

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЗАМАРАЕВА

Диана Валиевна

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ТРОПОНИНА I
У ДЕТЕЙ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

3.1.21 – Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Трунина Инна Игоревна

Москва, 2022 г.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Использование тропонина I как маркера миокардиального повреждения у детей с сердечно-сосудистой патологией (обзор литературы).....	12
1.1 Структура и молекулярно-физиологические особенности тропонина.....	12
1.1.1. Строение и функции тропонина I.....	12
1.1.2. Механизмы высвобождения тропонина I.....	14
1.1.3. Клиренс сердечных тропонинов в крови.....	20
1.1.4. Преимущества тропонина I перед остальными кардиомаркерами.....	22
1.2. Современные лабораторные методы диагностики сердечных тропонинов....	24
1.3. Особенности интерпретации результатов тропонина I у детей.....	26
1.4. Причины повышения тропонина I у детей с различной патологией сердечно-сосудистой системы: новые возможности и перспективы.....	29
1.4.1. Тропонин I у детей при врожденных пороках сердца.....	32
1.4.2. Тропонин I у детей при воспалительных заболеваниях миокарда.....	39
1.4.3. Тропонин I у детей при невоспалительных заболеваниях миокарда.....	42
1.4.4. Тропонин I у детей при нарушениях сердечного ритма.....	45
Глава 2. Материалы и методы.....	49
2.1. Дизайн исследования.....	49
2.2. Характеристика групп пациентов.....	51
2.3. Методы обследования.....	61
2.4. Методы статистической обработки данных.....	69
Глава 3. Результаты исследования.....	71
3.1. Показатели тропонина I у детей группы контроля.....	71
3.2. Анализ показателей тропонина I в зависимости от пола и возраста детей.....	72
3.3. Показатели тропонина I при патологии миокарда у детей.....	73
3.3.1. Показатели тропонина I при миокардитах и кардиомиопатиях.....	73
3.3.2. Показатели тропонина I в зависимости от клинических симптомов поражения миокарда.....	77
3.3.3. Взаимосвязь между показателями тропонина I и результатами	

инструментальных обследований при патологии миокарда.....	78
3.4. Показатели тропонина I при нарушениях ритма сердца у детей.....	84
3.4.1. Показатели тропонина I в зависимости от вида аритмии.....	84
3.4.2. Показатели тропонина I в зависимости от клинических симптомов при нарушениях ритма сердца.....	87
3.4.3. Взаимосвязь между показателями тропонина I и результатами инструментальных обследований при нарушениях ритма сердца.....	88
3.5. Показатели тропонина I при врожденных пороках сердца у детей.....	95
3.5.1. Показатели тропонина I в зависимости от вида гемодинамической нагрузки на миокард при врожденных пороках сердца.....	96
3.5.2. Показатели тропонина I в зависимости от клинических симптомов при врожденных пороках сердца.....	98
3.5.3. Взаимосвязь между показателями тропонина I и результатами инструментальных обследований при врожденных пороках сердца.....	100
3.6. Сравнительный анализ значений тропонина I в зависимости от вида сердечно-сосудистой патологии у детей.....	105
3.7. Прогностическое значение тропонина I при патологии сердца у детей.....	110
3.8. Клинические примеры.....	118
Глава 4. Обсуждение результатов исследования.....	129
4.1. Клиническая значимость и особенности интерпретации показателей тропонина I у детей с патологией миокарда.....	129
4.2. Клиническая значимость и особенности интерпретации показателей тропонина I у детей с нарушениями ритма сердца.....	135
4.3. Клиническая значимость и особенности интерпретации показателей тропонина I у детей с врожденными пороками сердца.....	140
Выводы.....	145
Практические рекомендации.....	147
Список сокращений.....	148
Список литературы.....	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Своевременная диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний у детей является одной из основных задач детского здравоохранения. В качестве современных надежных и доступных инструментов в диагностике кардиальной патологии выделяют маркеры повреждения миокарда – сердечные тропонины (сТn), в частности сердечный тропонин I (сТnI).

У взрослых пациентов повышение сТn обычно связано с ишемической болезнью сердца и используется в диагностике острого инфаркта миокарда (Thygesen, K., 2019). У пациентов старше 20 лет сТnI зарекомендовал себя как информативный маркер сердечно-сосудистого риска в общей популяции (Sigurdardottir F., 2018).

Коронарные события у детей являются казуистическими, поэтому использование сТn не так широко внедрено в повседневную клиническую практику. Известно, что повышение сТn не всегда ассоциировано с острым коронарным синдромом и может наблюдаться при ряде других кардиальных и некардиальных заболеваниях (Neves A., 2016; Chong D., 2018; Clerico A., 2022). Повышение сТn обнаруживают при миокардитах, перикардитах, сердечной недостаточности, тахиаритмиях, сепсисе и ряде других состояний (Domico M., 2016; Butto A., 2018; Chang Y.J., 2019; Simovic A., 2019). Перспективным направлением в кардиологии является использование сТn в качестве прогностического маркера (Kozar E., 2015; Yoldas T., 2019; Kojima T., 2020).

Окончательно не установлено, при какой кардиальной патологии может повышаться уровень сТnI, имеется ли взаимосвязь между показателями сТnI и результатами инструментальных обследований.

Отсутствие практических рекомендаций по использованию сТn у детей с сердечно-сосудистой патологией создает сложности при определении спектра показаний и интерпретации полученных результатов. Таким образом, изучение

диагностической значимости сTnI у детей при различной кардиальной патологии является важной задачей для оптимизации подходов дифференциальной диагностики повреждения миокарда и выбора стратегии дальнейшего наблюдения и лечения.

Степень разработанности темы

В последнее десятилетие отечественные и зарубежные исследователи активно занимаются изучением роли сTnI при различных заболеваниях в педиатрии и детской кардиологии.

Большинство работ посвящено определению сTn в периоде новорожденности (EL-Khuffash A.F., 2008; Trevisanuto D., 2009), в том числе среди отечественных публикаций (Шибает А.Н., 2004; Галышева Н.В., 2009; Захарова Л.А., 2010). Установлено, что повышение сTn связано с постгипоксическим поражением миокарда при респираторном дистресс-синдроме, асфиксии, тяжелой патологии центральной нервной системы, сепсисе и других критических состояниях (Neves A., 2016; Domico M., 2016).

У детей с врожденными пороками сердца (ВПС) было доказано значимое повышение сTn выше референсных значений, которое определялось гемодинамической нагрузкой на миокард (Sugimoto M., 2011; Eerola A., 2013; Hafez M.O., 2015; Gaafar M., 2020). Установлено, что периоперационные значения сTnI могут являться предикторами осложненного течения и неблагоприятного исхода у кардиохирургических пациентов с ВПС (Kozar E., 2015; Kojima T., 2020).

О диагностической роли сTnI среди детей с различными кардиомиопатиями (КМП) сообщается менее чем в 10 исследовательских работах (Soongswang J., 2002; Шматкова Ю.В., 2006; Lipshultz S., 2008; Кисленко О.А., 2013; Черных Н.Ю., 2018). При этом были получены противоречивые данные, согласно которым уровни сTn у детей с ВПС и КМП не превышали референсные границы (Шматкова Ю.В., 2006; Кисленко О.А., 2013).

Представлены единичные данные о повышении сТn у детей при тахикардиях, брадикардиях (Мурзина, 2005; Moore J.P., 2016; Chong D., 2018; О.Ю. Yen C.-C., 2021).

Несмотря на возрастающий интерес к использованию кардиальных маркеров в педиатрии, недостаточно данных о клинической значимости сТnI в дооперационном периоде при ВПС, при различных фенотипах кардиомиопатии, при нарушениях ритма, в частности экстрасистолии. Не определена прогностическая роль сТn у детей с кардиальной патологией.

Таким образом, настоящее исследование по изучению диагностической и прогностической ценности сТnI у детей с различным спектром сердечно-сосудистых заболеваний является актуальным для понимания причин его повышения и интерпретации в клинической практике.

Цель исследования

Актуализация диагностической ценности и прогностического значения тропонина I у детей с патологией сердечно-сосудистой системы.

Задачи исследования

1. Оценить степень изменения тропонина I у детей в зависимости от вида поражения миокарда.
2. Установить частоту обнаружения положительного тропонинового теста у детей с различной кардиальной патологией.
3. Изучить наличие взаимосвязи между повышением тропонина I и клиническо-инструментальными данными у детей в зависимости от вида миокардиальной патологии.
4. Определить прогностическое значение уровня тропонина I у детей с патологией сердца.

Научная новизна

Впервые в России проанализирован уровень сТnI у большой когорты детей с патологией миокарда, нарушениями ритма сердца и ВПС. Установлено, что частота и степень повышения сТnI зависели от вида нозологии.

При миокардитах и КМП положительный тропониновый тест выявлялся в 63,7% случаев, при ВПС и аритмиях – в 39,3-40,9% случаев, наиболее высокие значения сТnI отмечались у детей с миокардитом и дилатационной КМП. Впервые показано, что сТnI статистически значимо повышался при экстрасистолии, факторами риска повышения сТnI у детей с нарушениями ритма являлись высокая частота экстрасистолии и продолжительность тахикардии. Продemonстрировано, что у детей с ВПС любой вид гемодинамической нагрузки приводил к значимому повышению сТnI, причем наиболее высокие показатели сТnI наблюдались при пороках с преобладанием постнагрузки на миокард.

У детей с патологией миокарда и ВПС выявлена взаимосвязь между степенью повышения сТnI и стадиями недостаточности кровообращения (НК). Показано, что при наличии ST-T-изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), особенно при паттерне субэндокардиальной ишемии, уровень сТnI был статистически значимо выше.

Впервые получены новые данные о прогностической роли сТn. Установлено, что уровни сТnI были статистически значимо выше у детей с патологией миокарда, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии и детей, нуждающихся в хирургической коррекции ВПС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказано, что у детей с КМП, ВПС и нарушениями ритма сердца может отмечаться статистически значимое повышение сТnI в отсутствии повреждения коронарных артерий. сТnI является информативным маркером для выявления периода повреждения миокарда и оценки его функционального состояния.

Всем детям со структурной патологией миокарда и аритмиями показано назначение лабораторного исследования сТnI для выявления субклинического повреждения миокарда на ранних этапах, что позволит своевременно скорректировать терапию и тактику наблюдения за пациентом.

Мониторинг показателей тропонина I у детей с кардиальной патологией позволяет использовать его как маркер тяжести состояния, отражающий выраженность миокардиального стресса в краткосрочном периоде наблюдения. Продemonстрировано, что сТnI может быть предиктором госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии у детей с патологией миокарда при поступлении.

Разработаны практические рекомендации по анализу и интерпретации значений сТnI у детей с патологией сердца.

Методология и методы исследования

Ретроспективно-проспективное исследование было проведено с 2018 по 2021 гг. на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы» и государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы». Объектом исследования являлись 317 детей (155 девочек и 162 мальчика) в возрасте от 28 дней жизни до 18 лет, из которых 262 ребенка имели заболевания сердечно-сосудистой системы, 55 детей составили группу контроля. Было проведено комплексное обследование, включающее определение уровня тропонина I, инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру). Для анализа данных использовались современные статистические методы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. сTnI является информативным и доступным маркером для выявления повреждения миокарда у детей с кардиомиопатиями, миокардитами, гемодинамически значимыми ВПС и нарушениями ритма сердца. Частота обнаружения и степень его повышения зависят от вида патологии. У детей с миокардитом и дилатационной кардиомиопатией частота обнаружения тропонинового теста выше и сопряжена с более высокими значениями.

2. сTnI может считаться маркером тяжести состояния, который наряду с клинической картиной отражает глубину повреждения миокарда и имеет прогностическое значение в краткосрочном периоде наблюдения. Дети с ВПС, нуждающиеся в неотложной коррекции порока, имеют значимо более высокие уровни сTnI, по сравнению с пациентами, которым не показана операция. Наиболее высокие значения сTnI соответствуют тяжелой сердечной недостаточности и нестабильной гемодинамике, требующей оказания помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

3. При нарушениях ритма сердца может отмечаться субклиническое повреждение миокарда. На повышение сTnI при аритмиях оказывают значимое влияние частота экстрасистол за сутки и продолжительность эктопической тахикардии.

Степень достоверности результатов и апробация результатов исследования

О достоверности результатов, полученных в настоящем исследовании, свидетельствует достаточный объем клинического материала с использованием современных методов статистической обработки данных. Полученные выводы соответствуют поставленным задачам исследования.

Основные результаты исследования были доложены и обсуждены на научных конференциях: V, VII Московских городских съездах педиатров «Трудный диагноз в педиатрии» (г. Москва, 2019, 2021); VII Российском

конгрессе лабораторной медицины (г. Москва, 2021); II Всероссийском научно-практическом форуме «Педиатрия сегодня» (г. Москва, 2022).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования и практические рекомендации успешно внедрены в клиническую практику кардиологического отделения ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Результаты научного исследования включены в учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.21 – Педиатрия. Результаты исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1, 3, 5 паспорта научной специальности педиатрия (медицинские науки).

Личный вклад автора

Автором лично проведен ретроспективный анализ медицинской документации и проспективный набор пациентов с кардиальной патологией согласно критериям включения и исключения. Создана база данных, проведена статистическая обработка материала, сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации. Проведен подробный анализ данных литературы о значимости использования тропонина в детской практике при различных кардиологических заболеваниях. Подготовлены к публикации статьи и выступления на конференциях по теме диссертации, оформлена диссертационная работа и автореферат.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 172 страницах печатного текста на русском языке. Состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 204 источника, из которых 45 отечественных, 159 – зарубежных. Работа иллюстрирована 40 рисунками, содержит 39 таблиц, 3 клинических наблюдения.

ГЛАВА 1. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРОПОНИНА I КАК МАРКЕРА МИОКАРДИАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У ДЕТЕЙ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Структура и молекулярно-физиологические особенности тропонина

Открытие и первая характеристика тропонинового комплекса принадлежит выдающемуся японскому физиологу Setsuro Ebashi. В 1965 году ученый впервые идентифицировал и описал тропониновый белок, а также предложил правильную схему молекулярного механизма Ca^{2+} -зависимой регуляции мышечного сокращения и расслабления [85–87]. В 1971 году Greaser M.L. et al. [104] было показано, что тропониновый комплекс состоит из трех субъединиц – тропонина С, I, Т, описаны их специфические свойства. И только с 1980-х годов тропонины (Тn) стали рассматриваться как возможные кардиоспецифические лабораторные маркеры [80]. Среди отечественных ученых наибольший вклад в фундаментальное изучение тропонинов внесли коллектив авторов Катруха А.Г., Катруха И.А., Гусев Н.Б., Филатов В.Л., Коган А.Е., Березникова А.В. и др.

1.1.1. Строение и функции тропонина I

Тропониновый комплекс является важным компонентом сократительного аппарата поперечнополосатых мышц. Механизм сокращения сердечной мышцы — это сложный ионозависимый процесс, который осуществляется слаженным действием сократительных и регуляторных белков. Сердечный саркомер состоит из актина, миозина, тропомиозина и тропонинового комплекса, осуществляющего регуляцию мышечного сокращения [13; 157]. Тропониновый комплекс состоит из 3-ех субъединиц – тропонина I, Т и С (Рисунок 1).

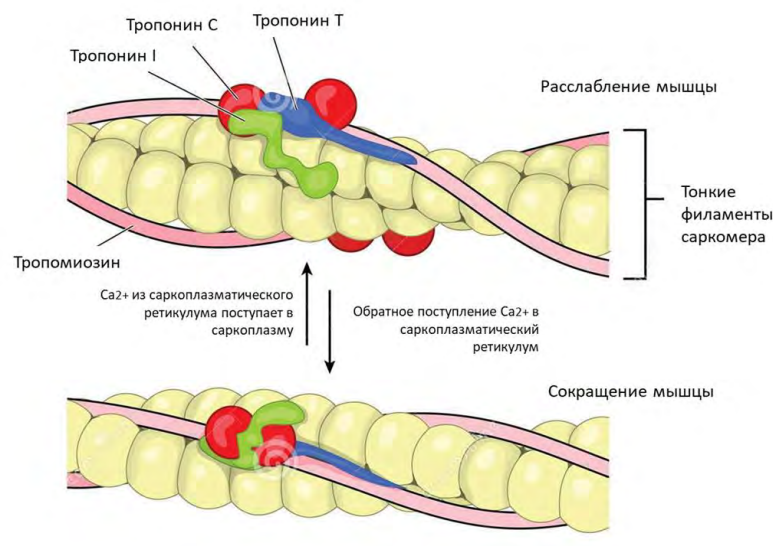


Рисунок 1 – Строение тропонинового комплекса (Адаптировано из [31] с изменениями)

Тропонин I (TnI) – ингибирующая субъединица, связывает актин в период расслабления и тормозит АТФазную активность актомиозинового комплекса. Тропонин Т (TnT) является регуляторной субъединицей, обеспечивающей взаимодействие тропонинового комплекса с тропомиозином. Тропонин С (TnC) – субъединица, связывающая двухвалентные ионы кальция [13; 22].

Белковые субъединицы тропонинового комплекса имеют свои изоформы, которые в ходе онтогенетического развития сменяют друг друга. TnI в организме человека существует в трех изоформах: одна из них обнаружена в мышечной ткани сердца и является специфичной сердечной изоформой, две другие – в скелетных мышцах (быстрая и медленная скелетные изоформы) [81]. Сердечная изоформа TnI (сTnI) отличается от скелетной своей структурой и большей молекулярной массой – 24 кДа. TnT имеет четыре изоформы – две скелетные, две сердечные («эмбриональная» и «взрослая»). В первые месяцы жизни «эмбриональная» сердечная изоформа TnT перестаёт экспрессироваться и остаётся только один вариант сердечной изоформы TnT (сTnT). Его молекулярная масса составляет 35,9 кДа. Сердечная и скелетные изоформы TnT также имеют различную молекулярную структуру, в отличие от TnC, у которого сердечная и скелетные формы идентичны [13; 22]. Наличие уникальных сердечных изоформ

TnI и TnT делает их высокоспецифичными и позволяет использовать в качестве маркеров повреждения миокарда с помощью иммунологических методов.

Сердечная изоформа TnI кодируется геном TNNT3 и входит в состав 19 хромосомы (19q13.4). В настоящее время известно более 100 мутаций тропонинового комплекса, ассоциированных с развитием кардиомиопатий [9]. По данным ClinVar более 60 патогенных и вероятно патогенных вариантов связаны с мутациями в гене тропонина I (TNNT3) и описаны у больных с дилатационной, гипертрофической или рестриктивной кардиомиопатиями. Генетически детерминированное нарушение структуры cTnI приводит к изменению чувствительности саркомера к ионам кальция, что ведет к дисфункции кардиомиоцитов и возникновению кардиомиопатии [21].

1.1.2. Механизмы высвобождения тропонина I

В течение длительного времени механизмы высвобождения сердечного тропонина (сTn) в кровь оставались неизученными и являлись предметом споров и дискуссий научных сообществ. Изначально считалось, что выход сTn в периферическую кровь возможен только в случае гибели кардиомиоцитов и некроза сердечной мышцы. Повышение сTn считалось «золотым стандартом» диагностики острого инфаркта миокарда (ОИМ). Также полагалось, что кардиомиоциты (КМЦ) не могут подвергаться регенерации в отличие от клеток скелетных мышц. Однако за последние 15 лет данная точка зрения была пересмотрена. В ходе экспериментальных исследований было установлено, что сердце человека способно к ограниченному обновлению на протяжении всей жизни за счет митоза КМЦ и/или клеточной дифференцировки резидентных стволовых клеток [7]. По некоторым источникам скорость митоза КМЦ взрослого человека в здоровом сердце составляет менее 1% в год [64]. Открытие регенераторного потенциала сердца заставило задуматься, всегда ли только некроз миокарда может являться причиной высвобождения сTn или могут наблюдаться и другие состояния, при которых возможно поступление сTn в

кровь? Например, вследствие обновления КМЦ у здорового индивидуума? Кроме того, в многочисленных источниках сообщалось, что помимо инфаркта миокарда повышение сТн в высокой частоте случаев наблюдается у пациентов с миокардитами, часто встречается при сердечной недостаточности (СН), сепсисе или у спортсменов при чрезмерной физической нагрузке [46; 47; 54; 187]. Эти наблюдения подтвердили концепцию, что существуют альтернативные механизмы для высвобождения сТн. Отсутствие некроза миокарда по данным магнитно-резонансной томографии и сцинтиграфии у пациентов с повышенным сТн позволило говорить о наличии обратимой ишемии миокарда, которая не приводит к некрозу [144].

С появлением высокочувствительных тестов повышение сТн стало наблюдаться ещё более часто при целом ряде сердечно-сосудистых и экстракардиальных патологиях, не связанных с ОИМ. Кроме того, стало возможным определить нормальные значения сТн в крови у здоровых людей. Это привело к новому ряду вопросов, как интерпретировать эти результаты и какую терминологию использовать для обозначения повышенных уровней сТн. Ранее их повышение связывалось только с некрозом сердечной мышцы и приравнивалось к ОИМ. Таким образом, в 2018 году потребовался четвертый пересмотр универсального определения инфаркта миокарда [186], где были сформулированы новые диагностические критерии, которые основываются не только на одном изменении значений биомаркеров. Термин «повреждение миокарда» был выделен в отдельное клиническое состояние и стал определяться как любое повышение уровня сТн выше 99-го перцентиля верхней границы нормы (ВГН) для конкретного диагностического теста. Повреждение миокарда может предшествовать острому инфаркту миокарда, так и наблюдаться при ряде кардиальной и экстракардиальной патологии. Повреждение миокарда может быть острым – если присутствует динамическое снижение/повышение уровня сТн при серийных измерениях, или хроническим, при неизменно высоком значении сТн. Диагноз ОИМ правомочен, если ишемия миокарда проявляется клинически или изменениями на электрокардиографии (ЭКГ) и сопровождается повышением

и/или снижением уровня сТп. Нормальные значения сТп у здоровых людей не должны превышать 99-ый перцентиль ВГН диагностической тест-системы.

В настоящее время известно, что большая часть сТп находится в связанном с миофибриллами состоянии в составе тропонинового комплекса, оставшая часть свободно располагается в цитоплазме КМЦ и составляет цитозольный пул (примерно 5-8% как для сТпI, так и для сТпТ) [65; 157] (Рисунок 2).

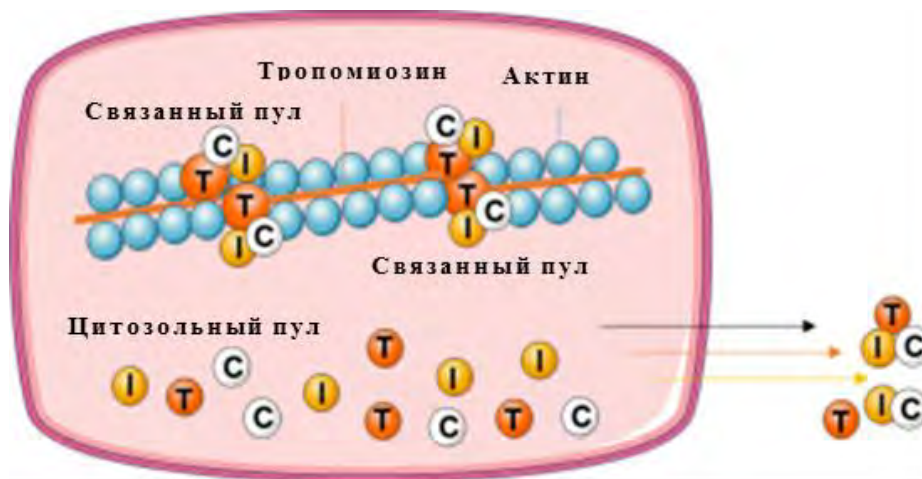


Рисунок 2 – Связанный и цитозольный пул тропонина [157]

Примечание: Т – тропонин Т, С – тропонин С, I – тропонин I.

Цитозольный тропонин при повреждении мембраны кардиомиоцита высвобождается первым. Это служит объяснением, почему при ишемии миокарда повышение сТп относительно меньше, чем при некрозе сердечной мышцы [65; 110] и почему он имеет более короткий период полувыведения.

Согласно существующим на сегодняшний день концепциям можно выделить 6 основных механизмов высвобождения тропонинов [196]:

1. Некроз кардиомиоцитов. Является одним из наиболее изученных механизмов. Происходит необратимое повреждение целостности цитоплазматической мембраны, разрушение тропонинового комплекса в результате внутриклеточного ацидоза и активации протеолитических ферментов.

2. Апоптоз кардиомиоцитов (запрограммированная гибель клеток). Апоптоз связан с активацией каспаз – ферментов, которые вызывают

расщепление структурных белков и способствуют высвобождению тропонина. Согласно обновленным данным апоптоз может возникать в ответ на повреждение миокарда из-за ишемии и/или вследствие гемодинамической нагрузки на миокард [96; 144]. Считается, что у здоровых людей апоптоз КМЦ может являться одной из причин обнаружения высокочувствительного сТп в периферической крови.

3. Формирование и высвобождение мембранных везикул с поверхности кардиомиоцитов. В обзоре Nickman P.E. et al. (2010) были представлены доказательства и описан механизм, посредством которого сТп может высвобождаться из клеток миокарда вследствие преходящей ишемии, без некроза (так называемая «обратимая» ишемия миокарда). Представлены данные, свидетельствующие о том, что КМЦ способны образовывать на своей поверхности мембранные везикулы и выделять через них цитоплазматическое содержимое (включая цитозольный Тп), не подвергаясь некрозу [110]. Показано, что в условиях гипоксии (аноксии) культивируемые кардиомиоциты образуют везикулы на поверхности цитоплазматической мембраны, из которых высвобождаются цитозольные ферменты и белки без возникновения некроза [171] (Рисунок 3).

