K., Bamforth F., Sarpal A. B-type natriuretic peptide in pediatrics. *Clin Biochem.* 2006; 39: 600–605.
21. Mir T.S., Marohn S., Laer S. et al. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics.* 2002; 110 (6): 76.
22. Bolger A.P., Sharma R., Li W. et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2002; 106: 92–99.
23. Ohuchi H., Ohashi H., Park J. et al. Abnormal postexercise cardio: vascular recovery and its determinants in patients after right ventricular outflow tract reconstruction. *Circulation.* 2002; 106: 2819–2826.
24. Price J.F., Thomas A.K., Grenier M. et al. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation.* 2006; 114: 1063–1069.
25. Архипова Е.Н., Родионова Т.В., Басаргина Е.Н., Маянский Н.А. Закономерности изменения содержания NT-proBNP в крови и их диагностическая значимость у детей с хронической сердечной недостаточностью. *Лабораторная диагностика в педиатрии.* 2012; 4 (3): 11–16.

Информация для педиатров



Благотворительные акции в Научном центре здоровья детей РАМН

6 октября 2012 г. в Научном центре здоровья детей провели тренинг по подготовке к грудному вскармливанию. Во время лекции будущим мамам рассказали о строении молочной

железы, изменениях, происходящих в ней во время беременности и лактации. О подготовке железы и соска к кормлению, лактостазах и лактационных кризах. На образцах были продемонстрированы новинки для сцеживания молока, его хранения, а также удобства при кормлении грудью. Интерес, проявленный беременными к подготовке к грудному вскармливанию, доказывает, что женщины мотивированы на сохранение лактации, а это залог здоровья их будущих малышей.

15 октября 2012 г. в рамках «Международного дня борьбы с раком молочной железы» проведена благотворительная акция Научного центра здоровья детей совместно с компанией «Бионорика» по осмотру женщин. 30 пациенток прошли бесплатное маммографическое и ультразвуковое обследование, у 28 из них выявлены различные патологии, требующие лечения и дальнейшего наблюдения. Только комплексное и регулярное обследование молочных желез поможет выявить патологию на раннем этапе и позволит снизить смертность от рака молочной железы в нашей стране.