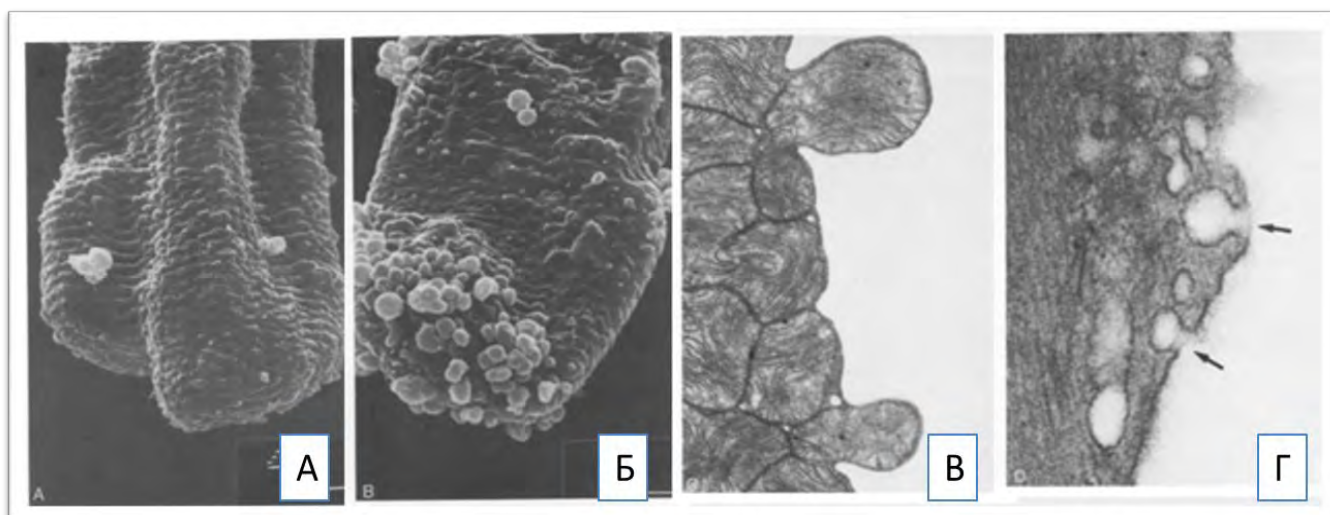


Рисунок 3 – Мембранные везикулы на поверхности клетки [171]

Примечание: А – контрольный снимок в обычных условиях, Б, В – 30 минут аноксии, многочисленные мембранные везикулы, Г – 30 минут аноксии, мембранные везикулы сообщаются с внешней средой.

Схематично процесс образования мембранных везикул с последующим повреждением миокарда представлен на Рисунке 4.

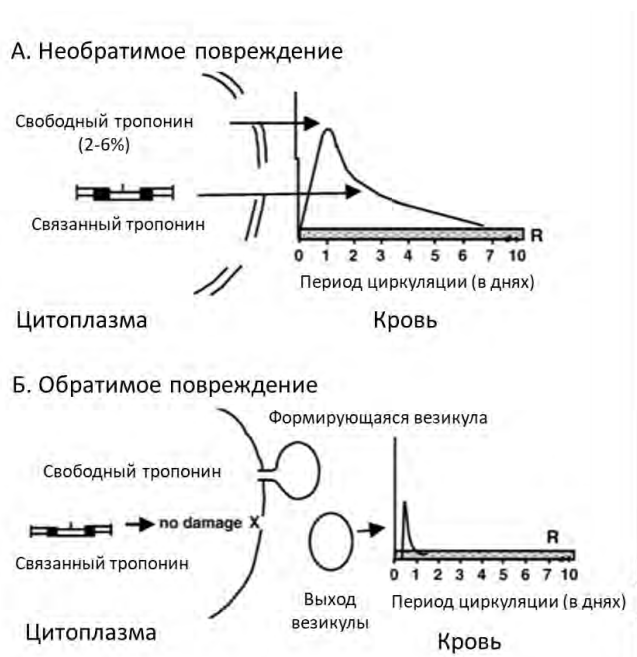


Рисунок 4 – Необратимое (А) и обратимое (Б) повреждение миокарда [110]

Во время ишемии везикулы активно образуются на поверхности КМЦ. В них содержится свободный Тп из цитозольного пула. Если ишемия своевременно устранена, то разрыва везикул не происходит, они рассасываются, либо попадают в кровоток, тем самым обеспечивая непродолжительную циркуляцию цитозольного Тп. При длительной ишемии происходит разрыв везикул и некроз клеток с последующим выходом не только цитозольного, но и структурного пула Тп (связанного), который сопровождается более длительным периодом полувыведения из крови [110]. Это согласуется с другими результатами, где на реперфузионных моделях (сердцах крыс), было показано, что чем длительнее эпизод ишемии, тем больше и продолжительнее будет высвобождение тропонина, которое в конечном итоге может привести к некрозу кардиомиоцитов [165].

4. Жизненный цикл кардиомиоцитов. В данном случае источники ссылаются на регенеративную способность КМЦ [196]. Известно, что на протяжении жизни человека обновляется около 50% КМЦ, при этом с возрастом темпы обновления снижаются с 1 до 0,45% в год [63]. Крупное исследование по

изучению процессов регенерации сердца человека было проведено группой ученых Bergmann O. et al. (2015) в Каролинском институте Швеции [64]. Они сообщают, что клеточное remodelирование миокарда – это процесс, который продолжается всю жизнь, при этом большая часть постнатального обновления КМЦ ограничивается первым десятилетием жизни (к 10 годам обновляется порядка 36% КМЦ). При этом эндотелиальные и мезенхимные клетки сердца демонстрируют гораздо более высокую скорость регенерации, обновляясь примерно каждые 6 лет. Таким образом, можно сделать вывод, что способность к регенерации у миокарда присутствует, но сильно ограничена. И если тропонины попадают в кровоток в процессе обновления, то эти базальные уровни могут быть обнаружены только высоко- и ультрачувствительными методами.

5. Выход продуктов протеолитической деградации тропонинов описывается, как один из способов высвобождения сТп в кровоток из кардиомиоцита без разрушения мембраны и гибели клетки. Обеспечивается путем частичного протеолиза сТп и выхода продуктов его деградации в виде небольших фрагментов через клеточную мембрану [196]. В опыте на сердцах крыс воспроизведена этапная ишемия с реперфузией, где было показано, что сТпI постепенно деградирует до более мелких пептидов [148]. В другом эксперименте продемонстрирован неишемический кальпаин-опосредованный протеолиз сТпI, возникающий в ответ на преднагрузку на миокард [96].

6. Повышенная проницаемость мембраны кардиомиоцитов. Является вариантом обратимого повреждения мембраны КМЦ без последующего некроза. Повышенная проницаемость мембраны КМЦ приводит к выходу цитозольного Тп в кровоток. Данный механизм изучен недостаточно, однако на экспериментальных моделях было продемонстрировано, что в его основе могут лежать гемодинамическая нагрузка на миокард и дилатация камер сердца. Обсуждается роль белка интегрина, трансмембранного клеточного рецептора, обеспечивающего передачу межклеточных сигналов и регуляцию клеточного цикла [12]. Считается, что растяжение миокарда может приводить к стимуляции интегринов и выходу интактных сТп из цитозоля в кровоток. Было показано, что

данный процесс происходит без возникновения внутриклеточного ацидоза и повышения лактата, что говорит об отсутствии ишемии и некроза КМЦ [109].

1.1.3. Клиренс сердечных тропонинов в крови

Как было упомянуто выше, тропониновый гетерокомплекс состоит из связанных между собой субъединиц – тропонинов I, T и C. Этот комплекс вместе с тропомиозином локализован в тонких нитях миофибрилл. При повреждении КМЦ тройные тропониновые комплексы попадают в кровоток, что сопровождается их протеолизом и частичной диссоциацией до бинарных и свободных комплексов [124]. Путем протеолиза происходит постепенное отщепление концевых фрагментов молекул тропонина. Сообщается о непосредственном участии металлопротеиназы-2, кальпаина-1 и кальпаина-2 в процессе протеолиза TnI [101; 143; 194]. Дальнейший катаболизм тропониновых комплексов до конца не изучен. Считается, что большинство белков (включая cTn), которые попадают в кровоток из поврежденного миокарда, могут катаболизироваться в тканях с высокой скоростью метаболизма, таких как печень, поджелудочная железа, почки, или посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза в ретикулоэндотелиальной системе [144].

В литературе встречаются данные о новых возможностях детекции cTn в различных средах человеческого организма, помимо крови [36; 74; 98; 108; 152]. Это в первую очередь ротовая жидкость, моча, спинномозговая жидкость. Обнаружение cTn в моче подтверждает участие почек в его клиренсе [204]. Детекция cTn в ликворе предполагает его проникновение через гематоэнцефалический барьер [37]. Stefanovic V. et al. (2005) определяли cTn в околоплодных водах плода, предложив использовать данный маркер в качестве предиктора хронической гипоксии и внутриутробного повреждения миокарда [181]. В отечественных работах первое пилотное исследование cTn в новых биологических средах проведено Чаулиным А.М. и коллегами (2020), которые доказали возможность обнаружения высокочувствительного cTnI в ротовой

жидкости у пациентов с ОИМ [35]. Развитие неинвазивного определения кардиомаркеров представляет собой перспективное направление, особенно это может стать актуальным в педиатрии.

Много дискуссий возникает по поводу экскреции сТп почками. Интактный сТп имеет достаточно крупные размеры для прохождения через клубочковый фильтр почек, в отличие от более мелких деградируемых фрагментов сТп, преодолевающих почечный барьер [99]. Также известно, что в случаях нарушения функции почек (почечной недостаточности) может наблюдаться повышение сТп выше референсных значений и их более продолжительная циркуляция в кровотоке [99]. Однако остается неясным, является ли это повышение следствием нарушения почечного клиренса тропониновых фрагментов из крови или может быть обусловлено вторичным повреждением миокарда на фоне вовлечения сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек [119; 124]. Первоначально сообщалось, что сТпТ ввиду более крупной молекулярной массы более зависим от проявлений почечной дисфункции, чем сТпI. В исследовании Guclu T. et al. (2016) продемонстрировано, что значения сТпТ возрастали по мере уменьшения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), тогда как для сТпI таких корреляций выявлено не было [105]. Pang L. et al. (2020) провели крупное исследование для оценки связи между СКФ и сердечными биомаркерами у взрослых и детей. Авторами было показано, что снижение СКФ (СКД-EPI) <90 мл/мин/1,73м² ассоциировалось с повышением сТпI только у взрослой когорты исследуемых. У детей значимого повышения тропонинов при снижении СКФ по Шварцу <90 мл/мин/1,73м² не наблюдалось ($p < 0,05$) [161]. Это может свидетельствовать в пользу повреждения миокарда у взрослых по причине кардиоренального синдрома и высокого сердечно-сосудистого риска.

Суммируя вышеописанное, можно сделать следующие выводы:

- Причины высвобождения сТпI могут быть физиологические (обновление кардиомиоцитов) и патологические (вследствие повреждения миокарда);

- На сегодняшний день описано шесть основных механизмов высвобождения сердечных тропонинов, большинство из которых основано на экспериментальных данных или моделях животных;
- Нормальные значения сТп у здоровых людей не должны превышать 99-ый перцентиль верхней границы нормы; нормальные концентрации сТп в крови могут детектироваться только высокочувствительными тест-системами;
- Любое повышение сТп выше 99-ого перцентиля верхней границы нормы должно рассматриваться как повреждение миокарда;
- Повреждение миокарда может быть острым и хроническим, обратимым или необратимым, прямым или опосредованным;
- Обнаружение сТп возможно не только в крови, но и в других биологических жидкостях (слюнная, перикардальная, амниотическая и др.).

1.1.4. Преимущества тропонина I перед остальными кардиомаркерами

Активное изучение кардиомаркеров началось со второй половины 20-го века. Первоначально в качестве маркеров повреждения миокарда предлагались ферменты – аспартатаминотрансфераза, креатинфосфокиназа (КФК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) [102]. Все они были неспецифичными для сердечной ткани, так как их повышение наблюдалось не только при остром инфаркте миокарда, но при заболеваниях печени и патологии мышечной ткани.

Позднее в лабораторной практике был предложен миоглобин [68], небольшой кислородосвязывающий глобулярный белок, обнаруженный в сердце и поперечно-полосатых скелетных мышцах. Данный маркер обладал высокой чувствительностью, но низкой специфичностью и коротким промежутком циркуляции в крови. Единственным преимуществом миоглобина была ранняя диагностика острого некроза миокарда – его повышение в сыворотке крови обнаруживалось уже в течение часа после гибели кардиомиоцитов [68]. Максимального значения в крови миоглобин достигал через 4–7 часов и возвращался к нормальным значениям через 1–1,5 дня [80].

Открытие электрофореза белка в 1980 году позволило выделить специфичную для сердечной мышцы МВ-фракцию креатинфосфокиназы (КФК-МВ), которая в течение двух десятилетий использовалась в качестве основного маркера миокардиального повреждения [102]. Повышение КФК-МВ в крови отмечалось через 3-6 часов от возникновения некроза миокарда, пик приходился на 10-12 часов, время циркуляции 2-3 дня [167]. Но, как известно, КФК-МВ тоже не обладает 100% кардиоспецифичностью, около 3% этой изоформы экспрессируется в скелетных мышцах и значительно повышается при любой мышечной патологии, затрудняя дифференциальную диагностику [80]. Высокая частота ложноположительных результатов у вышеперечисленных тестов значительно ограничивала их использование.

Кардинальным образом стратегия использования кардиомаркеров изменилась в 1965 году, когда был открыт новый белок, составляющий миофибриллярный аппарат сердца – тропонин [87]. В конце 1990-х годов были разработаны чувствительные и надежные методы иммунного обнаружения сТп в крови, сначала для сТпТ, несколько позже для сТпI. Тропонины появляются в крови через 2-4 часа после острого повреждения миокарда, достигают пика к 12 часам и остаются повышенными в течение 7-10 дней. Показано, что сТпI имеет самую высокую специфичность и положительную прогностическую ценность в диагностике миокардиального повреждения по сравнению с сТпТ и КФК-МВ [175]. Диагностическая ценность сТпI и сТпТ схожа, оба они рекомендованы в качестве маркеров повреждения кардиомиоцитов [1; 186], однако сТпI имеет ряд преимуществ, что делает его использование более предпочтительным:

- сТпI считается более специфичным, по сравнению с сТпТ [175; 198]. За весь период применения сТпI в лабораторной практике сообщений о его экспрессии в других тканях не было, что подтверждает факт его абсолютной кардиоспецифичности. Ситуация с использованием сТпТ более неоднозначна. Имеются данные, что при повреждении скелетных мышц может наблюдаться повышение сТпТ выше референсных интервалов при отсутствии возможных кардиальных причин [66; 118; 166; 195].

- сTnI имеет однофазное поступление в кровоток, в отличие от сTnT, у которого несколько иная кинетика высвобождения в виде двухфазного пика [124], что может создавать затруднения для интерпретации при динамическом измерении [136].
- сTnI менее подвержен циркадным вариациям, в отличие от сTnT, у которого прослеживаются более высокие концентрации в утренние часы, и более низкие вечером [34].

В педиатрии опубликовано немало работ, посвященных сравнительному анализу по использованию разнообразных маркеров повреждения миокарда [83; 157; 182; 203]. Лидирующим на данный момент остается сTnI. Это связано с его высокой специфичностью, простотой и доступностью использования на практике у детей разных возрастных групп.

1.2. Современные лабораторные методы диагностики сердечных тропонинов

В настоящее время существует большое разнообразие аналитических тест-систем для определения сTn в крови. Выделяют качественные и количественные методы, последние являются наиболее предпочтительными. Широкое распространение получили экспресс-тесты, позволяющие поставить диагноз в кратчайшие сроки у постели больного. В основе определения уровня сTn лежит иммунохимический метод. Принцип анализа заключается во взаимодействии определенных эпитопов молекулы тропонина (антигенов) с антителами аналитической тест-системы [197]. Каждый производитель тестов использует свой набор антител для захвата и обнаружения циркулирующих форм сTn в крови [53]. Это приводит к тому, что результаты различных производителей становятся не сопоставимы между собой [186]. Отсутствие стандартизации тропониновых диагностикумов создаёт ряд трудностей, особенно между различными лечебными учреждениями, когда на основании динамики значений сTn принимаются клинические решения. Таким образом, во избежание диагностических ошибок,

необходимо ориентироваться на те референсные значения (99-перцентиль верхней границы нормы), которые указывает производитель в инструкции или устанавливать собственные нормативы, с учетом особенностей популяции.

Разработан стандарт требований, который предъявляется ко всем тропониновым диагностическим системам, установленный Международной федерацией клинической химии (The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine – IFCC) [51; 52]. При выборе лабораторного теста важно ориентироваться на ряд характеристик, в первую очередь на аналитическую точность теста – коэффициент вариации (CV). Согласно IFCC в клинической практике допустимо использование тест-систем с $CV < 10\%$ или с CV от 10 до 20%. Тесты с CV более 20% к использованию не рекомендуются [117].

Первая диагностическая тест-система для определения сТnI появилась в 1987 году [79]. С этого периода началось непрерывное совершенствование аналитической чувствительности методов, на основании которой в настоящее время выделяется пять уровней тропониновых тест-систем. Данная классификация базируется на способности теста определять концентрацию тропонина в крови у здоровой популяции [33; 139].

1. Современные чувствительные тропониновые тесты (1 уровень) – позволяют обнаружить тропонин менее чем в 50% случаев у здоровых лиц.
2. Первое поколение высокочувствительных тестов – (2 уровень) – определяют тропонин в 50-75% случаев у здоровых лиц.
3. Второе поколение высокочувствительных тестов (3 уровень) – определяют тропонин в 75-95% случаев у здоровых лиц.
4. Третье поколение высокочувствительных тестов (4 уровень) – определяют тропонин более чем в 95% случаев у здоровых лиц.
5. Четвертое поколение высокочувствительных тестов (5 уровень) – определяют тропонин в 99-100% случаев у здоровых лиц.

В последнее время всё шире становится использование высокочувствительных тестов (hs-cTn) – они позволяют уловить минимальные концентрации сТn в крови, с их помощью можно определить нормальное

содержание сТп у здоровых лиц. После возникновения некроза hs-сТп детектируются в крови быстрее обычных чувствительных тестов. Это привело к ускорению диагностики ОИМ и позволило выявлять раннее повреждение миокарда при химиотерапевтическом лечении, миокардитах и других патологиях. Но, несмотря на это, необходимо принимать во внимание, что слишком высокая чувствительность метода может приводить к снижению его специфичности. Обратной стороной использования hs-сТп стала гипердиагностика. Повышение hs-сТп возможно при усиленных физических нагрузках, значительных стрессах [90; 137; 180]. Таким образом, при их использовании необходим более тщательный подход к интерпретации повышенных уровней тропонина, кроме того, необходимо учитывать возрастные и гендерные особенности.

1.3. Особенности интерпретации результатов тропонина I у детей

Несмотря на диагностическую ценность сТп в диагностике заболеваний у взрослых, имеются существенные пробелы знаний о нормальных концентрациях этих маркеров у детей. Эти пробелы ограничивают использование кардиомаркеров в детской практике и препятствуют всестороннему пониманию патофизиологических причин их повышения. В инструкциях к существующим диагностическим тропониновым наборам не предусмотрены референсные интервалы для детей, в связи с чем приходится ориентироваться на показатели, указанные для взрослой популяции. Такой подход не является корректным и имеет ряд ограничений. В первую очередь, следует учитывать, что в периоде новорожденности у здоровых младенцев отмечается непродолжительное повышение всех кардиальных маркеров в первые несколько суток постнатального периода [56; 123; 142; 190]. Причины кратковременного повышения сТп у новорожденных до конца не изучены. Одним из возможных объяснений может считаться постнатальная физиологическая адаптация кровообращения, продолжающаяся в течение первых дней жизни. Окончательно неясно, в какой момент времени сТп достигает наивысшего уровня постнатально и когда он

становится равным референсным значениям для взрослых. В обзоре Neves A.L. et al. (2016) собраны первые данные исследований некоторых авторов в попытке установления референсных значений сTnI у детей в периоде новорожденности [157] (Таблица 1).

Таблица 1 – Референсные интервалы сTnI (нг/мл) по данным литературы [157]

Автор	Метод	Возраст	Кол-во детей	Верхняя граница нормы	
				Дети	Взрослые 99‰
Baum et al. [59] (2004)	Dade Behring, Liederbach	0-28 дн (пуповинная кровь)	869	99-й перцентиль 0,183 Ме (Q1-Q3): 0 (0-0)	0,07
Bader et al. [56] (2006)	Dade International Inc. Miami, FL	3 сутки жизни (≥ 37 недель гестации)	157	95-й перцентиль 1,8 Ме (Q1-Q3): 0,5 (0,3-0,8)	1,5
Soldin et al. [176] (1999)	Immuno I (Bayer Corporation, Tarrytown, NY, USA).	0-30 дней	97	97,5-й перцентиль 4,8	0,1
		31-90 дней	46	0,4	
		3-6 месяцев	91	0,3	
		7-12 месяцев	53	0,2	
		1-18 лет	57	<0,1	

Примечание: Ме – медиана, Q1-Q3 – значения 25-75-ого перцентиля, 99‰ – 99-ый перцентиль.

Как видно из Таблицы 1 значения сTnI у новорожденных в 2-43 раза превышали верхнюю границу нормы взрослых. Пороговые значения у детей более старшего возраста в разные возрастные периоды также окончательно не установлены. В настоящее время активно ведутся исследования в этой области. Крупной инициативой по установлению педиатрических референсных значений

кардиомаркеров стала канадская программа CALIPER (CACanadian Laboratory Initiative on PEiatric Reference Intervals) [72] (Таблица 2).

Таблица 2 – Референсные интервалы тропонина I у детей по данным CALIPER

Автор	Метод	Возраст	Кол-во детей	Верхняя граница нормы 99‰	
				Дети	Взрослые
Bailey et al. [57] (2013)	Abbott ARCHITECT i2000	5-15 дн	46	968 нг/л	28 нг/л
		15 дн – 3 мес	35	59 нг/л	
		3 мес – 19 л	691	21 нг/л	
Higgins et al. [111] (2018)	Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, NJ, USA) (без статистических отличий между полами)	0-2 нед	41	0,154 нг/мл	0,034 нг/мл
		2 нед-19 лет	511	<0,012 нг/мл	
Karbasy et. al. [122] (2016)	Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA	0-4 мес	41	100 нг/л	10 нг/л
		4 мес-1 год	58	40 нг/л	
		1-19 лет	411	10 нг/л	
Kavsak et al. [125] (2014)	Abbott hs-cTnI assay высокочувствительный	1-19 лет	312	30,9 нг/л	-для женщин 15,6 нг/л -для мужчин 34,2 нг/л

Примечание: 99‰ – 99-ый перцентиль.

Большинство из приведенных выше работ имеют ограниченную выборку, что не позволяет ориентироваться на них в широкой практике. Выбранные возрастные интервалы в ряде случаев были слишком широкие, не соблюдались необходимые требования по количеству пациентов в выборке и не везде

учитывались гендерные различия. Дополнительно возникали вопросы при выборе метода статистического анализа для установления 99-ого перцентиля [125; 134]. Оценка гендерных различий показателей сTn необходима при использовании высокочувствительных тестов. Во взрослой практике широко известен факт, что у мужчин нормальные уровни hs-cTn выше, чем у женщин [168]. До сих пор неясно, имеются ли гендерные различия концентраций hs-cTn у детей. По данным Guo Q. et al. (2021) и Koerbin G. et al. (2012) у мальчиков значения hs-Tn в определенные возрастные периоды могут быть выше, чем у девочек [106; 130].

Отсутствие стандартизации лабораторных тестов приводит к слишком большому разбросу значений сTn и делает невозможным сравнение результатов между производителями. Несмотря на большую распространенность работ по изучению сTn у здоровых детей, всё еще остаются ограничения по внедрению их результатов в практику. На сегодняшний день невозможно выделить единые общепризнанные нормативные референсные значения сTn у детей.

1.4. Причины повышения тропонина I у детей с различной патологией сердечно-сосудистой системы: новые возможности и перспективы

Во взрослой практике сTnI зарекомендовал себя как надежный инструмент для диагностики, мониторинга и стратификации риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [173]. Тропонин является одним из основополагающих диагностических критериев в универсальном определении ОИМ [186]. У детей использование данного маркера остается ограниченным и недооцененным. В педиатрии самым частым показанием для назначения анализа на сTn является диагностика миокардита [75; 141; 177; 202]. Его повышение нередко описывается у пациентов с дисфункцией левого желудочка при кардиальной и экстракардиальной патологии. Помимо миокардита повышение сTn у детей наблюдается при таких состояниях как сепсис, сосудистый коллапс, гиповолемический шок, сердечная недостаточность [75; 78; 157]. По данным различных авторов у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями уровень сTn

колеблется в диапазоне от нормального до 8-кратного повышения [75; 183; 185; 192]. Причем пиковый уровень сТп значительно выше среди пациентов с заболеваниями кардиальной этиологии, по сравнению с некардиальной ($p < 0,05$) [75]. Сердечные тропонины могут быть полезны для оценки состояния миокарда у детей при врожденных пороках, нарушениях ритма сердца, кардиомиопатиях, легочной гипертензии, однако в рутинную практику они пока не внедрены.

Достаточно много работ посвящено исследованию сТп в периоде новорожденности [5; 11; 43; 77; 91; 189]. Сообщается, что сТп может повышаться при постгипоксическом поражении миокарда. Например, вследствие респираторного дистресс-синдрома, асфиксии, задержке внутриутробного развития, сепсисе и других критических состояниях. Установлено, что значительное повышение сТп в пуповинной крови является диагностически значимым предиктором тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии и высокой смертности [191].

В литературе описано, что некоторые кардиоцентры используют сТп как индикатор повреждения миокарда после зондирования камер сердца или при выполнении других малоинвазивных вмешательств [49; 121]. Установлено, что кардиальные тропонины в педиатрии имеют хорошую корреляцию с объемом миокардиального повреждения вследствие кардиохирургических операций и могут быть предикторами послеоперационного исхода [116; 133; 153; 157]. Их применение достаточно широко распространено в детской онкологии и используется для мониторинга повреждения миокарда и оценки кардиотоксичности во время проведения химиотерапии [113; 147]. Также диагностическую ценность сТп представляют при неотложных состояниях, когда ставится вопрос о дифференциальной диагностике сердечной травмы у детей [61; 138]. Обобщая причины повышения тропонинов у детей, можно выделить кардиальный и некардиальный генез их повышения (Таблица 3).

Таблица 3 – Причины повышения сТп у детей [83]

Кардиальные	Некардиальные
Миокардиты/миоперикардиты	Сепсис/септический шок
Кардиомиопатии	Острое почечное повреждение, почечная недостаточность
Врожденные пороки сердца	Респираторный дистресс-синдром
Аритмии (тахы- и брадиаритмии)	Тромбоэмболия легочной артерии
Застойная сердечная недостаточность	Легочная гипертензия
Хирургические вмешательства на «открытом» сердце	Острое нарушение мозгового кровообращения/субарахноидальное кровоизлияние
При отторжении трансплантата сердца	Гиповолемия
Прием кардиотоксичных препаратов	Перинатальная асфиксия
Травма области сердца	Белково-энергетическая недостаточность
Диастолическая дисфункция	Ночное апноэ
Острый коронарный синдром	Гипертиреоз
Инфаркт миокарда	Введение дексаметазона

Кардиальные причины повышения сТп обусловлены основным заболеванием сердечно-сосудистой системы. При экстракардиальной патологии повреждение миокарда возникает вторично или опосредованно – на фоне тяжелой декомпенсированной органной патологии. В качестве примера может служить развитие систолической дисфункции миокарда на фоне течения сепсиса, или кардиоренальный синдром при патологии почек.

Условно все патологические причины повышения тропонина можно подразделить на три группы:

1. Острая ишемия миокарда – при непосредственном вовлечении коронарных сосудов (аномалии коронарных артерий, ОИМ 1-ого типа)
2. Относительная ишемия миокарда – при несоответствии между потребностями миокарда в кислороде и его доставкой без поражения коронарных сосудов (при интенсивной физической нагрузке, тахиаритмиях, сердечной недостаточности). Различают обратимый и необратимый вариант. Прогрессирование ишемии может привести к ОИМ 2-ого типа.

3. Неишемический вариант – при прямом повреждении миокарда. Провоцирующим фактором может являться травма области сердца, инфекционное, лекарственное или токсическое воздействие на миокард [42].

В педиатрической практике острая ишемия миокарда, в частности ОИМ встречается крайне редко. Первопричиной таких состояний чаще всего являются врожденные аномалии коронарных артерий – синдром Бланда-Уайта-Гарланда, атрезия левой коронарной артерии, миокардиальные мышечные «мостики». Описаны случаи ОИМ у детей на фоне коронаритов – при болезни Кавасаки, Такаясу [23; 160; 162] или при семейной форме гиперхолестеринемии [103].

Чаще всего повышение сТп у детей обусловлено либо относительной ишемией миокарда, либо неишемическими причинами. Независимо от патологии, при оценке значений сТп необходимо помнить, что в каждом конкретном случае могут наблюдаться одновременно несколько механизмов повреждения миокарда. Например, при миокардите имеет место прямое воздействие на миокард инфекционного агента, что обуславливает развитие воспалительного процесса. Кроме того, при наличии симптомов сердечной недостаточности, тахикардии, повреждение миокарда у таких пациентов будет усугубляться ишемией на фоне несоответствия между потребностями миокарда в кислороде и его доставкой.

Несмотря на повышенный интерес к исследованию сТп у детей при экстракардиальной патологии, большую практическую значимость представляет его определение непосредственно при патологии сердца. Далее будут представлены данные литературы, посвященные значимости сТп у детей с разными группами заболеваний.

1.4.1. Тропонин I у детей при врожденных пороках сердца

Среди сердечно-сосудистых заболеваний у детей грудного возраста врожденные пороки сердца (ВПС) занимают лидирующую позицию [40]. Предполагаемая распространенность достигает 6-10 случаев на 1000 живорожденных детей [100; 193]. Большинство пороков имеют специфическую

гемодинамику, которая выражается либо объемной перегрузкой миокарда, либо нагрузкой сопротивлением вследствие обструкции кровотоку. ВПС могут сопровождаться артериальной гипоксемией или повышением давления в системе легочной артерии и проявляться симптомами легочной гипертензии. Ряд пороков затрагивает коронарные артерии и может вызвать острую ишемию миокарда. Данные структурные изменения приводят к ремоделированию сердечной мышцы и развитию недостаточности кровообращения (НК). Морфологические исследования показали активацию нейrogормонов, воспалительных цитокинов, фибробластов и эндотелиальных клеток сосудов, которые запускают развитие патологических состояний, таких как гипертрофия и фиброз миокарда, что ведет к последующему повреждению и гибели КМЦ [182]. Контроль за уровнем кардиомаркеров у таких пациентов облегчает прогнозирование патологических изменений и предоставляет информацию о состоянии КМЦ и тяжести поражения сердечно-сосудистой системы. Существует ряд исследований, посвященных оценке периоперационных значений сТn и их связи с исходом и осложнениями у пациентов с ВПС. Однако мало что известно о значениях сТn у детей с гемодинамически значимыми ВПС до оперативного лечения [88].

При ВПС с объемной нагрузкой на миокард может наблюдаться скрытое повреждение кардиомиоцитов. В работах Sugimoto M. et al. (2011, 2015) было показано значимое повышение сТnI при ВПС с лево-правым шунтом – дефектах межпредсердной (ДМПП) и межжелудочковой перегородки (ДМЖП) [182; 183]. Причем при ДМЖП показатели сТnI были выше. Авторы определили положительную корреляционную связь между сТnI и показателями данных катетеризации сердца и вентрикулографии: соотношением легочного и системного кровотока (Q_p/Q_s), соотношением легочного и системного артериального давления (P_p/P_s), индексом легочного сосудистого сопротивления, конечным диастолическим объемом левого желудочка (ЛЖ). Это может свидетельствовать о существенном вкладе легочной гипертензии в развитие повреждения миокарда. Кроме того, у пациентов с ДМЖП наблюдалась сильная положительная корреляционная взаимосвязь между сТnI и мозговым

натрийуретическим пептидом (NT-proBNP). Таким образом, значительная гемодинамическая нагрузка на миокард у пациентов с ВПС может создавать предпосылки для повреждения миокарда и, в конечном итоге, привести к необратимому ремоделированию миокарда.

Остаётся предметом дискуссии, зависит ли концентрация сTnI от вида гемодинамической нагрузки на миокард при ВПС. В работе Eerola A. et al. (2013) было установлено, что наиболее значимым фактором миокардиального повреждения является постнагрузка [88]. Было показано, что повреждение миокарда чаще наблюдается при ВПС с перегрузкой давлением (коарктация аорты, стеноз аортального/легочного клапана), нежели чем при ВПС с перегрузкой объёмом (ДМПП, открытый артериальный проток (ОАП)). У пациентов с положительным сTnI градиент давления в месте коарктации аорты и на стенозированном клапане был значимо выше (54 мм рт.ст. у сTnI «+», против 33 мм рт.ст. у сTnI «-»). Уровень натрийуретического пептида также был выше среди пациентов с повышенным сTnI, но значимой корреляционной связи между ними выявлено не было. Через 6 месяцев после успешной оперативной коррекции ВПС показатели сTnI нормализовались.

Согласно исследованию Hafez M.O. et al. (2015) пациенты с ВПС в равной степени подвержены повреждению миокарда независимо от направления сброса и наличия артериальной гипоксемии [107]. Повреждение миокарда было обнаружено у 80% (64 из 80) детей с ВПС без значимых различий между «бледными» и цианотичными формами. Среди «бледных» пороков сердца наиболее высокие показатели сTnI наблюдались у детей с ДМЖП и ОАП, чем с ДМПП. В группе «синих» пороков были выше при транспозиции магистральных артерий (ТМА), чем при тетраде Фалло. По-видимому, это связано с более выраженной объемной перегрузкой вследствие гиперволемии малого круга кровообращения при наличии сопутствующих ДМЖП или ОАП при ТМА. Выявлена положительная корреляция между уровнем сTnI и показателем Qp/Qs и отрицательная корреляция между уровнем сTnI и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), сатурацией кислорода. Объяснение такой высокой частоты

повышения сТnI в текущем исследовании заключается в том, что в Египте, как и в других развивающихся странах, хирургическая коррекция ВПС откладывается из-за ограниченных возможностей. Это приводит к длительному воздействию гемодинамически значимой нагрузки на миокард, что обуславливает высокую частоту повреждения миокарда.

В отличие от результатов Hafez M.O., группа исследователей во главе с Nassef Y.E. et al. (2012) обнаружили статистически значимые различия в распределении сТn между «бледными» и цианотичными ВПС, причем в последней группе показатели были более высокими [155]. У пациентов с цианотичными ВПС отмечались значительно повышенные уровни всех биомаркеров: маркеров воспаления (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и С-реактивный белок), маркеров апоптоза (каспаза 3) и маркеров повреждения миокарда (тропонин, КФК-МВ). Эти данные свидетельствуют о многофакторной природе воздействия на миокард у пациентов с ВПС.

Uner A. et al. (2014) также показали статистически значимое повышение сТnI у детей с ВПС [192]. При этом распространенность повреждения миокарда составила 48,5%. Как и Hafez M.O., авторы не получили значимых различий между «бледными» и цианотичными ВПС. Отсутствие существенной разницы показателей сТnI между обеими группами может указывать на то, что эффекты перегрузки объемом и давлением на сердечную мышцу равны эффектам гипоксии в отношении повреждения миокарда [107].

Согласно вышеизложенным данным, анализ сТn у пациентов с септальными дефектами проводился неоднократно, но мало что известно о его значимости при более сложных ВПС. Так, Eerola A. et al. (2014) провели анализ биомаркеров (сТnI, NT-proBNP) у детей с синдромом гипоплазии левых отделов сердца (СГЛС) до операции Норвуда [89]. Исходное повышение сТnI наблюдалось у половины из 16 детей с СГЛС. Пациенты с положительными и отрицательными значениями сТnI не имели различий по степени тяжести регургитации на трикуспидальном клапане, функции ПЖ, уровню сатурации O₂, гемоглобина, натрийуретического пептида. Корреляции между сТnI и NT-proBNP обнаружено не было.

В более поздних исследованиях группой авторов во главе с Gaafar M. (2020) проводилась оценка высокочувствительного сТnI у детей с цианотичными и «бледными» ВПС [100]. Повреждение миокарда наблюдалось в 70,8% случаев. Как и в работе Nassef Y.E., авторы продемонстрировали, что более высокие значения сТn наблюдались в группе цианотичных ВПС ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов с легочной гипертензией также отмечались значимо более высокие концентрации сТnI в крови. При сравнении значений сТnI у пациентов с нормальной и сниженной ФВ ЛЖ значимых различий обнаружено не было.

Kotby A.A. et al. (2020) оценивали возможности сТnI совместно со speckle-tracking эхокардиографией для выявления раннего повреждения миокарда у детей при ДМЖП [132]. Позднее закрытие даже самых «доброкачественных» маленьких изолированных ДМЖП может приводить к отдаленным неблагоприятным последствиям в более зрелом возрасте и отрицательно сказаться на функции желудочков сердца [156; 159; 164]. Авторы показали, что повреждение миокарда при ДМЖП наблюдалось в 73,3% случаев. Уровни сТn в крови были значительно выше у пациентов с ДМЖП с симптомами НК, по сравнению с бессимптомной группой. сТn положительно коррелировал с размерами левого предсердия, ЛЖ и отрицательно с показателем глобальной продольной деформацией миокарда (Global Longitudinal Strain – GLS). Кроме того, повышение сТn наблюдалось не только у пациентов с дилатацией ЛЖ, но и при нормальных размерах камер сердца. Было высказано предположение, что повреждение миокарда у таких пациентов происходит исходно на клеточном уровне и еще не является достаточно серьезным, чтобы привести к дисфункции миокарда. Таким образом, сТnI является самым чувствительным маркером для раннего выявления повреждения миокарда у пациентов с ДМЖП еще до развития дилатации или дисфункции ЛЖ.

Kayali S. et al. (2018) анализировали значимость сТnI и сТnT в зависимости от наличия легочной гипертензии (ЛГ) у детей при ВПС с лево-правым шунтом (ДМЖП, ОАП) [127]. Было показано, что значения сТnI, сТnT и NTproBNP были значимо выше у детей с ВПС и ЛГ, чем без ЛГ. Определена положительная

корреляционная связь между систолическим давлением в легочной артерии и данными маркерами. Помимо ремоделирования легочных сосудов, очевидно, что ЛГ вносит существенный вклад и в развитие повреждения миокарда, тем самым увеличивая риски отдаленных неблагоприятных событий. Это подтверждается данными метаанализа у взрослых пациентов с ЛГ, где сТn используется как независимый предиктор повышенного риска смерти [199]. Прогностическое значение сТn у детей изучено мало и требует дальнейших исследований.

Несмотря на повышенный интерес зарубежных коллег к изучению значимости тропонина у детей с ВПС, в отечественных работах представлены единичные работы по этой теме.

В диссертационной работе Шматковой Ю.В. (2006) проводилась оценка тропонина I, миоглобина и других лабораторных показателей при хронической сердечной недостаточности у детей от 3 месяцев до 16 лет при ВПС (n=15), кардиомиопатиях и другой патологии (n=72) [45]. У пациентов с ВПС значения сТnI были ниже, чем в контрольной группе у здоровых пациентов, что расходится с данными зарубежных исследователей. Так, медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1-Q3) сТnI у пациентов с ВПС составили 0,02 (0,003-0,22) нг/мл, в контрольной группе – 0,1 (0,05-0,27) нг/мл. Тем не менее, у пациентов с положительной динамикой течения ВПС при повторном измерении отмечалось снижение концентрации сТnI (внутри нормальных значений), а при летальном исходе наоборот, значительное повышение. Взаимосвязи между сТnI и СН у детей с ВПС получено не было. Выявлена положительная корреляционная связь сТnI с конечным диастолическим размером ЛЖ (КДР ЛЖ). Учитывая полученные результаты у детей с ВПС, необходимо отметить, что данное исследование проведено на небольшой выборке. Не был известен возраст контрольной группы, что могло повлиять на более высокие значения сТnI среди здоровых детей, по сравнению с больными. И не были указаны аналитические характеристики используемого теста, что не позволяет сделать сравнение относительно норм, установленных для взрослой популяции.

Другая диссертационная работа проводилась Кисленко О.А. (2013) [14]. Проводилась оценка диагностической значимости тропонина I и T у детей 1-го года жизни с кардиоваскулярной патологией: при ВПС в дооперационном (n=48), послеоперационном периоде (n=9) и кардиомиопатиях (n=5). В дооперационном периоде большую часть пороков составляли ДМЖП (60%). Дети в послеоперационном периоде поступали в среднем через 26 ± 3 суток после хирургического вмешательства. Группу сравнения составили дети без признаков СН с малыми аномалиями развития сердца и нарушением ритма в виде экстрасистолии или суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии вне приступа. Полученные концентрации сTnI и сTnT в основной и группе сравнения не превышали референсные значения, указанные производителем для взрослого населения. Однако в основной группе значения сTnI и сTnT были статистически значимо выше, чем в группе сравнения. Полученные данные автор трактует как остаточные концентрации сTn вследствие интраоперационной гибели кардиомиоцитов, и как течение подострой ишемии у пациентов с синдромом Бланда-Уайта-Гарланда и большими ДМЖП, что также проявлялось STT-изменениями на ЭКГ. Была выявлена отрицательная корреляционная связь между показателями сTnI и фракцией выброса, фракцией укорочения ЛЖ. Полученный результат автор связывает с гипоксическим цитолизом кардиомиоцитов на фоне миокардиальной дисфункции. Ограничение данного исследования заключается в малом объеме выборки при ряде нозологий и отсутствии контрольной группы из здоровых детей. Сравнение основной группы проводилось с детьми, которые наблюдались по поводу нарушений ритма сердца, что тоже, как известно, может приводить к повреждению миокарда и повышению уровня кардиомаркеров.

Касательно исследований сTn в кардиохирургии – тема достаточно хорошо изучена как отечественными, так и иностранными учеными. Показано, что повреждение миокарда пропорционально объему оперативного вмешательства [136]. Степень повышения тропонина коррелирует с длительностью искусственного кровообращения, тяжестью хирургического вмешательства и временем отсроченного ушивания грудины [83].

Широко обсуждается прогностическая ценность сТn. Считается, что он может рассматриваться как значимый предиктор послеоперационных осложнений у детей после коррекции ВПС. Kojima T. et al. (2020) установили, что уровень сТnI в 1-е сутки после операции может считаться значимым независимым предиктором длительности получения катехоламинов и продолжительности пребывания детей в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) после коррекции ВПС [131]. Считается, что затяжная циркуляция (более 1,5-2 месяцев) маркеров повреждения миокарда (сТn и КФК-МВ) в сыворотке крови у детей после оперативной коррекции ВПС сопряжена с проявлениями сердечной недостаточности и различными послеоперационными осложнениями [8].

Коллективом НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева во главе с Козар Е.Ф. (2015) было установлено, что повышение предоперационного уровня сТn также может быть связано с госпитальной летальностью после коррекции ВПС. Измерение сТn проводили до операции и через 3, 6, 12, 24, 72 и 96 часов после снятия зажима с аорты. В послеоперационном периоде отмечалось значительное увеличение концентрации сТn у всех пациентов. Пиковые значения наблюдались через 3-24 часа с тенденцией к снижению на 4-ые сутки наблюдения. У четырех пациентов с последующим летальным исходом отмечалось прогрессирующее нарастание СН и концентрации сТn (на вскрытии были обнаружены некротические очаги в миокарде). Результаты ROC-анализа показали, что именно предоперационный уровень сТn может считаться предиктором госпитальной смертности [133].

Таким образом, было установлено, что как предоперационные, так и ранние послеоперационные показатели сТnI у детей с ВПС могут являться информативными и диагностически значимыми инструментами при наблюдении за пациентами в условиях кардиохирургических стационаров [116; 133; 151; 153].

1.4.2. Тропонин I у детей при воспалительных заболеваниях миокарда

Самым частым показанием для назначения тропонинового теста у детей является диагностика миокардита [202]. Назначение данного анализа прописано в

клинических рекомендациях (Сила рекомендации 1; уровень доказательности В) [15]. Повышение сТп при миокардите обусловлено прямым воздействием инфекционного агента на сердечную мышцу. Данное воздействие может быть как диффузного, так очагового характера. сТп более чувствительны к повреждению кардиомиоцитов, по сравнению с КФК-МВ [71]. Также необходимо учитывать, что нормальный уровень сТп не исключает миокардит. Частота выявления миокардиального повреждения зачастую зависит от чувствительности лабораторного теста. Кроме того, уровень сТп при остром миокардите может больше зависеть от времени измерения, чем от тяжести повреждения миокарда и выраженности систолической дисфункции сердечной мышцы [146].

Одно время сТп считался маркером «систолической дисфункции миокарда», особенно среди детей с миокардитами и тяжелым течением сепсиса [48; 93; 97; 150]. Впоследствии данное утверждение было пересмотрено, в виду того, что не всегда наблюдается корреляция между уровнем сТп и степенью систолической дисфункции. Это наглядно продемонстрировано в ретроспективном исследовании McGovern E. et al. (2021) [149]. Авторы поставили перед собой задачу определить, возможно ли использовать стандартный сТпI для выявления острой дисфункции миокарда у ранее здоровых детей. В результате, чувствительность сТпI для выявления острой дисфункции миокарда составила 66% (95% ДИ: 30-93), специфичность – 94% (95% ДИ: 92-96), положительная прогностическая ценность – 16% (95% ДИ 6-31%), отрицательная прогностическая ценность – 99% (95% ДИ 98-100%). Таким образом, был сделан вывод, что использование сТп в качестве скрининга миокардиальной дисфункции у детей имеет ограниченную пользу. Кроме того, авторами отмечено интересное наблюдение, что у детей без систолической дисфункции чаще встречался повышенный сТп, чем при пониженной ФВ ЛЖ. Это говорит о многофакторной природе миокардиального повреждения, которое вероятнее всего зависит от основной патологии.

Сообщается, что при миокардитах уровни сТп выше, чем при другой патологии. В исследовании Soongswang J. et al. (2002) проводилось сравнение значений тропонина между пациентами с миокардитами, дилатационной

кардиомиопатией (ДКМП) и ДМЖП с проявлениями сердечной недостаточности [178]. Было установлено, что дети с миокардитом имеют значимо более высокие значения сТn, по сравнению с ДКМП и ДМЖП, несмотря на то что при ДКМП степень систолической дисфункции была наиболее выраженной. В последующих работах [177] авторами была предложена точка отсечения уровня сТnТ (только для конкретного теста Roche Diagnostics), которая может быть использована в диагностике острого миокардита – 0,052 нг/мл (чувствительность, 71%; специфичность 86%).

В исследовании Al-Biltagi M. et al. (2010) было показано, что значения сТnI и сТnТ значительно выше у пациентов с фульминантным, чем с острым миокардитом [48]. Определялась достаточно сильная отрицательная корреляционная связь между сТn и систолической функцией желудочков сердца. Смертность была выше среди детей с фульминантным миокардитом (8 из 25, 32%), чем с острым (3 из 40, 7,5%). И значения сТn у умерших были значимо выше, чем у выживших. В течение года при динамическом наблюдении 25% детей с острым и 4% с фульминантным миокардитом был установлен диагноз ДКМП. Значимых различий исходных значений сТn между пациентами, у которых в последующем миокардит трансформировался в ДКМП, и теми, у кого диагностировано клиническое выздоровление, не отмечалось, что ставит под сомнение информативность сТn в плане отдаленного прогноза.

Прогностическое значение сТn при миокардитах окончательно не определено. Часть исследователей предлагают использовать его в качестве предиктора неблагоприятного исхода. В крупном ретроспективном многоцентровом исследовании Butto A. et. al. (2018) было показано, что детям с миокардитом и повышенным сТn в первые 72 часа госпитализации чаще проводилась экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) по неотложным показаниям [70]. Всего повышение сТn из 149 детей с миокардитом отмечалось в 81% случаев. Общая смертность составила 7,3% и не была связана с аномальным исходным уровнем сердечного тропонина.

Было показано, что значения сТnI при миокардите могут нести важную прогностическую информацию, главным образом в отношении смертности, возникновения нарушений ритма и гемодинамических расстройств [73]. Chang Y.J. et al. (2019) установили, что дети с летальным исходом миокардита имели значимо более высокие уровни сТnI и КФК-МВ. По данным ROC-анализа были установлены точки отсечения для сТnI и ФВ ЛЖ, ассоциированные с повышенным риском летальности. Если при поступлении у ребенка отмечалось повышение сТnI более 45 нг/мл в совокупности со снижением ФВ ЛЖ менее 42%, то положительная прогностическая ценность летального исхода составляла 100%, отрицательная прогностическая ценность – 90,4%. Дополнительно было установлено, что при повышении сТnI более 45 нг/мл шансы возникновения гипотонии возрастали в 5,9 раз, а нарушений ритма в 8,47 раз.

Между тем в других работах были получены противоположные данные, что повышенный уровень сТn не может использоваться для прогнозирования неблагоприятного исхода. Imazio M. et al. (2013) на взрослой выборке показали, что независимо от исходного или пикового значения сТn у большинства пациентов через 12 месяцев наблюдения отмечалось восстановление ФВ ЛЖ и не было зарегистрировано ни одного летального исхода [115]. Это согласуется с педиатрическим исследованием Kobayashi D. et al. (2012), где авторы продемонстрировали, что несмотря на заметно повышенные маркеры повреждения миокарда в дебюте миоперикардита, в последующем клиническое течение было благоприятным без формирования систолической дисфункции миокарда и других неблагоприятных исходов [128].

1.4.3. Тропонин I у детей при невоспалительных заболеваниях миокарда

Кардиомиопатии (КМП) представлены широким этиологическим спектром, где рассматриваются генетические, воспалительные, токсические, иммунные или нейроэндокринные факторы [92]. Процессы программируемой клеточной гибели

тесно сопряжены с данной группой заболеваний. Апоптоз и некроз КМЦ приводит к ремоделированию миокарда, нарушению систолической и диастолической функции сердца [58]. До конца не ясно, является ли апоптоз первичным, самостоятельным этиологическим фактором, либо развивается на фоне вторичных причин, например хронической сердечной недостаточности [3]. При СН миокардиальное повреждение провоцируется целым рядом патофизиологических причин, среди которых активация адренергических, ренин-ангиотензин-альдостероновых или эндотелиновых сигнальных путей, воздействие провоспалительных цитокинов, оксида азота, окислительного и механического стресса. Каждый из этих факторов по отдельности или в комбинации может способствовать апоптозу или некрозу КМЦ посредством активации определенных генетических путей. Все эти механизмы могут обуславливать фазовые приступы высвобождения сТn и прогрессирование заболевания. Более того, была выдвинута гипотеза, что чем сильнее ремоделирование миокарда, тем более он подвержен процессам миокардиального повреждения [58; 145].

При КМП у детей определение сТn не внедрено в рутинную практику. В отличие от взрослых, в педиатрии мало что известно о сердечных биомаркерах, их диагностической и прогностической ценности при дилатационной или гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Об этом свидетельствует единичное количество исследований, как в отечественных, так и зарубежных источниках (менее 10 публикаций по данным поиска в «Web of Science»). Об актуальности и необходимости изучения роли кардиомаркеров у детей с КМП можно судить по крупному многоцентровому проспективному исследованию, недавно запущенному в США [94]. В него вошло около 300 детей с ДКМП и ГКМП. Решено проанализировать различные маркеры – в частности сТnT, NT-proBNP, стимулирующий фактор роста ST2 и др. Основной задачей стало определение прогностической роли данных биомаркеров и их связи с клинико-инструментальными методами. В 2019 году опубликованы только критерии включения, основные результаты на данный момент еще не объявлены.

Из доступных на сегодняшний день иностранных работ, посвященных исследованию маркеров повреждения миокарда при КМП, большинство рассматривают сTnT. Очень мало данных касательно сTnI, его значениях и взаимосвязях с инструментальными показателями. Например, в уже упомянутом выше исследовании Soongswang J. et al. (2002) было показано, что у детей с ДКМП наблюдается значимое повышение сTnT, выше чем при ДМЖП, но ниже, чем при миокардите [178]. В сообщении Lipshultz S. et al. (2008) [140] говорится о повышении сTnT у детей с ГКМП в 14% случаев. По мнению многих исследователей, более надежным маркером повреждения миокарда у пациентов с КМП считается именно тропонин I, а не T. Это связано с возможной экспрессией сTnT в скелетной мускулатуре [166; 170; 195], что необходимо учитывать у пациентов с наследственной нервно-мышечной патологией. Известно, что при мышечных дистрофиях помимо поражения скелетной мускулатуры вовлекается сердечная мышца с формированием дилатационного фенотипа кардиомиопатии [163]. Сообщается, что повышение сTn у детей с мышечными дистрофиями может быть хроническим бессимптомным или острым, связанным с симптомами сердечной дисфункции, что требует дальнейшего изучения [179].

У взрослых пациентов сTn активно используется как предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при КМП [55; 58; 169; 188]. В качестве прогностического маркера могут быть использованы как стандартные, так и высокочувствительные тропониновые тесты. Однако в глобальном масштабе последние демонстрируют более высокие показатели эффективности [50]. Показано, что при снижении ФВ ЛЖ <30% и повышении сTn риск смерти увеличивался в 18,8 раз, по сравнению с пациентами с нормальной ФВ ЛЖ и сTn. Выявлена положительная корреляционная связь между сTn и NTproBNP. Однако значимых корреляций между сTn и ФВ ЛЖ установлено не было [126].

Среди отечественных трудов первой по исследованию значимости сTnI у детей с КМП стала диссертационная работа Шматковой Ю.В. (2006). Автором проведен анализ сTnI, а также других маркеров среди пациентов с ДКМП и ГКМП. Как и при ВПС, при КМП отмечалось снижение сTnI по сравнению с

контрольной группой из здоровых детей, что расходится с вышеописанными исследованиями. Кроме того, у автора получились более низкие значения сТn при обструктивной форме ГКМП, чем при необструктивной. Вероятно, полученные результаты связаны с чувствительностью используемой тест-системы. Однако, при оценке сТnI при различных стадиях СН, было показано, что при НК 2Б-3 ст. уровни сТn были выше по сравнению с группой контроля. И при анализе исхода было показано, что дети в летальной группе имели более высокие показатели сТnI, по сравнению с контрольной группой. Значимых корреляций между сТn и миоглобином, КФК, размерами и ФВ ЛЖ, а также возрастом больного, дебютом и длительностью течения ДКМП выявлено не было. При ГКМП взаимосвязи между сТn и стадиями СН или исходом заболевания не установлено.

В более поздней работе Черных Н.Ю. и соавт. (2018) была представлена диагностическая значимость маркеров ишемии миокарда у детей 7-17 лет с асимметричной формой ГКМП [38]. Оценивались значения сТnI, а также миоглобина, ЛДГ, КФК-МВ и NT-proBNP. Продемонстрировано, что дети с обструктивной формой заболевания имели значимо более высокие показатели маркеров ишемии миокарда (в т.ч. сТnI) по сравнению с необструктивной формой. Выявлены значимые обратные связи между показателями деформации миокарда (тотальной продольной, радиальной и циркулярной) и сТnI.

1.4.4. Тропонин I у детей при нарушениях сердечного ритма

Среди всех публикаций, посвященных исследованию тропонина у детей, менее всего изучена его диагностическая значимость при нарушениях ритма сердца (НРС). Механизм повышения сТn при тахиаритмиях уже известен и связывается с несоответствием между возрастающей на фоне тахикардии потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Укорочение диастолической фазы во время приступа приводит к относительной гипоперфузии миокарда, и как следствие к ишемии сердечной мышцы.

В отечественных публикациях оценка сТn у пациентов с различными НРС не проводилась, за исключением диссертанта Мурзиной О.Ю. (2005) [29]. Автор оценивала последствия воздействия на миокард радиочастотной абляции (РЧА) при аритмиях у детей с помощью маркера повреждения сТnI. В исследование были включены дети с атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией, желудочковыми экстрасистолиями и тахикардиями, предсердными тахикардиями. До РЧА повышение сТnI выше референсных значений наблюдалось у 20% пациентов, на 3-ий день после данной инвазивной манипуляции доля пациентов с положительным тропониновым тестом уже составляла 52%. Это было одно из первых упоминаний в отечественных работах, что повышение сТn может наблюдаться у детей с аритмиями в дооперационном периоде.

В зарубежных работах об использовании тропонинового маркера при аритмиях у детей чаще всего упоминается в обзорных статьях, которые только констатируют факт возможного повышения сТn при НРС без анализа провоцирующих факторов [75; 82; 157; 202]. Кроме того, Chong D. et al. (2018) в проведенном ретроспективном обзоре сообщают, что повышение сТn может наблюдаться не только у детей с тахикардиями, но и с брадиаритмиями [75].

Сравнительно недавно сербские коллеги описали повышение сТnI у двух детей с суправентрикулярной тахикардией (СВТ) без органического поражения сердца [174]. Оба пациента имели повышенный сТnI при поступлении, причем значения последнего были выше у ребенка с более длительным пароксизмом (8 против 12 ч.). После купирования приступа на 4 день антиаритмической терапии в обоих случаях сТnI снизился до нормальных значений. Авторы не исключают, что сТnI может иметь прогностическое значение в отдаленном периоде, но для этого требуется проведение проспективного исследования большей мощности.

Moore J.P. et al. (2016) впервые оценили прогностическое значение сТn у детей с наджелудочковыми тахикардиями [154]. Значимыми предикторами повышения сТn были определены частота пульса и длительность тахикардии. Всего положительный тропониновый тест отмечался в 29% случаев (14 из 48 детей). У этих детей среднее артериальное давление (АД) было ниже (73 против

85 мм рт. ст., $p < 0,05$), а значения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и продолжительность тахикардии выше (Ме 4,2 ч против 1 ч, $p < 0,05$). Неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов не отмечалось.

В 2021 году были опубликованы результаты многоцентрового ретроспективного исследования сTnI у детей с СВТ за 10-летний период (с 2010 по 2021 г.) в Тайване [201]. Из 112 пациентов «+» тропониновый тест имели 26% ($n=29$). Оценивалось прогностическое значение сTnI, может ли он являться предиктором 30-дневного рецидива СВТ и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Было показано, что повышение сTn не зависело от ЧСС. Частота госпитализации в ОРИТ была выше у детей с положительным сTn (41,4% против 16,9%). сTn не оказывал значимого влияния на продолжительность пребывания в стационаре. Значимых корреляций между сTn и показателями ФВ ЛЖ, размерами левых камер выявлено не было. При оценке клинических исходов у пациентов с «+» тропониновым тестом не было зарегистрировано неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, а частота возникновения рецидивов СВТ в 30-дневный период наблюдения не отличалась от группы пациентов с «-» тестом. Таким образом, авторы пришли к выводу, что сTn имеет низкую предсказательную ценность в прогнозировании исходов у детей с СВТ.

О прогностической роли сTn при НРС на сегодняшний день имеются сообщения в большей степени среди взрослых пациентов. Повышение сTn при наджелудочковых тахикардиях у взрослых по разным источникам наблюдается в 12-48% случаев [76; 174]. Yedder N. Ben et al. (2011) показали, что у пациентов с «+» сTn отмечались более высокие показатели ЧСС и чаще регистрировалась депрессия сегмента ST более 1 мм [200]. При этом различий значений сTn в зависимости от продолжительности СВТ установлено не было. Borkovich M. et al. (2020) сообщают, что пациенты с СВТ и «+» сTnI могут быть подвержены риску развития неблагоприятных сердечных событий в будущем (риск инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти или впервые возникшей СН). (2020) [67]

В крупном мета-анализе было показано, что пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) и повышенным сTn имели высокий риск неблагоприятных

сердечно-сосудистых событий (ОР 1,93; 95% ДИ 1,61-2,30) и летального исхода (ОР 2,04; 95% ДИ 1,56-2,67), по сравнению с пациентами с ФП, но без повышения сТн. Причем прогностическое значение сТн обнаруживалось независимо от чувствительности теста и размера выборки. На основании этого авторы предлагают использовать сТн для стратификации риска при ФП [95].

Представленный обзор литературы демонстрирует современное состояние проблемы использования сердечных тропонинов в детской практике. В отличие от иностранных публикаций, среди отечественных работ имеется ограниченное количество исследований, посвященных изучению сТнI у детей с различной кардиальной патологией. Учитывая результаты ранее проведенных исследований у педиатрических пациентов с врожденными пороками сердца и кардиомиопатиями, имеется необходимость актуализировать диагностическую значимость сТнI при данных патологиях. Также необходимо оценить, представляет ли диагностическую ценность сТнI у детей с нарушениями ритма сердца. Среди отечественных данных исследование сТн при различных аритмиях ранее не проводилось, в зарубежных источниках подобные работы насчитываются в единичном количестве. Научный и практический интерес представляет сравнение значений сТнI у детей при различной кардиальной патологии. Остается актуальным вопрос, может ли сТнI иметь прогностическое значение у детей с кардиальной патологией.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Научно-квалификационная работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина в ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (научный руководитель – д.м.н., профессор кафедры Трунина И.И., заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Шумилов П.В.). Клиническое обследование, наблюдение пациентов и набор материала проводился преимущественно на базе кардиологического отделения ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (главный врач – д.м.н. Османов И.М., заведующий отделением кардиологии – д.м.н. Трунина И.И.) в период с 2018 по 2021 год. Часть материала для исследования была набрана на базе отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (главный врач – к.м.н. Горев В.В., заведующий отделением – д.м.н. Абрамян М.А.).

Исследование являлось ретроспективно-проспективным. Ретроспективный анализ включал изучение историй болезни и медицинской документации 124 (39,1%) детей, проходивших стационарное лечение с 2014 по 2017 гг. Проспективное исследование проводилось с 2018 по 2021 гг. В ходе проспективной части работы было обследовано 193 (60,9%) ребенка. Всего в исследование было включено 317 детей. Основную группу исследования составили 262 ребенка, которые были распределены на три подгруппы в зависимости от вида кардиальной патологии. В первую подгруппу вошли 91 ребенок с патологией миокарда. Вторую подгруппу составили 110 детей с нарушениями ритма сердца. В третью подгруппу был включен 61 ребенок с врожденными пороками сердца. Группу контроля составили 55 детей без патологии сердечно-сосудистой системы. Всем детям проводилось стандартное обследование согласно кардиологическому профилю и обязательное количественное измерение уровня тропонина I в цельной крови иммунохроматографическим методом (Рисунок 5).

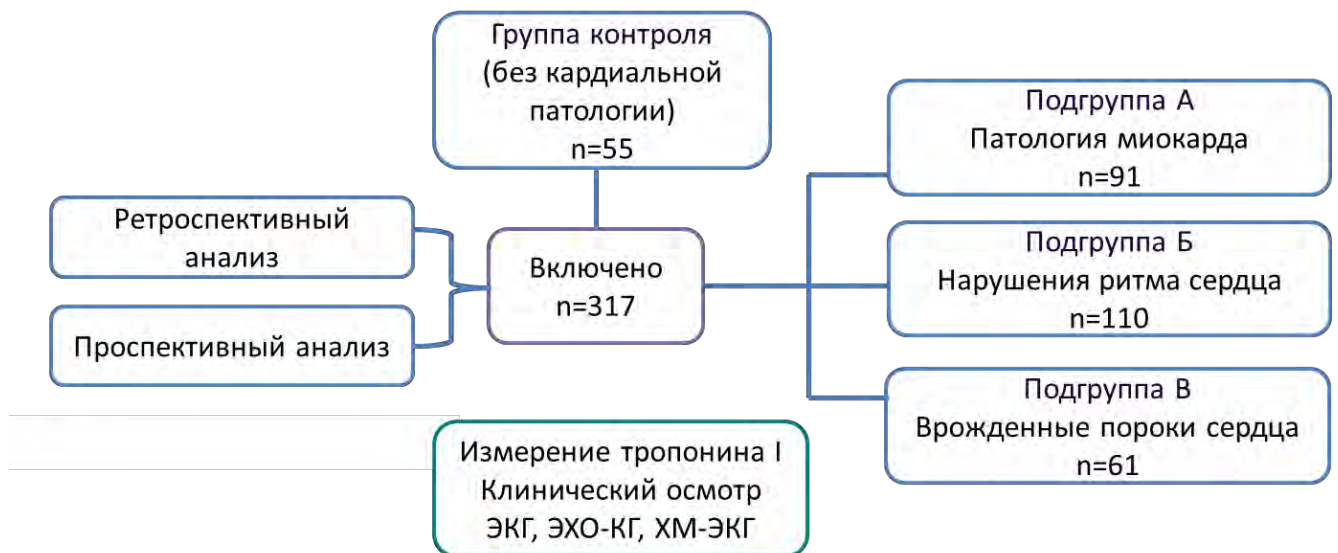


Рисунок 5 – Дизайн исследования

Критерии включения пациентов в исследование:

- Возраст детей от 28 дней жизни до 18 лет.
- Дети с документированной кардиальной патологией – врожденные пороки сердца, нарушения сердечного ритма, миокардиты, кардиомиопатии.
- Согласие со стороны родителей/ребенка на измерение уровня тропонина I в периферической крови.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Возраст ребенка менее 28 дней жизни.
- Дети с наличием хронической болезни почек, почечной недостаточности или иным генезом снижения СКФ по Шварцу <90 мл/мин/1,73м².
- Дети с наличием тяжелой сопутствующей соматической патологией (в т.ч. с заболеваниями центральной нервной системы)
- Дети, перенесшие хирургические вмешательства на сердце (в анамнезе).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол заседания № 180 от 17 декабря 2018г.).

2.2. Характеристика групп пациентов

Всего в исследование было включено 317 детей. Основную группу составили 262 ребенка. В группу контроля вошли 55 детей.

Характеристика пациентов основной группы

Основную группу исследования составили 262 ребенка с различной кардиальной патологией – 131 (50%) мальчик и 131(50%) девочка (Рисунок 6).

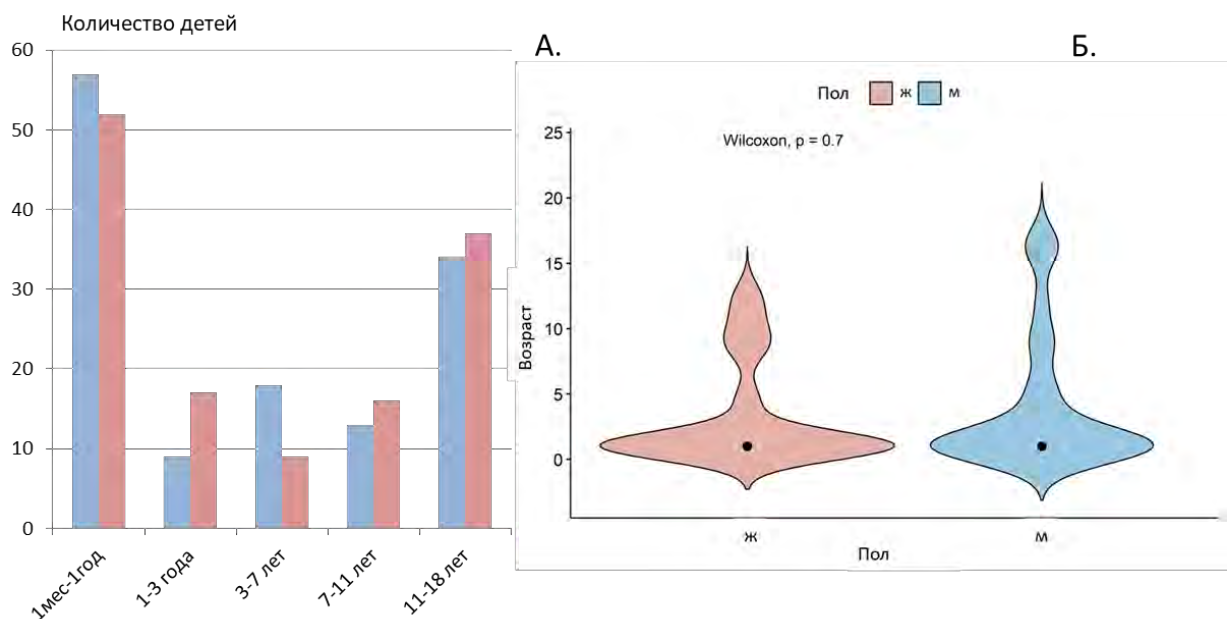


Рисунок 6 – Распределение детей по возрасту и полу в основной группе (n=262)

Примечание: А. Распределение детей по возрастным группам. Б. Медиана возраста мальчиков и девочек (обозначена точками). Контурами показана плотность распределения по возрасту.

Медиана возраста мальчиков в основной группе составила 3 года, девочек – 2 года.

Основная группа была подразделена на 3 подгруппы в зависимости от вида сердечно-сосудистого заболевания:

- 1) Подгруппа А – 91 (34,7%) ребенок с патологией миокарда.
- 2) Подгруппа Б – 110 (42%) детей с нарушениями ритма сердца.
- 3) Подгруппа В – 61 (23,3%) ребенок с врожденными пороками сердца.

Подгруппа А.

Подгруппу А составили дети с различной патологией миокарда в количестве 91 человек (43 девочки, 48 мальчиков). (Рисунок 7).

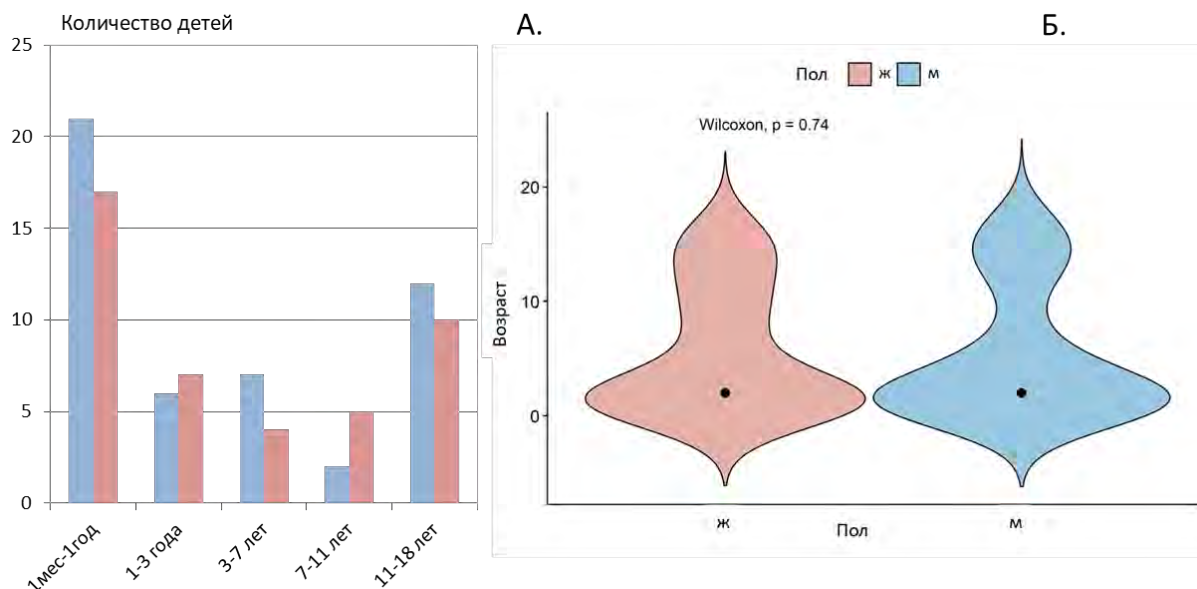


Рисунок 7 – Общее распределение детей по возрасту и полу в подгруппе А (n=91)

Примечание: А. Распределение детей по возрастным группам. Б. Медиана возраста мальчиков и девочек (обозначена точками). Контурами показана плотность распределения по возрасту.

Медиана возраста девочек и мальчиков в подгруппе А составила 2 года.

Распределение детей в зависимости от диагноза внутри подгруппы А было следующим:

- 16 (17,6%) детей с миокардитами;
- 75 (82,4%) детей с кардиомиопатиями – дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и синдромом некомпактного миокарда левого желудочка (НМЛЖ).

Возрастные и гендерные характеристики детей при перечисленных патологиях представлены ниже (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение детей в зависимости от возраста и пола при различных нозологиях в подгруппе А (n=91)

Нозология	Количество детей, n (%)		Возраст, лет Me (Q1 – Q3)
	мальчики	девочки	
Миокардит	8 (50)	8 (50)	5 (2-9)
Кардиомиопатии			
Дилатационная кардиомиопатия	20 (57,1)	15 (42,9)	2 (1-8,5)
Гипертрофическая кардиомиопатия	11 (50)	11 (50)	7,5 (1-16)
Некомпактный миокард ЛЖ	9 (50)	9 (50)	1 (1-2)

Как видно из Таблицы 4 в подгруппу А вошло примерно равное количество мальчиков и девочек при каждой патологии, без значимых различий по возрасту ($p>0,05$).

Диагноз в подгруппе А выставлялся по совокупности данных анамнеза, клинической картины, физикального осмотра и лабораторно-инструментального обследования, в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [15; 32].

Согласно классификация миокардитов у детей (по Н.А. Белоконь, 1984 г. в модификации рабочей группы Ассоциации детских кардиологов России 2010 г.) дети с миокардитами были распределены по следующим критериям:

По периоду возникновения – приобретенный миокардит диагностирован у 15 (93,8%) детей, врожденный миокардит у 1 (6,3%) ребенка.

По этиологическому фактору – инфекционный миокардит диагностирован у 14 (87,5%) детей, токсический миокардит у 2 (12,5%) детей.

По течению – острый миокардит диагностирован у 12 (75%) детей, подострый миокардит у 4 (25%) детей.

По тяжести – легкий миокардит отмечался у 1 (6,3%) ребенка, среднетяжелый миокардит – у 10 (62,5%) детей, тяжелый – у 5 (31,3%) детей.

По стадии сердечной недостаточности (СН) – 3 (18,8%) ребенка имели симптомы СН I стадии, 5 (31,3%) детей – симптомы СН 2А стадии. У 8 (50%) детей симптомы СН отсутствовали.

Распределение детей с гипертрофической кардиомиопатией было следующим:

14 (63,6%) детей с идиопатическими формами ГКМП;

3 (13,6%) детей имели наследственные заболевания обмена веществ (2 – болезнь Помпе, 1 – мукополисахаридоз I типа);

4 (18,2%) детей с синдромом Нунан (мутация в гене RPTN11, RAF1, NEXN);

1 (4,5%) ребенок с митохондриальной патологией (мутация в гене COX10).

Из них у 13 (59,1%) человек отмечалась симметричная форма ГКМП, у 9 (40,9%) человек – ассиметричная. 14 (63,6%) детей имели необструктивный вариант заболевания, 8 (36,4%) детей – обструктивный.

Распределение детей с дилатационной кардиомиопатией было следующим:

22 (62,9%) ребенка с идиопатическим вариантом ДКМП;

4 (11,4%) детей с постмиокардитической ДКМП;

4 (11,4%) детей с ДКМП на фоне мышечной дистрофии (мутации в гене DMD, LMNA);

1 (2,9%) ребенок с семейной формой ДКМП;

3 (8,6%) детей с ДКМП с установленными генетическими мутациями (в генах DES, DSP, TPM1);

1 (2,9%) ребенок имел развитие ДКМП на фоне системного заболевания мышечной ткани (синдром Элерса-Данло).

Принимая во внимание, что синдром некомпактного миокарда ЛЖ является клинически и генетически гетерогенным врожденным поражением миокарда, было решено рассмотреть их отдельно, сравнивая с вышеописанными вариантами кардиомиопатий. В нашей выборке дети с НМЛЖ имели различные анатомические варианты ремоделирования миокарда:

- 3 (16,7%) детей имели изолированный фенотип (бессимптомный);
- 10 (55,6%) детей имели дилатационный фенотип;
- 2 (11,1%) детей имели рестриктивный фенотип;
- 3 (16,7%) детей имели смешанный фенотип – дилатационно-гипертрофический;

Из них 4 ребенка имелиотягощенный по кардиомиопатии семейный анамнез. Только у 2 из 18 детей был установлен генетический вариант заболевания – выявлены патологические мутации в генах MYH7 и FLNC.

Подгруппа Б.

Подгруппу Б составили 110 детей с нарушениями ритма сердца без органической патологии сердца: 56 девочек, 54 мальчика (Рисунок 8).

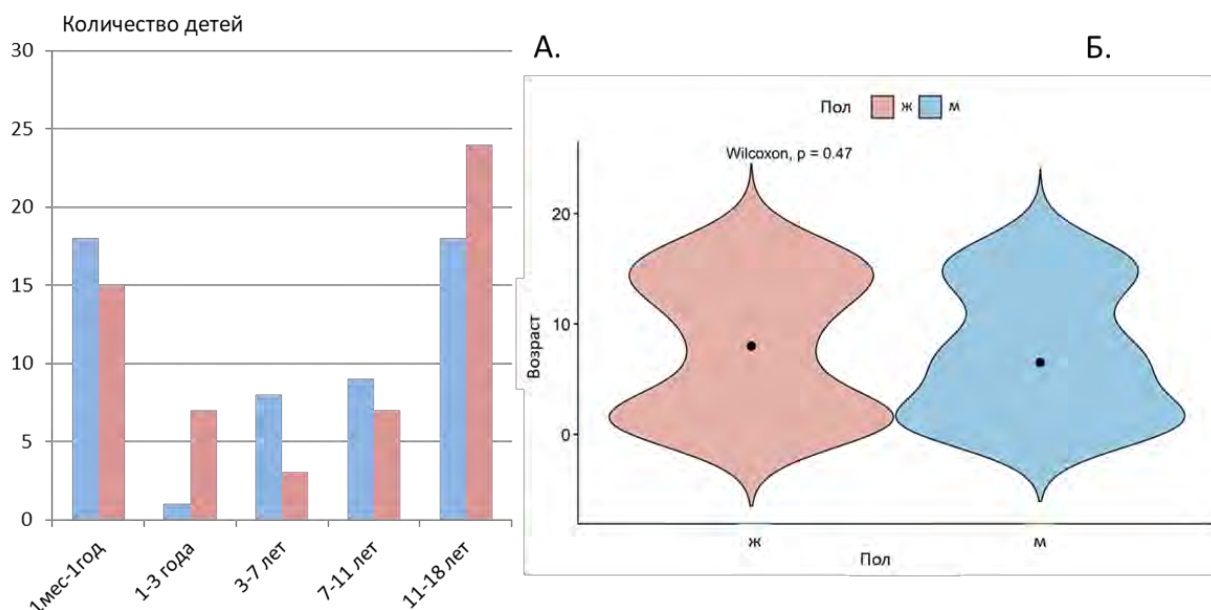


Рисунок 8 – Общее распределение детей по возрасту и полу в подгруппе Б (n=110)

Примечание: А. Распределение детей по возрастным группам. Б. Медиана возраста мальчиков и девочек (обозначена точками). Контурами показана плотность распределения по возрасту.

Медиана возраста мальчиков в подгруппе Б составила 6,5 лет, девочек – 8 лет.

В данной подгруппе анализ проводился в зависимости от:

- характера проявлений нарушений ритма – отдельно рассматривались дети с тахикардиями, брадиаритмиями, экстрасистолией (ЭС);
- от топики нарушений ритма – анализировались дети с желудочковыми и наджелудочковыми аритмиями.

На основании этого были выделены следующие нозологические единицы:

- 1) Желудочковая экстрасистолия (ЖЭС)
- 2) Желудочковая тахикардия
- 3) Наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС)
- 4) Наджелудочковая тахикардия
- 5) Брадиаритмии (атриовентрикулярная блокада (АВБ), синдром слабости синусового узла).

Возрастные и гендерные характеристики детей подгруппы Б в зависимости от нозологии приведены в таблице ниже (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение детей в зависимости от возраста и пола при различных нарушениях ритма в подгруппе Б (n=110)

Нозология	Количество детей, n (%)		Возраст, лет Me (Q1 – Q3)
	мальчики	девочки	
Желудочковые нарушения ритма			
Желудочковая экстрасистолия	15 (42,9)	20 (57,1)	8 (2-14,5)
Желудочковая тахикардия	6 (66,7)	3 (33,3)	7 (1-14)
Наджелудочковые нарушения ритма			
Наджелудочковая экстрасистолия	4 (28,6)	10 (71,4)	11,5 (7-14)
Наджелудочковая тахикардия	22 (59,5)	15 (40,5)	4 (1-14)
Брадиаритмии			
Брадиаритмии	7 (46,7)	8 (53,3)	2 (1-9,5)

При анализе данных из Таблицы 5 статистически значимых различий в зависимости от пола и возраста установлено не было ($p>0,05$).

Дети с желудочковой и наджелудочковой экстрасистолией имели различную частоту возникновения экстрасистол. Редкая экстрасистолия (менее 10% за сутки по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру) отмечалась у 11 детей, частая экстрасистолия (более 10% за сутки) – у 38 детей.

Все дети (n=9) с желудочковой тахикардией имели неустойчивый характер аритмии (продолжительность приступа менее 30 секунд).

Дети с наджелудочковыми тахикардиями были распределены следующим образом:

А) у 27 детей отмечалась пароксизмальная форма тахикардии:

- 15 детей с неустойчивой наджелудочковой тахикардией (длительность приступов менее 30 секунд);

- 11 детей с устойчивой наджелудочковой тахикардией (длительность приступов более 30 секунд);

- 1 ребенок с пароксизмальной тахисистолической формой фибрилляции предсердий (длительность приступа до 48 часов);

Б) у 10 детей отмечалась непароксизмальная (хроническая) форма тахикардии:

- у 4 детей хроническая непрерывно-рецидивирующая наджелудочковая тахикардия;

- у 5 детей постоянная наджелудочковая тахикардия;

- 1 ребенок с постоянной тахисистолической формой фибрилляции предсердий.

Среди брадиаритмий 3 детям диагностирован синдром слабости синусового узла (1, 2 вариант). Остальные 12 детей наблюдались по поводу АВБ 2-3 степени. Причем у 2 из 12 детей АВБ была следствием врожденного иммунологического поражения проводящей системы сердца на фоне «синдрома неонатальной волчанки».

Подгруппа В.

Подгруппу В составили 61 ребенок с неоперированными ранее врожденными пороками сердца (32 девочки, 29 мальчиков) (Рисунок 9).

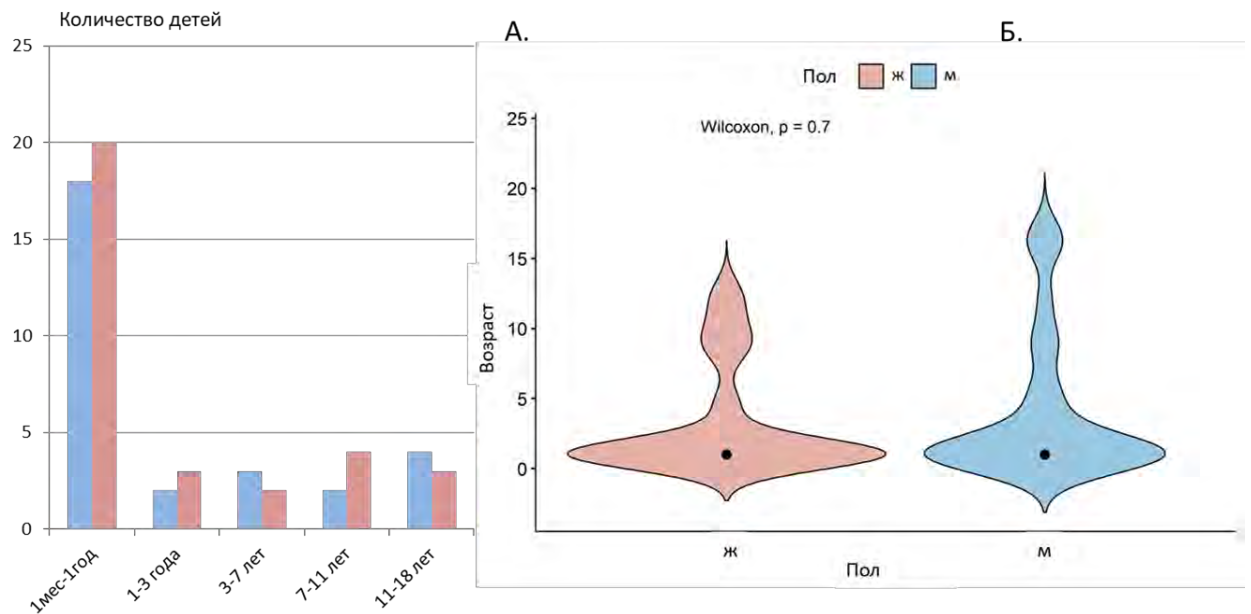


Рисунок 9 – Общее распределение детей по возрасту и полу в подгруппе В (n=61)
Примечание: А. Распределение детей по возрастным группам. Б. Медиана возраста мальчиков и девочек (обозначена точками). Контурами показана плотность распределения по возрасту.

Медиана возраста девочек и мальчиков в подгруппе В составила 1 год

С учетом гемодинамической нагрузки на миокард дети были распределены следующим образом:

ВПС с преобладанием преднагрузки (нагрузка объемом) имели 37 (60,7%) детей. Объемная нагрузка на миокард наблюдается вследствие дополнительного притока крови в камеры сердца через септальные дефекты или открытый артериальный проток (гиперволемиа малого круга кровообращения) и при недостаточности клапанов сердца.

ВПС с преобладанием постнагрузки (нагрузка сопротивлением) имели 19 (31,1%) детей. Нагрузка сопротивлением проявляется напряжением миокарда в ответ на препятствие току крови на уровне камер сердца (клапанные стенозы) или магистральных сосудов (коарктация аорты).

Отдельно выделены ВПС с аномалиями коронарных артерий, которые отмечались у 5 (8,2%) детей.

Возрастные и гендерные характеристики отражены в Таблице 6.

Таблица 6 – Распределение детей в зависимости от возраста и пола при различных ВПС в подгруппе В (n=61)

Вид врожденного порока сердца	Распределение по полу, n (%)		Возраст, лет Me (Q1 – Q3)
	мальчики	девочки	
С преднагрузкой на миокард			
Дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток и др.	15 (40,5)	22 (59,5)	1 (1-8)
С постнагрузкой на миокард			
Коарктация аорты, стеноз аортального клапана, стеноз легочной артерии и др.	11 (57,9)	8 (42,1)	1 (1-4)
С анаомалиями коронарных артерий			
Аномальное отхождение коронарной артерии от легочной артерии, критический стеноз левой коронарной артерии	3 (60)	2 (40)	1 (1-1)

При анализе показателей Таблицы 6 статистически значимых возрастных и гендерных различий не установлено ($p>0,05$).

Распределением нозологий в подгруппе В:

- ВПС с преобладанием преднагрузки на миокард:
 - дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) – 8 детей;
 - дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) – 14 детей;
 - открытый артериальный проток (ОАП) – 5 детей;
 - двустворчатый аортальный клапан с недостаточностью различной степени выраженности (1-3 ст.) – 4 ребенка;
 - единственный желудочек сердца – 1 ребенок;
 - артерия легочной артерии 4 типа с подаортальным ДМЖП – 1 ребенок;
 - врожденная недостаточность митрального клапана 2-3 ст. – 2 ребенка;
 - аномалия Эбштейна с трикуспидальной недостаточностью 2-3 степени – 2 ребенка.

- ВПС с преобладанием постнагрузки на миокард:
 - коарктация аорты с градиентом систолического давления (ГСД) 60-98 мм рт.ст. – 6 детей;
 - стеноз легочной артерии (СЛА) с ГСД от 35 до 100 мм рт.ст. – 3 детей;
 - стеноз аортального клапана с ГСД 20-67 мм рт.ст. – 5 детей;
 - тетрада Фалло – 3 детей;
 - врожденный стеноз митрального клапана с ГСД 30 мм рт.ст. – 1 ребенок
 - транспозиция магистральных артерий с ДМЖП и стенозом легочной артерии (ГСД 55 мм рт.ст.) – 1 ребенок.
- ВПС с аномалиями коронарных артерий:
 - аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии (синдром Бланда-Уайта-Гарланда) – 4 детей;
 - критический стеноз устья левой коронарной артерии – 1 ребенок.

Характеристика детей группы контроля

Группу контроля представляли дети от 28 дней жизни до 18 лет без заболеваний сердечно-сосудистой системы (Рисунок 10).

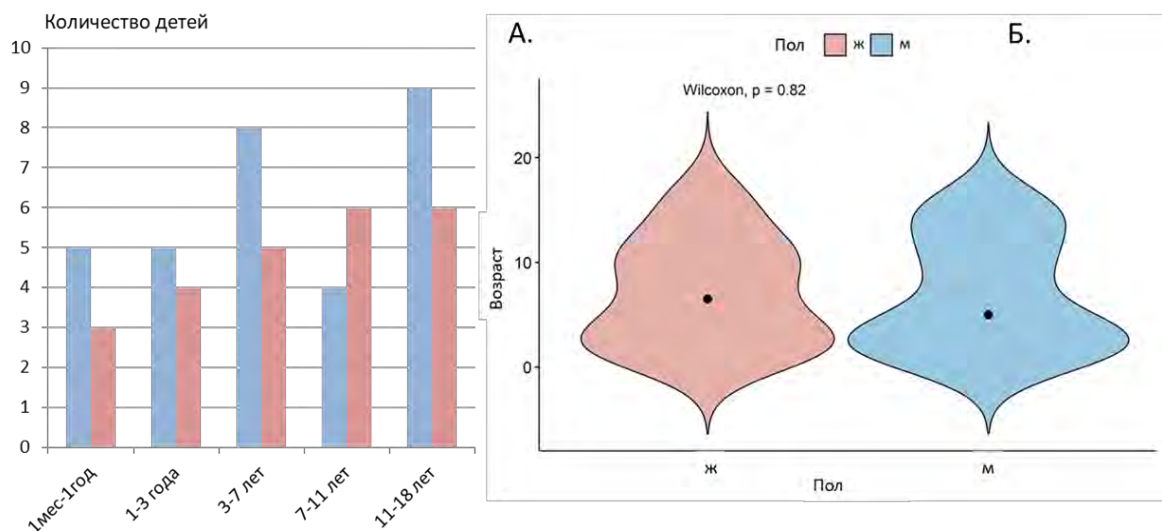


Рисунок 10 – Распределение детей по возрасту и полу в группе контроля (n=55)

Примечание: А. Распределение детей по возрастным группам. Б. Медиана возраста мальчиков и девочек (обозначена точками). Контурами показана плотность распределения по возрасту

Дети были равномерно распределены по возрасту и полу – 31 (56,4%) мальчик и 24 (43,6%) девочки. Медиана возраста мальчиков составила 5 лет, девочек – 6,5 лет. Возрастные периоды были выбраны с учетом этапов роста и развития согласно классификации ВОЗ.

Набор детей для группы контроля осуществлялся в отделении детской урологии-андрологии и плановой хирургии ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (заведующий отделением – к.м.н. Буркин А.Г.) из числа лиц, записанных на плановую госпитализацию по поводу коррекции пупочной/паховой грыжи или малых аномалий развития наружных половых органов. На кинетику тропонина данные особенности влияния не оказывают. Состояние и самочувствие всех детей оценивалось как удовлетворительное, без дисфункции со стороны органов и систем. Имеющие хронические заболевания исключались. Каждый ребенок проходил полное предоперационное обследование по месту жительства, включая электрокардиографию. Отбор проводился на основании представленной медицинской документации, общего клинического осмотра, аускультации, результатов лабораторных анализов и ЭКГ-данных. Забор крови осуществлялся в утренние часы накануне оперативного вмешательства до введения любых медикаментов. Анализ на сТnI выполнялся сразу, по мере поступления образцов крови без предварительной заморозки.

2.3. Методы обследования

Обследование детей проводилось по стандартному протоколу с помощью общепринятых клинических, инструментальных и лабораторных методик.

Клиническое обследование включало сбор анамнеза и жалоб, внешний осмотр больного с оценкой физикальных данных при помощи методов пальпации, перкуссии и аускультации. У детей от 4 лет и старше учитывалось наличие жалоб на кардиалгический синдром.

При осмотре кардиологического больного проводилась оценка физического развития, наличие цианоза, одышки, отеков, изменения формы ногтевых фаланг и

ногтей («барабанные палочки» и «часовые стекла»), деформации грудной клетки. В обязательном порядке выполнялся подсчет частоты дыхательных движений за 1 минуту. Осуществлялась пальпация области сердца и магистральных сосудов, периферических артерий и вен, нижней границы печени и селезенки, пальпация периферических отеков голени. С помощью перкуссии определялись границы относительной и абсолютной тупости сердца. Проводилась сравнительная перкуссия легких, перкуссия границ и размеров печени и селезенки. Во время аускультации сердца проводился подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) за 1 мин., оценка тонов и наличия шумов сердца. Дополнительно осуществлялась аускультация артерий и вен. При аускультации легких определялся тип дыхательного шума, звучность, равномерность проведения дыхания на периферические участки, наличие или отсутствие хрипов.

На основании проведенного осмотра выставлялась стадия недостаточности кровообращения по классификации Н.А. Белоконь (1987 г.) [19].

Инструментальное обследование включало измерение артериального давления, пульсоксиметрию, проведение электрокардиографии (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, трансторакальной эхокардиографии (ЭХО-КГ) в сочетании с доплерографией. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ) проводилось всем детям с нарушениями ритма сердца, больным с миокардитом, кардиомиопатиями и врожденными пороками сердца – по показаниям.

Артериальное давление (АД) измерялось с помощью механического тонометра по методу Короткова. Измерение проводилось на верхних и нижних конечностях. У детей до года нормальное систолическое артериальное давление оценивалось по формуле $75+n$, где n – количество месяцев. Нормальное диастолическое АД – $\frac{1}{2}$ от систолического АД [28]. Старше года и до 18 лет уровни нормального систолического и диастолического АД у мальчиков и девочек оценивались в зависимости от роста по специальным таблицам, рекомендованным Ассоциацией детских кардиологов России [16].

Измерение насыщения крови кислородом выполнялось с помощью электронного медицинского пульсоксиметра.

Регистрация 12-канальной ЭКГ проводилась с помощью оборудования «Ates Medica». Всем детям запись проводилась в покое, у детей старшего возраста дополнительно стоя и после физической нагрузки. При анализе и интерпретации ЭКГ у детей использовались методические рекомендации, разработанные на базе ЦСССА ФМБА России под руководством профессора, д.м.н. Л.М. Макарова [26], руководство по нормативным параметрам ЭКГ Ассоциации детских кардиологов России под редакцией М.А. Школьниковой [44].

Акцент был сделан на частоте сердечных сокращений, наличии нарушений ритма и проводимости, а также оценке конечной части желудочкового комплекса.

ЧСС оценивалась с учетом возрастных групп по данным перцентильных таблиц «ЭКГ-скрининга детей и подростков РФ [44]:

- <2-ого перцентиля – выраженная брадикардия;
- 2-5-ый перцентиль – умеренная брадикардия;
- 5-95-ый перцентиль – нормальные значения ЧСС;
- 95-98-ой перцентиль – умеренная тахикардия;
- >98-ого перцентиля – выраженная тахикардия.

При оценке STT-изменений учитывались возрастные особенности амплитуды зубца Т у детей в зависимости от возраста (Таблица 7).

Таблица 7 – Амплитуда зубца Т у детей 0-18 лет [26]

Возраст	Положительный	Сглаженный	Отрицательный
0-5 дней	I, II, V6	III, aVF, V1	aVR, V1-V5
6 дней – 2 года	I, II, aVF, V6	III, V5	aVR, V1-V4
3-12 лет	I, II, aVF, V5, V6	III, V4	aVR, V1-V3
Старше 14 лет	I, II, III, aVF, V5, V6	V2-V4	aVR

В зависимости от изменений конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ дети были распределены на две группы – с наличием STT-изменений и без.

В группу с STТ-изменениями входили дети со следующими изменениями на ЭКГ/ХМ-ЭКГ:

- изменение формы и полярности зубца Т не менее чем в двух смежных отведениях (Рисунок 11);
- депрессия сегмента ST более 1 мм в точке J в любых двух и более смежных отведениях (Рисунок 12);
- подъем сегмента ST более 1 мм относительно изолинии в точке J в двух и более смежных отведениях от конечностей или грудных отведениях (V4-V6) или более 2 мм в двух и более смежных отведениях (V1-V3) (Рисунок 13).

Косонисходящее или горизонтальное смещение сегмента ST ниже изолинии более 1 мм трактовалось как субэндокардиальная ишемия (Рисунок 14). Элевация сегмента ST – как субэпикардиальная ишемия.

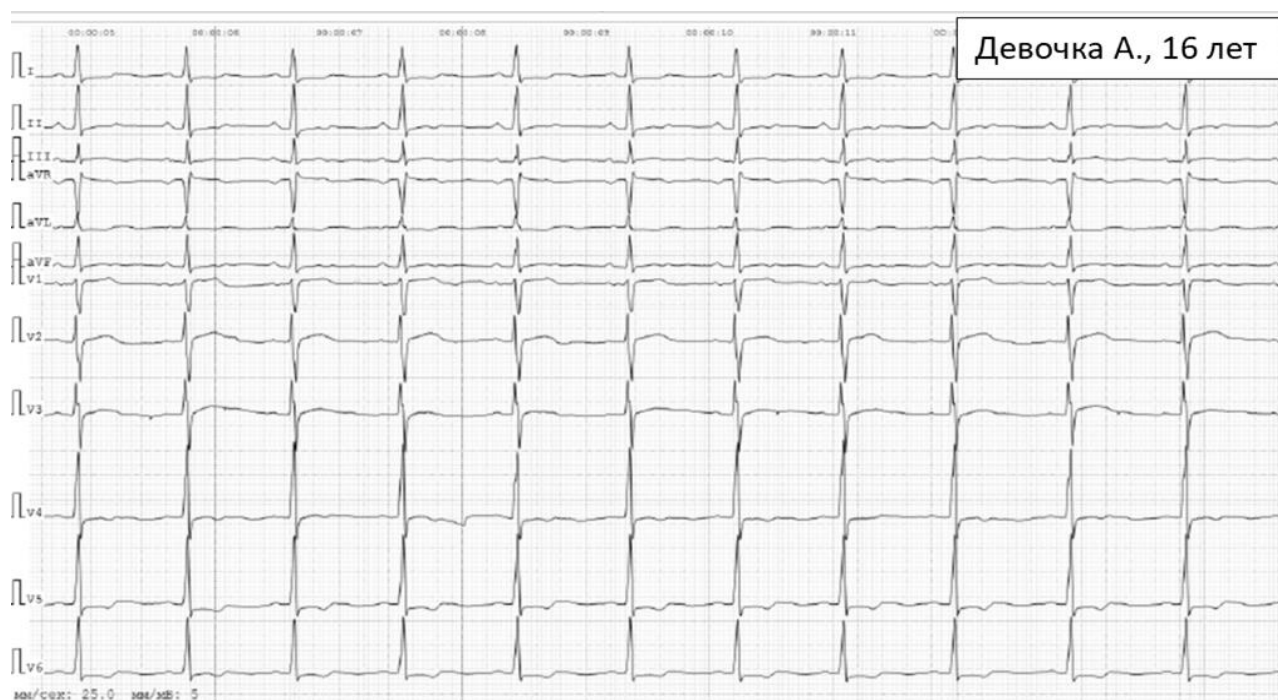


Рисунок 11 – Пример ЭКГ девочки А., 16 лет с гипертрофической необструктивной кардиомиопатией (симметричная форма)

Примечание: отмечаются диффузные нарушения процессов реполяризации миокарда в виде двухфазных зубцов Т в отведениях I, II, aVL, V4-V6, изоэлектричный зубец Т в отведениях III, aVF.

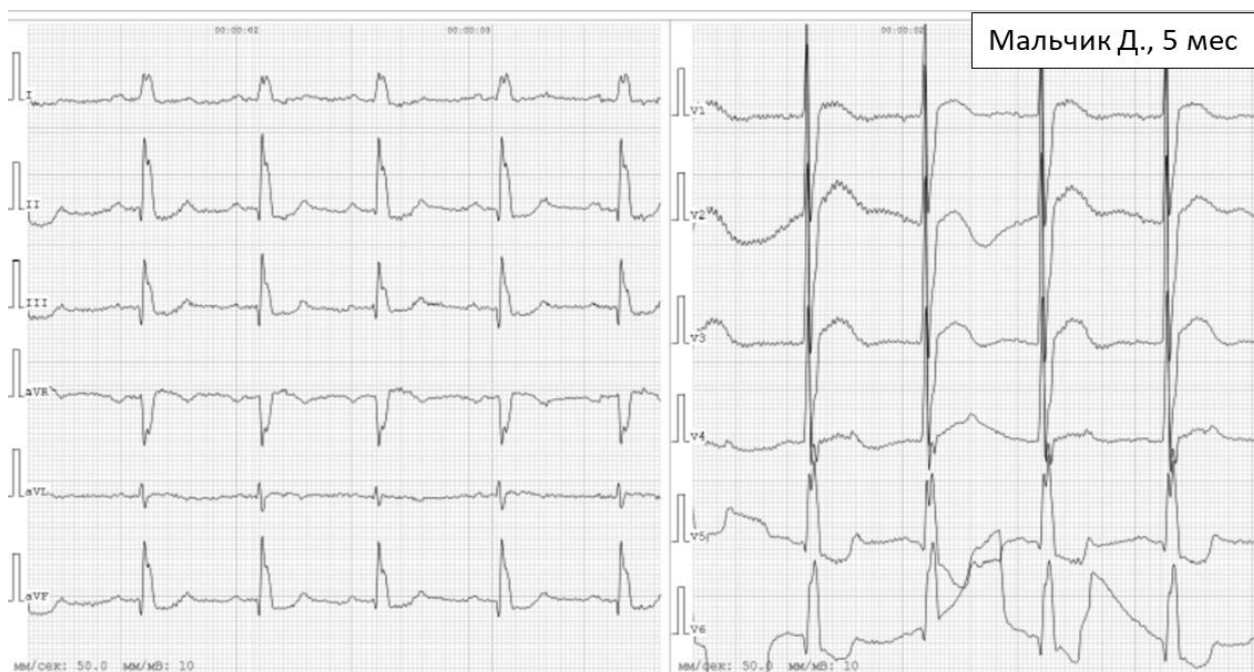


Рисунок 12 – Пример ЭКГ мальчика Д., 5 мес. с дилатационной кардиомиопатией
Примечание: отмечаются нарушения процессов реполяризации миокарда в виде депрессии сегмента ST в отведениях II, III, aVF, V5, V6.

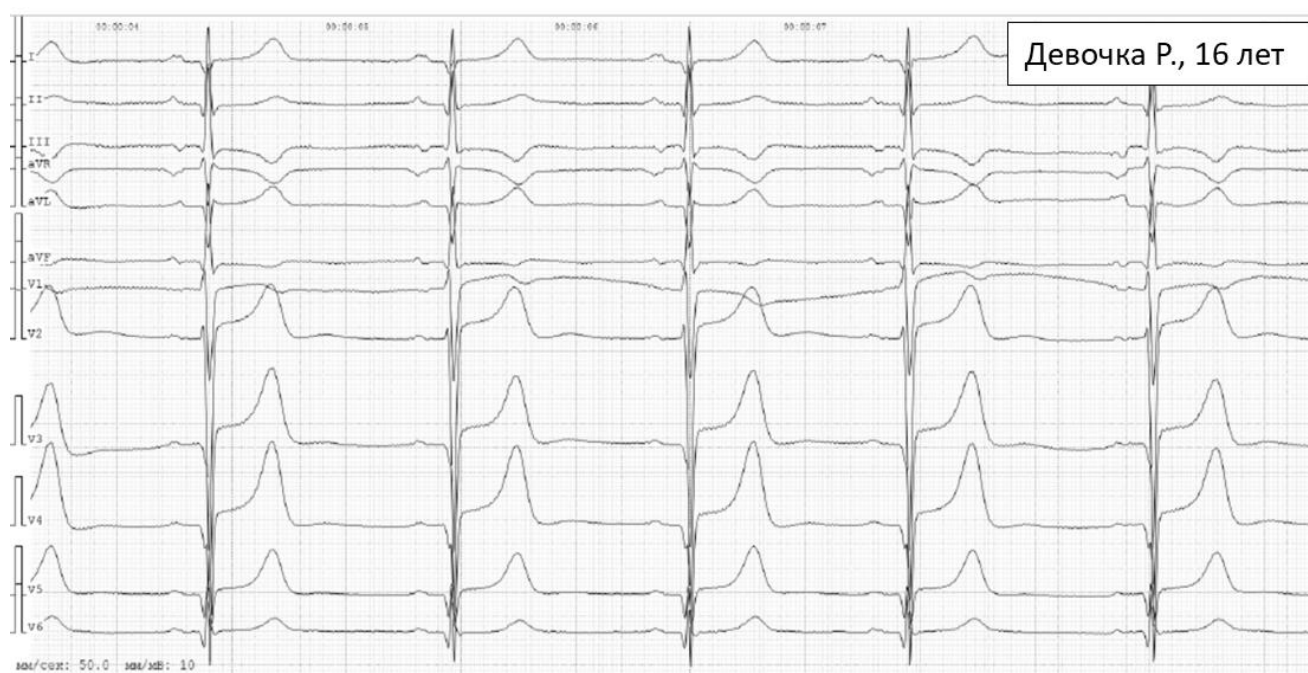


Рисунок 13 – Пример ЭКГ девочки Р., 16 лет с гипертрофической необструктивной кардиомиопатией (симметричная форма)

Примечание: отмечаются нарушения процессов реполяризации миокарда в виде элевации сегмента ST в отведениях V2-V4.



Рисунок 14 – Пример девочки Г., 1 года с генетически детерминированной кардиомиопатией – синдромом некомпактного миокарда левого и правого желудочков (рестриктивный фенотип)

Примечание: отмечаются нарушения процессов реполяризации миокарда в виде субэндокардиальной ишемии (депрессии сегмента ST) в отведениях II, aVF, V4-V6.

ЭКГ мониторинг по Холтеру проводился на системе "Кардиотехника" (ИНКАРТ, Санкт-Петербург). В зависимости от клинической картины использовались 3-х, 12-ти канальные устройства. В ходе исследования пациент (родители пациента) заполняли дневник, в котором указывались основные события – сон, физическая активность в течение дня и жалобы. Продолжительность ХМ-ЭКГ составляла около 24 часов. Оценивались показатели ЧСС, наличие нарушений ритма и проводимости. При экстрасистолии определялась «плотность» – процент эктопических комплексов от общего количества комплексов QRS. Частота экстрасистолии, превышающая 10% за сутки, расценивалась как частая [17] [27]. При тахикардии учитывалось количество эпизодов, их продолжительность, ЧСС в залпе. При эпизоде тахикардии продолжительностью более 30 секунд она определялась как устойчивая, соответственно неустойчивая не превышала 30 секунд [18] [27].

ЭХО-КГ проводилась на ультразвуковых аппаратах фирмы PHILIPS EPIQ 7 и SIEMENS ACUSON SC 2000. Оценивались размеры камер сердца, масса миокарда и функции желудочков. Количественные эхокардиографические показатели основных анатомических структур сердца были проиндексированные с учетом массо-ростовых показателей обследуемого. Расчет z-факторов осуществлялся с помощью программы ZScoreCalculator v.12 (RU 2016610878) [41], разработанной профессором, д.м.н. А.С. Шарыкиным. Нормальные значения z-фактора укладывались в интервал (-1,65 – +1,65).

В М-режиме измерялись линейные размеры сердца [2]:

- Конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ – наибольшее расстояние от эндокарда межжелудочковой перегородки со стороны ЛЖ до эндокарда задней стенки левого желудочка во время начала зубца R на ЭКГ.
- Конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ – наименьшее расстояние от эндокарда межжелудочковой перегородки со стороны ЛЖ до эндокарда задней стенки левого желудочка.
- Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖПд) – расстояние между эндокардом межжелудочковой перегородки со стороны левого и правого желудочка во время начала зубца R на ЭКГ.
- Толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (ТЗСЛЖд) – расстояние от эндо- до эпикарда задней стенки ЛЖ в диастолу.

Далее по приведенным формулам рассчитывались объемные показатели камер сердца:

- $\text{КДО ЛЖ} = 7 * (0,1 * \text{КДР ЛЖ})^{3/2,4} + 0,1 * \text{КДР ЛЖ};$
- $\text{КСО ЛЖ} = 7 * (0,1 * \text{КСР ЛЖ})^{3/2,4} + 0,1 * \text{КСР ЛЖ}.$

Систолическая функция сердца оценивалась на основании показателя фракции выброса (ФВ) левого желудочка, которая рассчитывалась по формуле Teichholz – $(\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО}$. Норма более 60%. Практически всем пациентам, включенным в исследование ретроспективно, проводилось измерение фракции выброса ЛЖ только по методу Teichholz, а не по методу Simpson, которой в

настоящее время является более предпочтительным у лиц с измененной геометрией ЛЖ. Таким образом, для корректного сравнения ретроспективных с проспективными исследованиями, было решено продолжать измерение систолической функции ЛЖ по методу Teichholz.

Классификация типа геометрии ЛЖ осуществлялась на основании его массы и относительной толщины стенки [39] [135]. Для расчета индекса массы миокарда ЛЖ использовался показатель – масса миокарда на метр роста в степени 2,7 (ИММ/рост^{2,7}). Норма ИММ/рост^{2,7} <48 г/м^{2,7}. Относительная толщина стенки ЛЖ в диастолу (ОТСд) рассчитывалась по формуле: (2*ТЗС ЛЖ)/КДР ЛЖ. Верхняя граница нормы – 0,42.

Определялись 4 основных типа изменения геометрии ЛЖ:

- Нормальная геометрия ЛЖ – при ОТСд <0,42, ИММ/рост^{2,7} <48 г/м^{2,7}
- Эксцентрическая гипертрофия – при ОТСд <0,42, ИММ/рост^{2,7} >48 г/м^{2,7}
- Концентрическое ремоделирование – при ОТСд >0,42, ИММ/рост^{2,7} <48 г/м^{2,7}
- Концентрическая гипертрофия – при ОТСд >0,42, ИММ/рост^{2,7} >48 г/м^{2,7}

Всем детям проводили количественное измерение уровня тропонина I. Использовался иммунохроматографический тест для количественного определения in vitro сердечной изоформы тропонина I в цельной крови пациента с помощью портативного экспресс-фотометра RAMP Clinical System (Response Biomedical Corp., Канада). Диапазон измеряемых значений cTnI – 0,03–32 нг/мл; 99-й перцентиль верхней границы нормы, установленный производителем при обследовании взрослой популяции – 0,1 нг/мл. Данный тест относится к стандартным чувствительным (1 уровня). Коэффициент вариации теста (%CV) не превышает 20%.

Образец цельной крови забирали специальной микропипеткой (75 мкл) и смешивали с входящим в диагностический набор буферным раствором. В нем содержатся латексные частицы, на которых адсорбированны меченные

флуоресцентной меткой антитела к тропонину I. Далее образец вносили в лунку тест-кассеты и помещали в экспресс-фотометр для получения результата.

Помимо тропонина I, с помощью экспресс-фотометра RAMP Clinical System определяли значения мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP). Диапазон значений для NTproBNP – 18–35 000 нг/л. По данным производителя, значения выше 125 нг/л определяются как патологические.

Экспресс-анализатор RAMP Clinical System установлен в процедурном кабинете отделения кардиологии ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ». Выполнение теста осуществлялось строго по инструкции производителя тест-системы сразу после забора биоматериала без предварительной заморозки.

2.4. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью методов параметрического и непараметрического анализа. Создание базы данных пациентов осуществлялось в таблицах Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ и графическая визуализация полученных данных проводилась с использованием программы SPSS (v.26), программной среды вычислений R (v.4).

Для оценки распределения количественных переменных применялись критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова Смирнова. При описании количественных переменных, имеющих нормальное распределение использовался расчет средней арифметической величины (M), стандартного отклонения (SD) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3). Номинальные данные описывались с помощью абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения двух не связанных между собой выборок использовался критерий Уилкоксона (U-критерий Манна–Уитни). Для сравнения 3 и более выборок применялся критерий Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони.

Сравнение номинальных данных проводилось с помощью точного Критерия Фишера или критерия χ^2 Пирсона. Для оценки вероятности исхода в группе при влиянии определенного фактора риска использовался показатель отношение шансов (ОШ). Расчет ОШ проходил на основании составления таблиц сопряженности. Для проецирования полученных результатов на генеральную совокупность определялись границы 95% ДИ. Взаимосвязь между фактором и исходом считалась значимой, при нахождении ДИ за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. Сила связи между сопоставляемыми признаками определялась с помощью критерия V Крамера [6].

Для изучения связи между группами рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r). Интерпретация полученного коэффициента корреляции осуществлялась с помощью шкалы Чеддока. Для создания прогностических моделей и оценки диагностической значимости количественных показателей использовался ROC-анализ. С помощью данного метода было определено оптимальное значение количественного признака (точка отсечения/cut-off), которое позволяло разделять пациентов в зависимости от исхода на основании установленных данных чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели оценивалось на основании уровня статистической значимости, значений площади под ROC-кривой (AUC) со стандартной ошибкой и 95-ти процентным доверительным интервалом (95% ДИ).

Результаты статистического анализа считались значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Измерение уровня тропонина I проводилось всем детям в основной группе (n=262) и в группе контроля (n=55). Основная группа исследования была разделена на три подгруппы: А – патология миокарда (n=91), Б – нарушения ритма сердца (n=110), В – врожденные пороки сердца (n=61). Сравнительный анализ проводился между данными подгруппами (А, Б, В), а также внутри каждой подгруппы по отдельности в зависимости от нозологии. Полученные данные сопоставлялись с группой контроля из детей без кардиальной патологии.

3.1. Показатели тропонина I у детей группы контроля

Проводился анализ значений сТnI в группе контроля у детей без патологии сердечно-сосудистой системы. У 50 (90,9%) из 55 детей в группе контроля тропонин I был ниже минимально определяемой концентрации ($\leq 0,03$ нг/мл). Медиана (50-й перцентиль) уровня тропонина I составила 0,03 нг/мл (Таблица 8).

Таблица 8 – Распределение значений сТnI по перцентилям у детей в группе контроля (n=55)

Перцентиль	Тропонин I, нг/мл
25%	0,03
50%	0,03
75%	0,03
95%	0,07
99%	0,09

На основании представленного распределения значений тропонина I среди детей в контрольной группе в качестве верхней границы нормы для данного лабораторного теста был выбран 95-й перцентиль – 0,07 нг/мл. Выбор 95-го перцентиля был обусловлен исходя из количества детей в группе контроля.

3.2. Анализ показателей тропонина I в зависимости от пола и возраста детей

В основной и контрольной группе проводилась оценка тропонина I в зависимости от возрастных и гендерных факторов (Таблица 9).

Таблица 9 – Уровень сTnI (нг/мл) в зависимости от возраста и пола у детей в группе контроля (n=55) и в основной группе (n=262), Me (Q1 – Q3)

Группа контроля				
Факторы	Количество детей	Тропонин I, нг/мл		Р
		Me (Q1-Q3), нг/мл	Min-max	
Возрастные группы				>0,05
• 1 мес-1 год	8	0,03 (0,03-0,03)	0,03-0,03	
• 1-3 года	9	0,03 (0,03-0,03)	0,03-0,08	
• 3-7 лет	13	0,03 (0,03-0,03)	0,03-0,1	
• 7-11 лет	10	0,03 (0,03-0,03)	0,03-0,07	
• 11-18 лет	15	0,03 (0,03-0,03)	0,03-0,07	
Мальчики/Девочки	31/24	0,03 (0,03-0,03)/ 0,03 (0,03-0,03)	0,03-0,1/0,03-0,07	>0,05
Основная группа				
Возрастные группы				>0,05
• 1 мес-1 год	109	0,03 (0,03-0,18)	0,03-3,33	
• 1-3 года	26	0,13 (0,03-0,26)	0,03-32	
• 3-7 лет	27	0,07 (0,03-0,22)	0,03-0,73	
• 7-11 лет	29	0,05 (0,03-0,13)	0,03-16,69	
• 11-18 лет	71	0,08 (0,03-0,16)	0,03-1,37	
Мальчики/Девочки	131/131	0,07 (0,03-0,18)/0,05 (0,03-0,18)	0,03-32/0,03-16,69	>0,05

В результате проведенного статистического анализа было показано, что возрастные и гендерные факторы значимого влияния на изменение концентрации тропонина I не оказывают ($p>0,05$). Полученные результаты применимы только к конкретной лабораторной тест-системе по определению тропонина I, которая использовалась в нашем исследовании.

3.3. Показатели тропонина I при патологии миокарда у детей

Проведена оценка изменения значений тропонина I у детей с различной патологией миокарда – подгруппа А (n=91). Рассматривались дети с миокардитами и кардиомиопатиями (ДКМП, ГКМП, НМЛЖ).

Всего в подгруппе А обнаружение положительного тропонинового теста наблюдалось у 58 (63,7%) детей.

Проводилось сравнение показателей тропонина I у детей с патологией миокарда и контрольной группе (Рисунок 15).

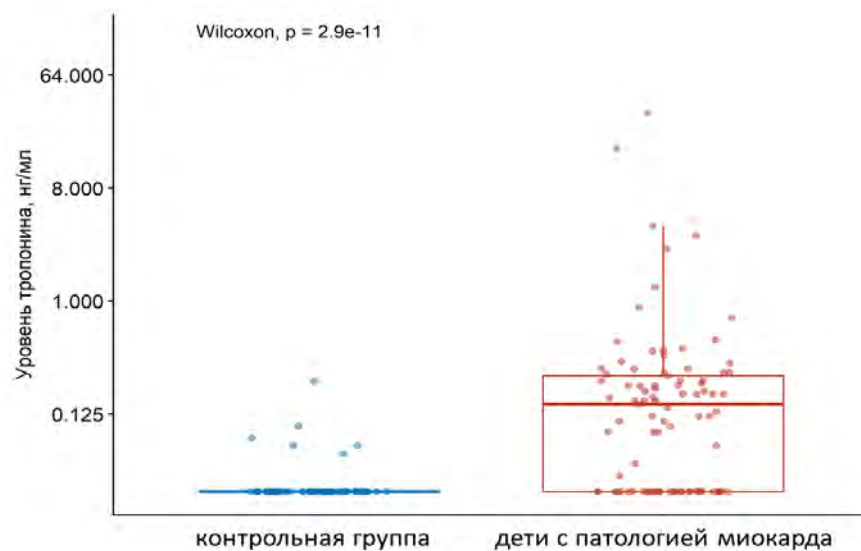


Рисунок 15 – Распределение значений сТnI (нг/мл) у детей в подгруппе А (n=91) и контрольной группе (n=55)

Установлено статистически значимое повышение уровня тропонина I у детей с патологией миокарда по сравнению с группой контроля (Me 0,15 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,25 нг/мл против Me 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,03 нг/мл, $p < 0,05$)

3.3.1. Показатели тропонина I при миокардитах и кардиомиопатиях

Проведена оценка распределения показателей тропонина I у детей с кардиомиопатиями и миокардитами (Рисунок 16).

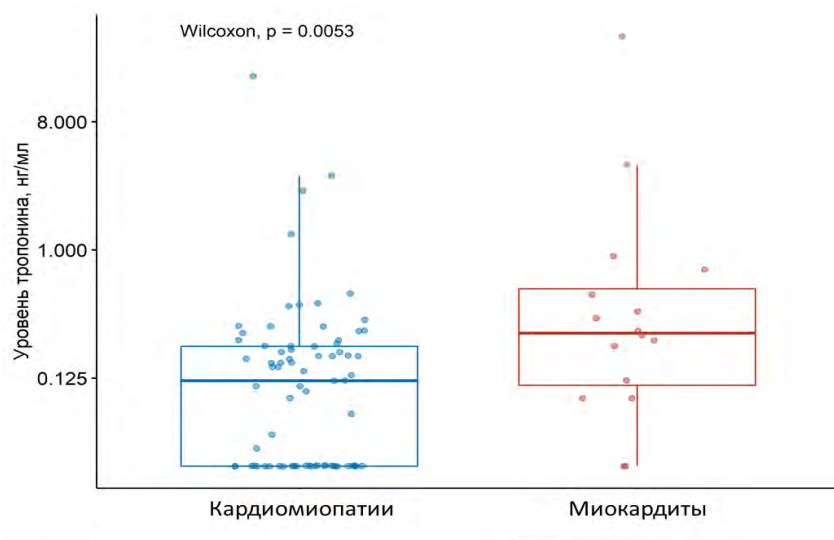


Рисунок 16 – Сравнение значений сТnI (нг/мл) у детей при кардиомиопатиях (n=75) и миокардитах (n=16)

Продemonстрировано, что дети с миокардитами имели значимо более высокие уровни тропонина I по сравнению с кардиомиопатиями (Me 0,26 нг/мл, Q1-Q3: 0,1-0,6 нг/мл против Me 0,12 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,21 нг/мл, $p < 0,05$).

Далее проведен анализ уровня тропонина I в зависимости от конкретного диагноза (Рисунок 17).

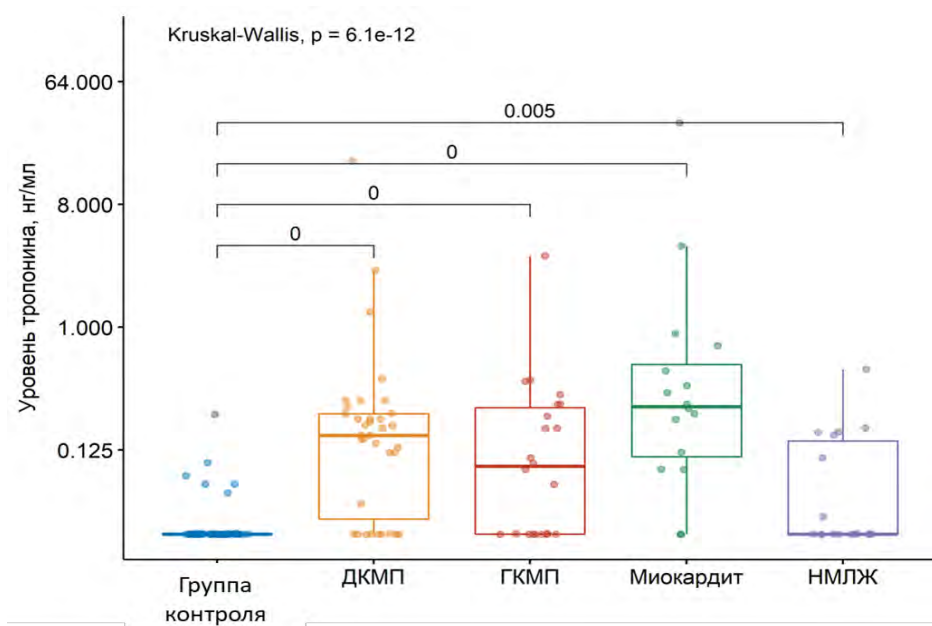


Рисунок 17 – Распределение значений сТnI (нг/мл) в зависимости от нозологии у детей подгруппы А (n=91) и их сравнение с группой контроля (n=55)

Показано, что дети с миокардитом, ДКМП, ГКМП, НМЛЖ имели статистически значимое повышение тропонина I по сравнению с контрольной группой.

Затем проводился анализ количественного распределения тропонина I среди детей с данными патологиями (Таблица 10).

Таблица 10 – Уровень сTnI (нг/мл) в зависимости от нозологии у детей подгруппы А (n=91), Me (Q1 – Q3)

Нозология	Количество детей	Тропонин I, нг/мл			P
		Me (Q1-Q3)	min	max	
Миокардит	16	0,26 (0,1-0,6)	0,03	32	<0,05*
Кардиомиопатии					
Дилатационная кардиомиопатия	35	0,16 (0,04-0,23)	0,03	16,69	<0,05*
Гипертрофическая кардиомиопатия	22	0,09 (0,03-0,27)	0,03	3,33	<0,05*
Некомпактный миокард ЛЖ	18	0,03 (0,03-0,16)	0,03	0,49	<0,05*

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с группой контроля

Как видно из Таблицы 10, наиболее высокие значения тропонина I отмечались у детей с миокардитами. Положительный тропониновый тест регистрировался у 14 (87,5%) детей. При миокардите максимальные значения могли достигать верхнего предела детекции диагностической системы (более 32 нг/мл), что свидетельствует о массивном воздействии на миокард и выраженном миокардиальном повреждении.

Среди кардиомиопатий наиболее высокие значения сTnI имели дети с ДКМП. Повышение маркера повреждения миокарда регистрировалось у 25 (71,4%) детей. Самый высокий уровень тропонина I был отмечен у девочки в дебюте генетически-детерминированной кардиомиопатии (мутация в гене DES), сопровождавшейся нестабильной гемодинамикой.

Показатели медианы и интерквартильного размаха сTnI у детей при ГКМП были несколько ниже, чем при ДКМП, но выше, чем при НМЛЖ. Тропонин I был повышен у 13 (59,1%) пациентов. Самое высокое значение сTnI среди детей с

ГКМП (3,33 нг/мл) было зафиксировано у ребенка с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии на фоне болезни Помпе (инфантильная форма).

8 (36,4%) детей с ГКМП имели обструктивную форму заболевания, 14 (63,6%) – необструктивную. Было показано, что при обструктивных формах ГКМП чаще наблюдались более высокие значения сТnI, чем при необструктивных (Me 0,22 нг/мл, Q1-Q3: 0,07-0,36 нг/мл против Me 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,14 нг/мл, $p=0,06$).

При НМЛЖ были получены самые невысокие значения сТnI, по сравнению с другими вариантами кардиомиопатий. Вероятно, это может быть обусловлено гетерогенностью пациентов в исследуемой выборке. У 3 детей с изолированным фенотипом НМЛЖ отмечался только феномен «некомпактности» без патологического ремоделирования сердечной мышцы и без клинических проявлений. Соответственно этому, у данных детей повышение тропонина I не наблюдалось ни в одном случае. Только 6 детей с НМЛЖ и патологическим ремоделированием (дилатационным, рестриктивным и дилатационно-гипертрофическим фенотипом) имели повышение сТnI. Распределение значений тропонина I среди детей с НМЛЖ представлено в Таблице 11.

Таблица 11 – Уровень сТnI (нг/мл) в зависимости от фенотипа некомпактного миокарда левого желудочка у детей подгруппы А (n=18), Me (Q1 – Q3)

Фенотип	Количество детей	Тропонин I, нг/мл
Изолированный	3	0,03 (0,03-0,03)
Дилатационный	10	0,08 (0,03-0,17)
Рестриктивный	2	0,03 (0,03-0,03)
Дилатационно-гипертрофический	3	0,03 (0,03-0,05)

Чаще всего среди детей с НМЛЖ встречался дилатационный фенотип 55,6% (n=10). Из них положительный тропониновый тест имели 5 (50%) детей.

3.3.2. Показатели тропонина I в зависимости от клинических симптомов поражения миокарда

При изучении клинической картины у детей в подгруппе А было установлено, что симптомы сердечной недостаточности имеют 65 (71,4%) исследуемых. При этом значения тропонина I у детей с проявлениями недостаточности кровообращения были значимо выше, чем у детей без симптомов СН (Ме 0,18 нг/мл, Q1-Q3: 0,05-0,27 нг/мл против Ме 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,1 нг/мл, $p=0,001$).

При оценке значений тропонина I при различных стадиях сердечной недостаточности получены следующие данные (Таблица 12).

Таблица 12 – Уровень сTnI (нг/мл) в зависимости от стадии недостаточности кровообращения у детей подгруппы А (n=91), Ме (Q1 – Q3)

Стадии недостаточности кровообращения	Количество детей	Тропонин I, нг/мл	P
0 стадия ¹	26	0,03 (0,03-0,1)	0,0026*
1 стадия ²	30	0,17 (0,03-0,23)	$p^{1-2} = 0,029$
2А – Б стадии ³	35	0,18 (0,09-0,45)	$p^{1-3} = 0,002*$

Примечание: * - различия статистически значимы ($p<0.05$)

Наблюдаемые различия в распределении значений сTnI у детей в зависимости от стадии НК были статистически значимыми ($p=0,0026$). Дети с НК 1 ст. и НК 2А-Б ст. имели значимо более высокие уровни тропонина I, по сравнению с детьми без СН. При проведении корреляционного анализа выявлена статистически значимая прямая связь между тропонином и стадиями НК ($r=0,355$, $p=0,01$). Сила связи по шкале Чеддока оценивалась как умеренная.

Далее анализировались шансы обнаружения положительного маркера повреждения миокарда в зависимости от наличия или отсутствия сердечной недостаточности (Таблица 13).

Таблица 13 – Частота обнаружения повышенного сТnI в зависимости от наличия сердечной недостаточности у детей подгруппы А (n=91), n (%)

	Наличие СН (n=65)	Отсутствие СН (n=26)	P	ОШ; 95% ДИ
«+» сТnI тест	48 (73,8%)	10 (38,5%)	0,003*	4,52; 1,72-11,85

Примечание: * - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Были установлены статически значимые различия между сравниваемыми группами ($p=0,003$). Показано, что частота детекции повышенного сТnI у детей с клиническими проявлениями СН увеличивается в 4,52 раза (95% ДИ: 1,72-11,85). Между сопоставляемыми признаками отмечалась взаимосвязь средней силы ($V=0,332$). Однако у 10 (38,5%) детей был повышен сТn, но проявлений СН еще не отмечалось (преимущественно при необструктивной форме ГКМП, реже при легком течении миокардита).

Как известно, у взрослых повреждение миокарда чаще всего ассоциировано с острым коронарным синдромом, который клинически проявляется в виде боли в области сердца. Было важно проследить, имеется ли взаимосвязь между повышением сТnI и болями в сердце у детей, которые возможно оценить в возрасте старше 4-х лет. В подгруппе А из 37 детей старше 4 лет у 9 (24,3%) отмечались жалобы на кардиалгии. Повышение сТnI одинаково часто выявлялось как среди детей с кардиалгиями (66,7%, 6/9), так и без них (64,3%, 18/28). При проведении анализа значимой взаимосвязи между наличием кардиалгии и повышением сТnI у детей выявлено не было ($p > 0,5$).

3.3.3. Взаимосвязь между показателями тропонина I и результатами инструментальных обследований при патологии миокарда

Проводилась оценка значений сТnI в зависимости от данных ЭКГ. У 62 (68,1%) детей отмечались изменения конечной части желудочкового комплекса различной степени выраженности. STT-изменения на ЭКГ регистрировались у 28 (45,2%) детей с ДКМП, 14 (22,6%) – с ГКМП, 10 (16,1%) – с НМЛЖ и 10 (16,1%) – с миокардитом. У 16 из 62 детей отмечались изменения по типу

субэндокардиальной ишемии – в основном при ДКМП (n=10) и ГКМП (n=4).

Проведено сравнение показателей тропонина I у детей в подгруппе А с наличием и без нарушений реполяризации миокарда на ЭКГ (Рисунок 18).

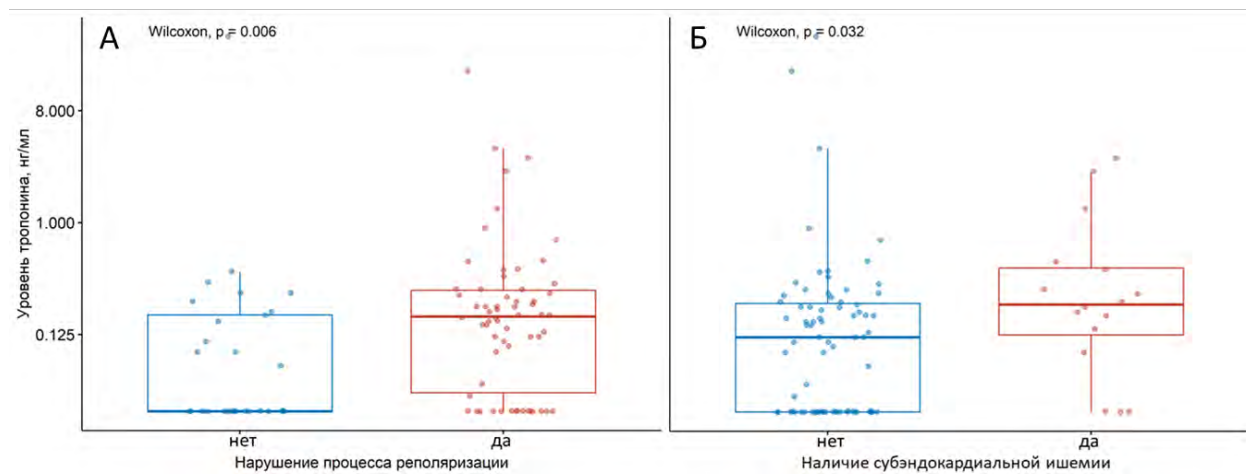


Рисунок 18 – Распределение значений сТnI (нг/мл) в зависимости от наличия STТ-изменений на ЭКГ (А), субэндокардиальной ишемии (Б)

Обнаружено значимое повышение уровня сТnI у детей с наличием STТ-изменений на ЭКГ, по сравнению с пациентами без них (Ме 0,17 нг/мл, Q1-Q3: 0,04-0,29 нг/мл против Ме 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,18 нг/мл, $p=0,006$). Более того, при наличии субэндокардиальной ишемии значения сТnI были еще более высокими (Ме 0,22 нг/мл, Q1-Q3: 0,11-0,45 нг/мл, $p=0,032$).

При оценке частоты детекции положительного тропонинового теста в зависимости от наличия нарушения процессов реполяризации миокарда на ЭКГ были получены статистически значимые различия ($p=0,018$) (Таблица 14).

Таблица 14 – Частота выявления положительного тропонинового теста в зависимости от наличия STТ-изменений на ЭКГ в подгруппе А (n=91), n (%)

	STТ-изменения «+» (n=62)	STТ-изменения «-» (n=29)	P	ОШ; 95% ДИ
«+» сТnI тест	45 (72,6%)	13 (44,8%)	0,018*	3,26; 1,29-8,18

* - различия статистически значимы ($p<0,05$)

Продemonстрировано, что шансы обнаружения положительного маркера повреждения миокарда у детей с наличием ST-T-изменений на ЭКГ возрастают в 3,3 раза (95% ДИ: 1,29-8,18). Установленная между изучаемыми факторами связь расценивалась как средней силы ($V=0,269$).

При анализе значений тропонина I в зависимости от эхокардиографических параметров оценивались тип ремоделирования миокарда ЛЖ, систолическая функция сердца (ФВ ЛЖ), индекс массы миокарда (ИММ/рост^{2,7}) и линейные размеры сердца (КДР, КСР, ТМЖПд, ТЗСЛЖд).

В подгруппе А патологическое ремоделирование сердца в виде концентрической или эксцентрической гипертрофии миокарда ЛЖ было выявлено у 72 (79,1%) детей. Концентрическая гипертрофия миокарда отмечалась преимущественно у детей с гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии, эксцентрическая гипертрофия – у лиц с дилатационным фенотипом. У 19 (20,9%) детей диагностирована нормальная геометрия ЛЖ. Это были в основном дети с острым миокардитом, которые в большинстве случаев не имели расширения полостей сердца и снижения сократительной способности миокарда. Распределение количественных значений сTnI между различными вариантами изменения геометрии миокарда представлено в таблице (Таблица 15).

Таблица 15 – Уровень тропонина I (нг/мл) в зависимости от типа ремоделирования миокарда у детей подгруппы А (n=91), Me (Q1-Q3)

Тип ремоделирования миокарда ЛЖ	Количество детей	Тропонин I, нг/мл	P
Нормальная геометрия ЛЖ	19	0,21 (0,06-0,31)	>0,05
Концентрическая гипертрофия	25	0,11 (0,03-0,27)	
Эксцентрическая гипертрофия	47	0,15 (0,03-0,22)	

Исходя из полученных данных видно, что повышение сTnI наблюдалось как при нормальной геометрии ЛЖ, так и при различных вариантах патологического ремоделирования миокарда без статистически значимых различий между ними ($p>0,05$). Дети с нормальной геометрией ЛЖ имели тенденцию к более высоким значениям сTnI, по сравнению с эксцентрической и концентрической

гипертрофией. Это объясняется преобладанием доли пациентов с острым течением миокардита среди пациентов с нормальной геометрией ЛЖ, у которых регистрировались самые высокие уровни сТnI, что было показано выше в гл. 3.3.1 ($p < 0,05$). Таким образом, в подгруппе детей с патологией миокарда патологическое ремоделирование сердечной мышцы не является ведущим фактором в генезе миокардиального повреждения. Об этом также свидетельствует отсутствие значимых корреляций между тропонином I и линейными размерами сердца (КДР, КСР, ТМЖПд, ТЗСЛЖд), индексом массы миокарда ($p > 0,05$).

Нами была оценена систолическая функция ЛЖ в подгруппе А. Всего в подгруппе А снижение систолической функции ЛЖ ниже нормативных значений ($< 60\%$) отмечалось у 52 (57,1%) детей. Показатели сократительной способности миокарда ЛЖ в зависимости от вида патологии представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Фракция выброса ЛЖ (%) в зависимости от нозологии у детей подгруппы А (n=91), Me (Q1 – Q3)

Нозология	Количество детей	Фракция выброса ЛЖ, %		
		Me (Q1-Q3)	min	max
Миокардит	16	63 (60-67)	44	76
Дилатационная кардиомиопатия	35	40 (31-51)	23	65
Гипертрофическая кардиомиопатия	22	78 (67-83)	48	92
Некомпактный миокард ЛЖ	18	46 (30-60)	19	74

Самые низкие показатели ФВ ЛЖ отмечались у детей с ДКМП и НМЛЖ (за счет преобладания форм с дилатационным фенотипом). В меньшей степени снижение ФВ ЛЖ отмечалось у детей с миокардитами и практически отсутствовало среди детей с ГКМП.

Далее проводилась оценка зависимости уровня сТnI от систолической функции ЛЖ. Распределение показателей сТnI в зависимости от сократительной способности миокарда в подгруппе А представлено в Таблице 17.

Таблица 17 – Уровень сТnI (нг/мл) в зависимости от фракции выброса ЛЖ у детей подгруппы А (n=91), Ме (Q1 – Q3)

Фракция выброса ЛЖ, %	Количество детей	Тропонин I, нг/мл	Р
менее 50	40	0,16 (0,04-0,22)	>0,05
50-60	12	0,09 (0,03-0,25)	
более 60	39	0,1 (0,03-0,27)	

Из Таблицы 17 видно, что при снижении ФВ ЛЖ менее 50% значения тропонина I были несколько выше, по сравнению с пограничными и нормальными значениями систолической функции ЛЖ. Однако при проведении статистического анализа данные различия оказались не значимыми ($p>0,05$). Повышение тропонина I наблюдалось независимо от ФВ ЛЖ. При выполнении корреляционного анализа значимой связи между тропонином I и ФВ ЛЖ в подгруппе А получено не было ($p>0,05$).

Однако, при оценке эхокардиографических показателей в зависимости от нозологии, были получены интересные наблюдения среди детей с НМЛЖ. Установлено, что дети с НМЛЖ при снижении ФВ ЛЖ менее 50% имеют значимо более высокие значения тропонина I по сравнению с детьми с нормальной фракцией выброса ЛЖ (Ме 0,13 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,17 нг/мл против Ме 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,03 нг/мл, $p=0,043$). Установлена статистически значимая обратная корреляционная связь между тропонином и ФВ ЛЖ ($r=-0,66$, $p=0,003$). По шкале Чеддока выявленная связь расценивалась как заметная. Кроме того, выявлена значимая прямая корреляционная связь средней силы между тропонином и показателями КДР и КСР ЛЖ ($r=0,487$, $p=0,041$ и $r=0,5$, $p=0,034$ соответственно).

Резюме: На основании проведенного анализа в подгруппе детей с патологией миокарда установлено статически значимое повышение сТnI по сравнению с группой контроля ($p<0,05$). При этом дети с миокардитами имели значимо более высокие показатели тропонина I, по сравнению с кардиомиопатиями (ДКМП, ГКМП, НМЛЖ) ($p<0,05$). Среди КМП наиболее

высокие уровни сTnI фиксировались у детей с ДКМП ($p < 0,05$). Всего в подгруппе А положительный тропониновый тест имели 58 (63,7%) обследуемых.

При оценке клинической картины было установлено, что значения тропонина I выше у детей с тяжелыми проявлениями сердечной недостаточности ($p < 0,05$). Обнаружена статистически значимая прямая корреляционная связь между тропонином и стадиями сердечной недостаточности ($r = 0,355$, $p = 0,01$). Наличие кардиалгии у детей с патологией миокарда не оказывало значимого влияния на повышение тропонина I ($p > 0,05$).

При инструментальном обследовании показано, что дети с наличием STT-изменений, в особенности при регистрации субэндокардиальной ишемии имели значимо более высокие показатели тропонина I, чем лица без данных изменений на ЭКГ ($p < 0,05$).

В общей совокупности пациентов подгруппы А не было установлено значимых корреляций между тропонином и показателями систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ), линейными размерами сердца (КДР, КСР, ТМЖПд, ТЗСЛЖд), а также ИММ/рост^{2,7} ($p > 0,05$).

Тип ремоделирования миокарда не оказывал значимого влияния на частоту выявления повреждения миокарда у детей. Повышенные значения тропонина I в равной степени наблюдались как при нормальной геометрии ЛЖ (за счет доли детей с миокардитами), так и при эксцентрической и концентрической гипертрофии. Однако при проведении анализа в зависимости от нозологии, у детей с НМЛЖ установлена значимая обратная корреляционная связь между тропонином и ФВ ЛЖ ($r = -0,66$, $p = 0,003$). А также прямая связь между тропонином и КДР, КСР ЛЖ ($r = 0,487$, $p = 0,041$ и $r = 0,5$, $p = 0,034$ соответственно).

Установлено, что шансы обнаружения положительного тропонинового теста у детей с патологией миокарда выше при наличии сердечной недостаточности (ОШ 4,52 [95% ДИ: 1,72-11,85], $p < 0,05$) и STT-изменений на ЭКГ (ОШ 3,26 [95% ДИ: 1,29-8,18], $p < 0,05$).

3.4. Показатели тропонина I при нарушениях ритма сердца у детей

Проведен анализ значений тропонина I у детей с нарушениями ритма сердца – подгруппа Б (n=110).

Выполнено сравнение показателей тропонина I у детей с нарушениями ритма и с группой контроля (Рисунок 19).

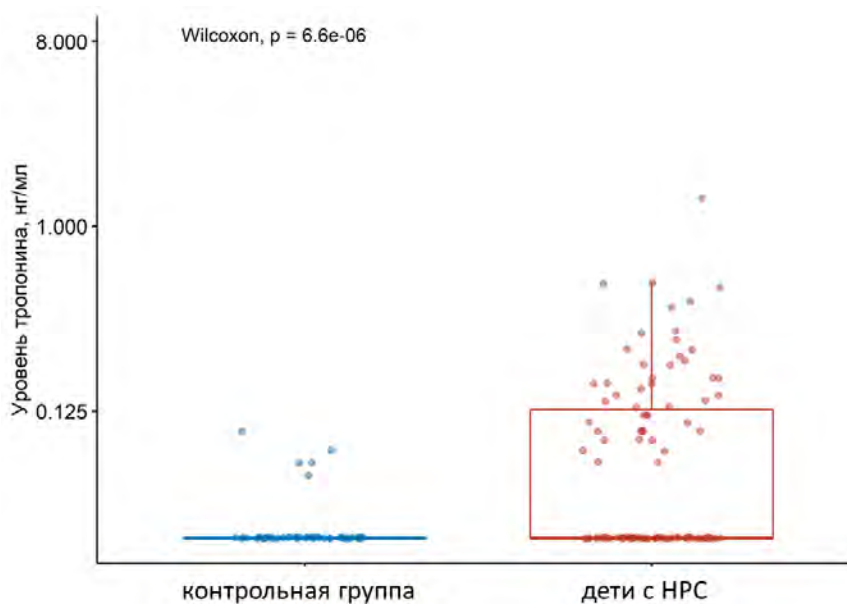


Рисунок 19 – Распределение значений сТnI (нг/мл) у детей в подгруппе Б (n=110) и контрольной группе (n=55)

В подгруппе Б установлено статистически значимое повышение тропонина I по сравнению с группой контроля (Me 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,13 нг/мл, против Me 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,03 нг/мл, $p < 0,05$).

Повышение сТnI в подгруппе Б наблюдалось у 45 (40,9%) детей.

3.4.1. Показатели тропонина I в зависимости от вида аритмии

Проводился анализ показателей тропонина I в зависимости от характера аритмии (Рисунок 20).

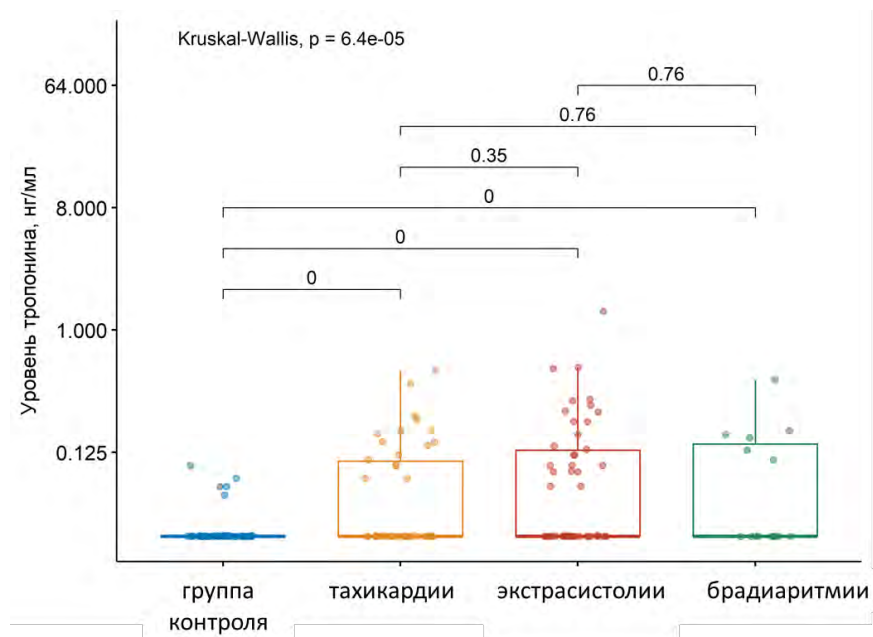


Рисунок 20 – Распределение значений сТnI (нг/мл) в зависимости от вида нарушений ритма у детей подгруппы Б (n=110) и их сравнение с группой контроля (n=55)

Показано, что сТnI статистически значимо повышается как у детей с тахикардиями, экстрасистолиями, так и у лиц с брадиаритмиями ($p < 0,05$)

Проведено сравнение показателей сТnI у детей с желудочковыми и наджелудочковыми нарушениями ритма сердца (Рисунок 21).

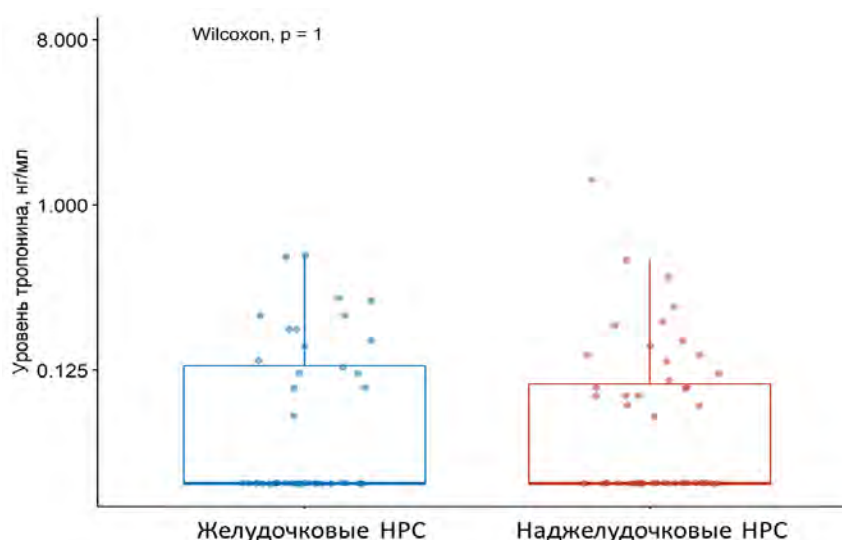


Рисунок 21 – Распределение значений сТnI (нг/мл) у детей в зависимости от топики аритмии (n=95)

Как видно на Рисунке 21, тропонин I в равной степени повышается как при предсердных (n=51), так и при желудочковых (n=44) нарушениях ритма без значимых различий между ними ($p>0,05$).

Далее проводился анализ значений сердечного тропонина у детей в подгруппе Б в зависимости от конкретного нозологического диагноза. Рассматривались дети с тахикардиями (желудочковыми и наджелудочковыми), экстрасистолиями (желудочковыми и наджелудочковыми) и брадиаритмиями (синдром слабости синусового узла и АВБ высоких степеней) Повреждение миокарда (установленное на основании повышения сТnI) наблюдалось у 16 (45,7%) детей с желудочковыми и 7 (50%) детей с наджелудочковыми экстрасистолиями. Причем практически все дети с положительным тропониновым тестом имели частую форму экстрасистолии (15 из 16 детей при ЖЭС, 6 из 7 – при НЖЭС). При брадиаритмиях сТnI был повышен у 6 (40%) детей. При наджелудочковой тахикардии повышение сТnI отмечалось у 15 (40,5%) детей, при желудочковой тахикардии у 1 (11,1%) ребенка. Показатели медианы и интерквартильного размаха сТnI при данных нарушениях ритма представлены в таблице ниже (Таблица 18).

Таблица 18 – Уровень сТnI (нг/мл) в зависимости от нозологии у детей подгруппы Б (n=110), Me (Q1 – Q3)

Нозология	Количество детей	Тропонин I, нг/мл			P
		Me (Q1-Q3)	min	max	
Желудочковые нарушения ритма					
Желудочковая экстрасистолия	35	0,03 (0,03-0,16)	0,03	0,53	<0,05*
Желудочковая тахикардия	9	0,03 (0,03-0,03)	0,03	0,18	>0,05
Наджелудочковые нарушения ритма					
Наджелудочковая экстрасистолия	14	0,05 (0,03-0,09)	0,03	1,37	<0,05*
Наджелудочковая тахикардия	37	0,03 (0,03-0,12)	0,03	0,5	<0,05*
Брадиаритмии					
Брадиаритмии	15	0,03 (0,03-0,15)	0,03	0,43	<0,05*

Примечание: * - различия статистически значимы ($p<0,05$) по сравнению с группой контроля

Как видно из Таблицы 18 значения сТnI в данной подгруппе были на порядок ниже, чем в рассмотренной выше подгруппе А (у детей с патологией миокарда). Тем не менее, практически при всех представленных нозологиях повышение сТnI у детей в подгруппе Б было статистически значимым по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Отсутствие значимого повышения сТnI у лиц с желудочковыми тахикардиями можно объяснить неустойчивым характером аритмии (продолжительность приступа менее 30 секунд, в основном 2-3 секунды), а также небольшой выборкой пациентов.

Всем детям с НРС проводилось исключение миокардита. По данным лабораторных тестов воспалительные изменения не определялись. Получены отрицательные пробы (ИФА и ПЦР) на герпес-вирусные инфекции.

3.4.2. Показатели тропонина I в зависимости от клинических симптомов при нарушениях ритма сердца

При анализе клинической картины обращало на себя внимание, что среди детей с нарушениями ритма сердца редко наблюдались симптомы недостаточности кровообращения. Данное обстоятельство вероятно обусловлено высокими компенсаторными способностями детского организма и характером нозологии. Наличие симптомов СН отмечалось у 21 (19,1%) пациента, более половины из которых составили дети первого года жизни с наджелудочковыми тахикардиями ($n=13$). Проведена оценка распределения значений тропонина I при различных стадиях СН (Таблица 19).

Таблица 19 – Уровень сТnI (нг/мл) в зависимости от стадии недостаточности кровообращения у детей подгруппы Б ($n=110$), Me (Q1 – Q3)

Стадии недостаточности кровообращения	Количество детей	Тропонин I, нг/мл	P
0 стадия	89	0,03 (0,03-0,12)	>0,05
1 стадия	16	0,03 (0,03-0,14)	
2А стадия	5	0,03 (0,03-0,03)	

При статистическом анализе значения сТnI в зависимости от стадии сердечной недостаточности у детей с нарушениями ритма не различались ($p>0,05$). Корреляции между сТnI и стадиями НК не выявлено ($p>0,05$).

В подгруппе Б из 60 детей старше 4 лет жалобы на боли в области сердца предъявлял 31 (51,7%) ребенок. Повышение сТnI наблюдалось в равной степени как у детей с кардиалгиями (40%, 6/15), так и без них (55,6%, 25/45). Значимой взаимосвязи между повышением сТnI и кардиалгией выявлено не было ($p>0,05$).

Следующим этапом проводился анализ между сТnI и параметрами инструментального обследования.

3.4.3. Взаимосвязь между показателями тропонина I и результатами инструментальных обследований при нарушениях ритма сердца

Проведена оценка показателей сТnI у детей с нарушениями ритма сердца в зависимости от наличия нарушений реполяризации миокарда по данным ЭКГ (Рисунок 22).

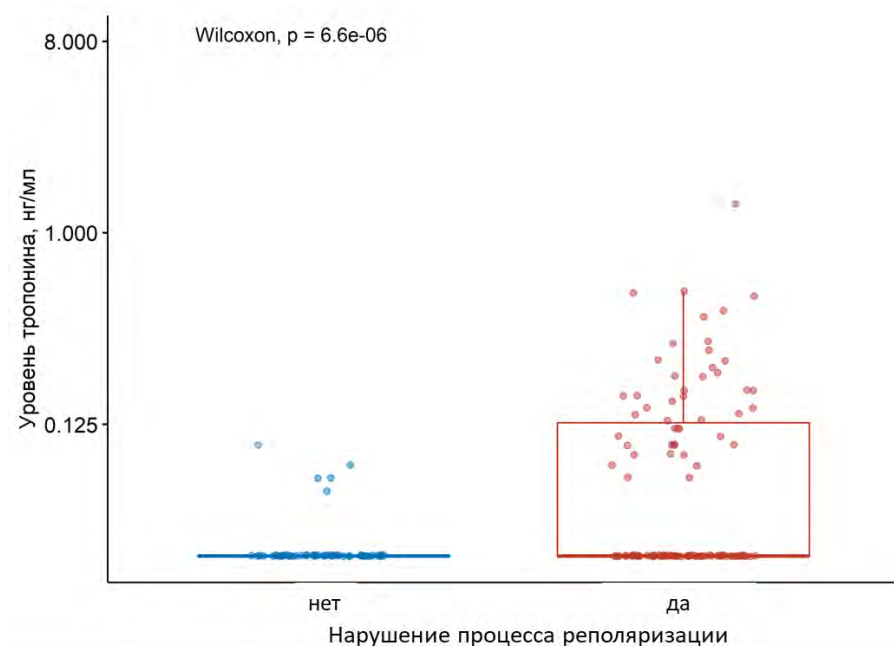


Рисунок 22 – Сравнение значений сТnI (нг/мл) в зависимости от наличия ST-T-изменений на ЭКГ у детей в подгруппе Б ($n=110$)

Установлено статистически значимое повышение уровня сTnI у детей с наличием STT-изменений на ЭКГ, по сравнению с пациентами без данных изменений (Me 0,11 нг/мл, Q1-Q3: 0,06-0,18 нг/мл, против Me 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,11 нг/мл, $p < 0,05$).

Изменение конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ наблюдалось у 16 (14,5%) из 110 детей. Из них у 8 (50%) детей была диагностирована суправентрикулярная тахикардия, при которой наблюдался так называемый «посттахикардитический синдром» в виде субэндокардиальной ишемии на ЭКГ. Изменение зубца Т различной степени выраженности также наблюдалось у 5 (31,3%) детей при частой ЖЭС с высокой представленностью аритмии за сутки.

При анализе шансов обнаружения тропонин-положительного теста среди детей с аритмиями в зависимости от наличия нарушения процессов реполяризации миокарда на ЭКГ получены статистически значимые различия ($p=0,005$) (Таблица 20).

Таблица 20 – Частота выявления тропонин-положительного теста у детей в подгруппе Б (n=110) в зависимости от наличия STT-изменений на ЭКГ, n (%)

	STT-изменения «+» (n=16)	STT-изменения «-» (n=94)	P	ОШ; 95% ДИ
«+» сTnI тест	12 (75%)	33 (35,1%)	0,005*	5,54; 1,66-18,56

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Частота выявления положительного маркера повреждения миокарда у лиц с наличием STT-изменений увеличивалась в 5,5 раз (95% ДИ: 1,66-18,56) по сравнению с детьми без данных паттернов на ЭКГ. Установленная связь между данными факторами оценивалась как средней силы ($V=0,286$).

Согласно результатам ЭКГ-мониторирования по Холтеру 38 (77,6%) детей с ЖЭС и НЖЭС имели частую экстрасистолию (более 10% за сутки). Средняя плотность аритмии за сутки у детей с частой ЭС составляла $20,4 \pm 8,2\%$ (95% ДИ: 17,6-23,2). При редкой экстрасистолии – $6,2 \pm 2\%$ (95% ДИ: 4,8-7,7).

Исходя из полученных данных проведена оценка показателей сТnI у детей в зависимости от представленности ЭС за сутки (Рисунок 23).

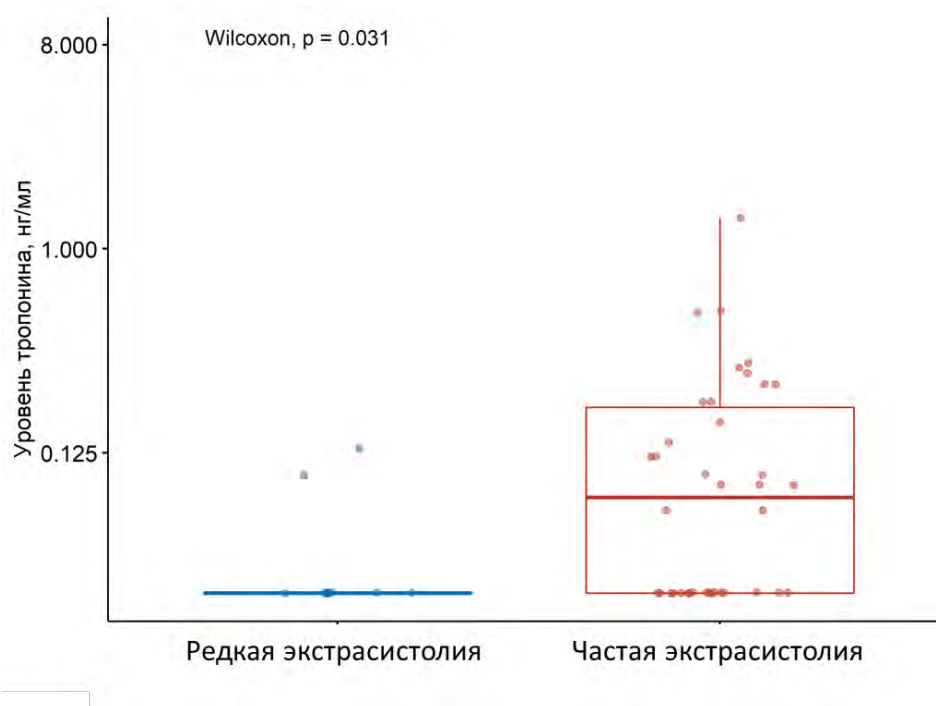


Рисунок 23 – Сравнение значений сТnI (нг/мл) в зависимости от частоты экстрасистолии у детей в подгруппе Б (n=49)

Как видно на рисунке 23, значения сТnI у детей с частой экстрасистолией были значимо выше, по сравнению с редкой ЭС (Me 0,08 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,21 нг/мл, против Me 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,03 нг/мл, $p < 0,05$).

Далее оценивались шансы обнаружения положительного теста на тропонин I при частой и редкой экстрасистолии (желудочковой и наджелудочковой), где были получены статистически значимые различия ($p = 0,042$) (Таблица 21).

Таблица 21 – Частота выявления положительного тропонинового теста в зависимости частоты экстрасистолии у детей, n (%)

	Частая ЭС (n=38)	Редкая ЭС (n=11)	P	ОШ; 95% ДИ
«+» сТnI тест	21 (55,3%)	2 (18,2%)	0,042*	5,55; 1,06-29,24

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Было установлено, что среди детей с частой экстрасистолией шансы детекции положительного тропонинового теста увеличивались в 5,5 раза по сравнению с пациентами с редкой ЭС (95% ДИ: 1,06-29,24). Между сопоставляемыми факторами отмечалась связь средней силы ($V=0,310$).

При проведении корреляционного анализа была установлена статистически значимая прямая корреляционная связь между тропонином и представленностью экстрасистолии (%) за сутки ($r=0,307$, $p=0,04$).

Проведена оценка показателей сТnI у детей с пароксизмальной и хронической формой тахикардии (Рисунок 24).

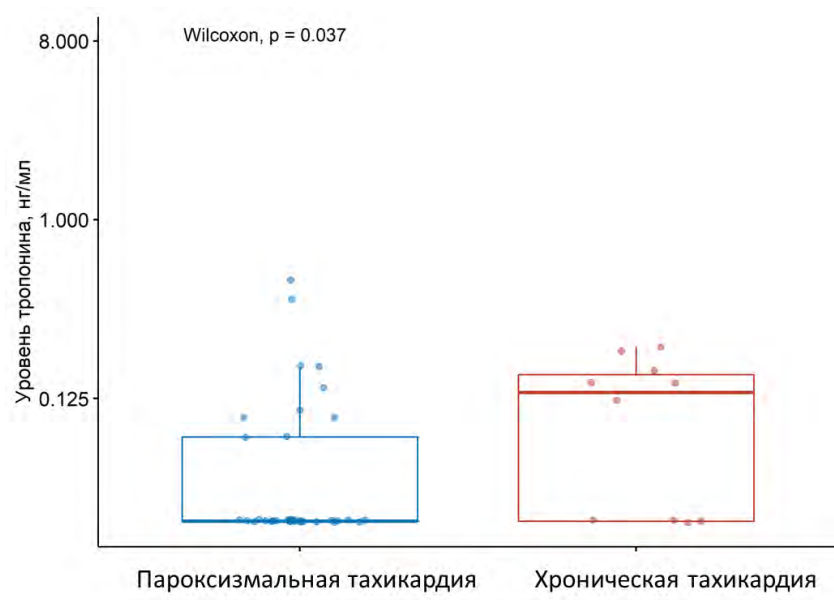


Рисунок 24 – Сравнение значений сТnI (нг/мл) в зависимости от формы тахикардии у детей подгруппы Б (n=46)

Показано, что наиболее высокие значения тропонина I наблюдаются при постоянной (хронической) форме тахикардии, по сравнению с пароксизмальной формой (Me 0,14 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,17 нг/мл, против Me 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,08 нг/мл, $p<0,05$).

В зависимости от продолжительности эпизодов тахикардии у детей с пароксизмальной (суправентрикулярной и желудочковой) тахикардией пациенты были распределены следующим образом: у 12 (32%) детей регистрировалась

устойчивая форма тахикардии (более 30 сек.), у 25 (68%) – неустойчивая форма (менее 30 сек.). Проведена оценка показателей сТnI у детей с устойчивой и неустойчивой формой тахикардии (Рисунок 25).

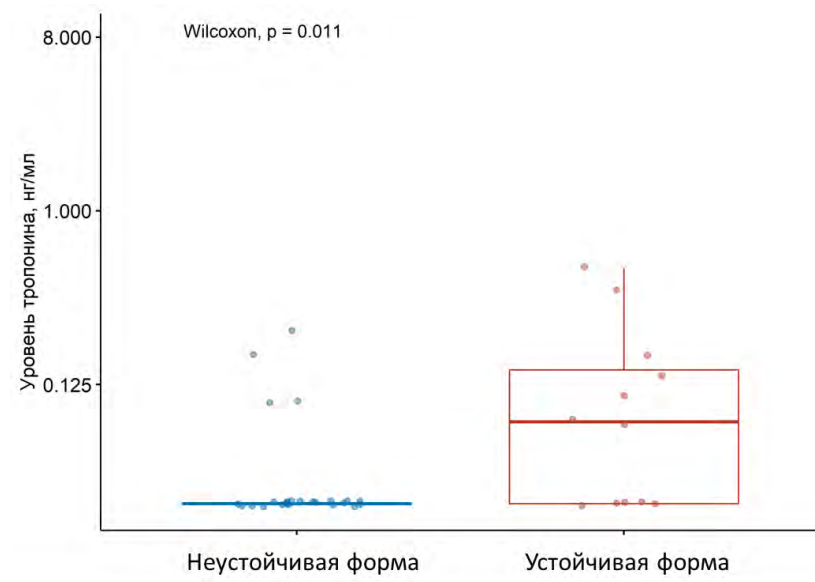


Рисунок 25 – Сравнение значений сТnI (нг/мл) в зависимости от продолжительности тахикардии у детей подгруппы Б (n=46)

Было показано, что дети с устойчивой формой тахикардии имели значимо более высокие значения сТnI, по сравнению с неустойчивой (Me 0,08 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,16 нг/мл, против Me 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,03 нг/мл, $p < 0,05$).

Кроме того были получены статистически значимые различия при анализе шансов обнаружения повышенного тропонина I у детей с устойчивой и неустойчивой формой тахикардии ($p = 0,007$) (Таблица 22).

Таблица 22 – Частота выявления тропонин-положительного теста в зависимости от продолжительности эпизодов тахикардии у детей, n (%)

	Неустойчивая форма (n=24)	Устойчивая форма (n=12)	P	ОШ; 95% ДИ
«+» сТnI тест	3 (12,5%)	7 (58,3%)	0,018*	9,8; 1,85-51,93

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

При устойчивой форме тахикардии частота обнаружения положительного тропонинового теста увеличивалась в 9,8 раза (ДИ: 1,85-51,93) по сравнению с неустойчивой формой. Между сопоставляемыми факторами отмечалась относительно сильная связь ($V=0,482$)

При анализе сTnI в зависимости от показателей ЭХО-КГ у детей с аритмиями оценивался тип ремоделирования, размеры сердца, сократительная способность миокарда, включая наличие аритмогенной дисфункции.

У 69 (62,7%) детей с нарушениями ритма сердца не наблюдалось патологического ремоделирования миокарда. У 38 (34,5%) детей имело место изменение геометрии миокарда по типу эксцентрической гипертрофии, у 3 (2,7%) детей – по типу концентрического ремоделирования. Показатели сTnI при различных вариантах геометрии ЛЖ представлены в таблице ниже (Таблица 23).

Таблица 23 – Уровень сTnI (нг/мл) в зависимости от типа ремоделирования миокарда у детей подгруппы Б (n=110), Ме (Q1 – Q3)

Тип ремоделирования миокарда ЛЖ	Количество детей	Тропонин I, нг/мл	P
Нормальная геометрия ЛЖ	69	0,03 (0,03-0,16)	>0,05
Концентрическое ремоделирование	3	0,21 (0,12-0,26)	
Эксцентрическая гипертрофия	38	0,03 (0,03-0,15)	

* - различия статистически значимы ($p<0,05$)

Статистически значимых различий концентраций тропонина между представленными типами геометрии миокарда ЛЖ выявлено не было ($p>0,05$).

При проведении корреляционного анализа оценивалась связь между сTnI и эхокардиографическими показателями: КДР, КСР ЛЖ, ФВ ЛЖ, ТЗСЛЖд, ТМЖПд, ИММ/рост^{2,7}. Значимых связей между ними выявлено не было ($p>0,05$).

Аритмогенная дисфункция миокарда определялась при наличии снижения сократительной способности миокарда, и/или при дилатации камер сердца на ЭХО-КГ. Признаки аритмогенной дисфункции имели 20 (18,2%) детей в подгруппе Б. Ниже приведены значения сTnI данных пациентов (Таблица 24).

Таблица 24 – Уровень сТnI (нг/мл) в зависимости от наличия аритмогенной дисфункции миокарда у детей подгруппы Б (n=110), Me (Q1 – Q3)

Аритмогенная дисфункция миокарда	Количество детей	Тропонин I, нг/мл	P
Наличие	20	0,03 (0,03-0,18)	>0,05
Отсутствие	90	0,03 (0,03-0,12)	

Показано, что повышение сТnI не зависело от наличия аритмогенной дисфункции миокарда ($p>0,05$).

В рамках аритмогенной дисфункции миокарда снижение сократительной способности миокарда наблюдалось у 10 (9,1%) из 110 детей с НРС. У 7 (6,4%) детей ФВ ЛЖ находилась в пределах 50-60% (Me TnI 0,1 нг/мл, Q1-Q3: 0,06-0,14 нг/мл). У 3 (2,7%) детей отмечалось снижение ФВ ЛЖ ниже 50% (Me TnI 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,09 нг/мл). Остальные 100 (90,9%) пациентов имели удовлетворительную ФВ ЛЖ более 60% (Me TnI 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,13 нг/мл). Значимых различий между значениями тропонина в зависимости от фракции выброса ЛЖ установлено не было ($p>0,05$).

Резюме: на основании проведенного анализа установлено статистически значимое повышение тропонина I у детей с нарушениями ритма сердца по сравнению с группой контроля ($p<0,05$). Из 110 детей с аритмиями тропонин был повышен у 45 (40,9%) детей. Было показано, что повышение маркера повреждения миокарда может наблюдаться как при тахикардиях, экстрасистолиях, так и при брадиаритмиях ($p<0,05$). Повышение тропонина I среди детей в нашей выборке не было связано с топикой аритмии – сТnI в равной степени повышался как при предсердных, так и при желудочковых нарушениях ритма ($p>0,05$). Однако прослеживалась зависимость тропонина от представленности аритмии. Дети с частыми ЖЭС и НЖЭС (более 10% за сутки) имели значимо более высокие концентрации тропонина I, по сравнению с пациентами с редкой экстрасистолией ($p<0,05$). При частой экстрасистолии шансы обнаружения положительного тропонинового теста увеличивались в 5,5

раз, по сравнению с пациентами при редкой ЭС (ОШ 5,55 [95% ДИ: 1,06-29,24], $p<0,05$). При тахикардиях у детей с хронической формой отмечались наиболее высокие уровни сТnI по сравнению с пароксизмальной формой ($p<0,05$). Также и при устойчивой тахикардии (приступ более 30 сек.) показатели медианы и интерквартильного размаха тропонина I были значимо выше, чем при неустойчивой форме ($p<0,05$). Частота обнаружения тропонин-положительного теста у детей при устойчивой форме возрастала в 9,8 раза (ОШ 9,8 [95% ДИ: 1,85-51,93], $p<0,05$) по сравнению с неустойчивой формой.

У детей с нарушениями ритма сердца значимых корреляций между тропонином и стадиями сердечной недостаточности выявлено не было ($p>0,05$). Взаимосвязи между типом ремоделирования миокарда ЛЖ и тропонином I также не выявлено ($p>0,05$). Значимого повышения тропонина в зависимости от жалоб на боли в области сердца не наблюдалось ($p>0,05$). Тропонин не коррелировал с эхокардиографическими линейными размерами сердца (КДР, КСР ЛЖ, ТЗСЛЖД, ТМЖПд), показателями ФВ ЛЖ и индексом массы миокарда (ИММ/рост^{2,7}). Однако оставался значимым фактор наличия STТ-изменений на ЭКГ. Дети с наличием STТ-изменений имели статистически значимо более высокие концентрации тропонина I ($p<0,05$). При наличии STТ-изменений шансы обнаружения положительного тропонинового теста возрастали в 5,5 раз, по сравнению с детьми с нормальной ЭКГ (ОШ 5,54 [95% ДИ: 1,66-18,56], $p<0,05$).

3.5. Показатели тропонина I при врожденных пороках сердца у детей

Проведен анализ повышения сТnI у детей с врожденными пороками сердца – подгруппа В (n=61). Согласно задачам исследования проведен анализ степени изменения тропонина I в зависимости от нозологии. Учитывая неоднородность данной подгруппы и наличие большого количества комбинированных пороков сердца, статистический анализ проводился на всей совокупности пациентов с дальнейшим делением их в зависимости от анатомии ВПС, преобладающей гемодинамической нагрузки на миокард, наличия артериальной гипоксемии.

Первоначально проведено сравнение показателей тропонина I у детей с ВПС и группой контроля (Рисунок 26).

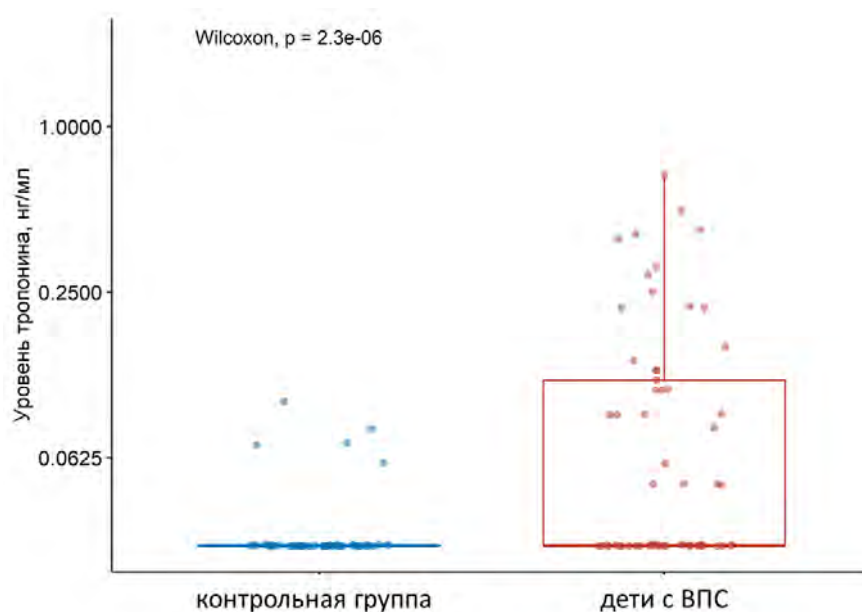


Рисунок 26 – Распределение значений сТnI (нг/мл) у детей в подгруппе В (n=61) и контрольной группе (n=55)

Установлено статистически значимое повышение тропонина I у детей с врожденными пороками сердца в сравнении с группой контроля (Me 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,12 нг/мл, против Me 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,03 нг/мл, $p < 0,05$)

Повышение тропонина отмечалось у 24 (39,3%) детей с ВПС.

3.5.1. Показатели тропонина I в зависимости от вида гемодинамической нагрузки на миокард при врожденных пороках сердца

Продемонстрирована зависимость тропонина I от вида гемодинамической нагрузки на миокард. В нашей выборке у большинства (n=37) детей, отмечалась преднагрузка на миокард (нагрузка объемом), которая была обусловлена увеличенным притоком крови за счет септальных дефектов или недостаточности клапанов. 19 детей имели врожденные пороки с постнагрузкой на миокард. При данных пороках напряжение миокарда обусловлено воздействием сопротивления

из-за обструкции кровотока на уровне клапанов или сосудов сердца. Проводилась оценка показателей тропонина I в зависимости от вида нагрузки. Показано, что при всех типах гемодинамического воздействия на миокард наблюдалось статистически значимое повышение тропонина по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) (Таблица 25).

Таблица 25 – Уровень сТnI (нг/мл) в зависимости от вида гемодинамической нагрузки у детей подгруппы В (n=56), Ме (Q1 – Q3)

Нозологии	Количество детей	Тропонин I, нг/мл	P
С преобладанием преднагрузки ¹			P ¹⁻² < 0,05*
Дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток и др.	37	0,03 (0,03-0,08)	
С преобладанием постнагрузки ²			
Коарктация аорты, стеноз аортального клапана, стеноз легочной артерии, тетрада Фалло и др.	19	0,11 (0,03-0,24)	

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Наиболее высокие значения сТnI определялись при ВПС с нагрузкой сопротивлением (постнагрузкой), приводящей к компенсаторной гипертрофии миокарда ($p < 0,05$). Это были преимущественно дети с коарктацией аорты с ГСД в области перешейка от 60 до 98 мм рт.ст., а также с аортальным стенозом (ГСД на клапане 20-67 мм рт. ст.) и стенозом легочной артерии (ГСД на клапане 35-100 мм рт.ст.). У детей с ВПС с объемной перегрузкой миокарда показатели медианы и интерквартильного размаха сТnI были значимо ниже.

При ВПС с аномалиями коронарных артерий (n=5) также наблюдалось статистически значимое повышение сТnI по сравнению с группой контроля (Ме 0,11 нг/мл, Q1-Q3: 0,09-0,22 нг/мл, против Ме 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,03 нг/мл, $p = 0,02$). Из них у 4 детей отмечалось аномальное отхождение левой коронарной

артерии от легочной артерии. Возраст постановки диагноза варьировал от 1,5 до 6 месяцев. Большинство детей имело снижение ФВ ЛЖ (Me 24,8%, Q1-Q3: 24-38,4%) с недостаточностью митрального клапана 1-3 ст. У одного ребенка был выявлен критический стеноз устья левой коронарной артерии. При сравнении значений сTnI у детей при аномалиях коронарных артерий с остальными ВПС в подгруппе В значимых различий получено не было (Me 0,11 нг/мл, Q1-Q3: 0,09-0,22 нг/мл, против Me 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,12 нг/мл, $p>0,05$).

3.5.2. Показатели тропонина I в зависимости от клинических симптомов при врожденных пороках сердца

В подгруппе В 44 (72,1%) ребенка имели «бледные» пороки сердца, у 17 (27,9%) детей диагностированы цианотичные пороки сердца. Проведено сравнение показателей сTnI у этих детей (Рисунок 27).

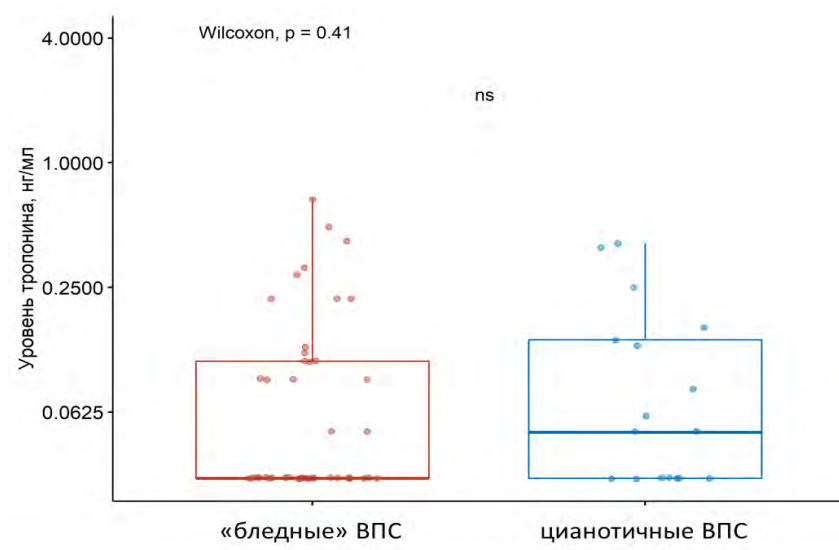


Рисунок 27 – Сравнение значений сTnI (нг/мл) в зависимости от наличия артериальной гипоксемии у детей подгруппы В (n=61)

Как видно на Рисунке 27, показатели медианы тропонина I были выше у детей с наличием артериальной гипоксемии, однако статистически значимых различий значений тропонина I между «бледными» и цианотичными ВПС

установлено не было ($p>0,05$). При проведении корреляционного анализа значимой взаимосвязи между сТnI и сатурацией кислорода также установлено не было ($p>0,05$).

Проводилась оценка значений тропонина I у детей при врожденных пороках в зависимости от наличия легочной гипертензии. Статистически значимых различий концентраций тропонина I у детей с легочной гипертензией ($n=20$) и без нее ($n=41$) выявлено не было ($p=0,9$).

В подгруппе «В» 46 детей (75,4%) имели симптомы недостаточности кровообращения. У большинства из них ($n=33$) отмечались выраженные проявления сердечной недостаточности 2А – Б стадии.

Показатели сТnI у детей с недостаточностью кровообращения были значимо выше, чем у детей без НК (Me 0,06 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,14 нг/мл против Me 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,03 нг/мл, $p=0,01$).

Далее проводился анализ значений тропонина I при различных стадиях сердечной недостаточности (Таблица 26).

Таблица 26 – Уровень сТnI (нг/мл) в зависимости от стадии недостаточности кровообращения у детей подгруппы В ($n=61$), Me (Q1 – Q3)

Стадии недостаточности кровообращения	Количество детей	Тропонин I, нг/мл		P
0 стадия ¹	15	0,03	0,03-0,03	0,035*
1 стадия ²	13	0,05	0,03-0,11	$p^{1-2} > 0,05$
2А – Б стадии ³	33	0,06	0,03-0,14	
				$p^{1-3} = 0,036^*$

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Установленные различия уровня сТnI в зависимости от стадии НК были статистически значимыми ($p=0,035$). При сравнении групп попарно отмечено, что дети с НК 2А-Б ст. имеют значимо более высокие показатели тропонина I, по сравнению с детьми без проявлений недостаточности кровообращения ($p=0,036$). Прослеживалась статистически значимая прямая корреляционная связь между тропонином I и стадиями недостаточности кровообращения ($r=0,29$, $p=0,026$).

При анализе шансов обнаружения положительного тропонинового теста в зависимости от наличия или отсутствия сердечной недостаточности также были получены статистически значимые различия ($p=0,031$) (Таблица 27).

Таблица 27 – Сравнение частоты выявления тропонин-положительного теста в зависимости от наличия недостаточности кровообращения, n (%)

	Наличие СН (n=46)	Отсутствие СН (n=15)	P	ОШ; 95% ДИ
«+» cTnI тест	22 (47,8%)	2 (13,3%)	0,031*	5,96; 1,21-29,43

* - различия статистически значимы ($p < 0.05$)

Частота обнаружения положительного тропонинового теста у детей с СН возрастала в 5,9 раз (95% ДИ: 1,21-29,43). Между сопоставляемыми признаками отмечалась взаимосвязь средней силы ($V=0,304$).

В отличие от подгруппы А, у детей с врожденными пороками сердца в подгруппе В реже встречалось изолированное повышение тропонина I, без симптомов сердечной недостаточности. Всего 2 (13,3%) ребенка имели положительный тропониновый тест на доклинической стадии сердечной недостаточности (1 – с ДМПП, 1 – с подклапанным стенозом аорты).

3.5.3. Взаимосвязь между показателями тропонина I и результатами инструментальных обследований при врожденных пороках сердца

В подгруппе В у 25 (41%) детей отмечались изменения на электрокардиограмме в виде нарушения процессов реполяризации миокарда. Их имели все дети с аномалиями коронарных артерий и большинство детей с коарктацией аорты и патологией аортального клапана.

Проведен анализ cTnI у детей с ВПС в зависимости от наличия нарушений реполяризации миокарда на ЭКГ (Рисунок 28).

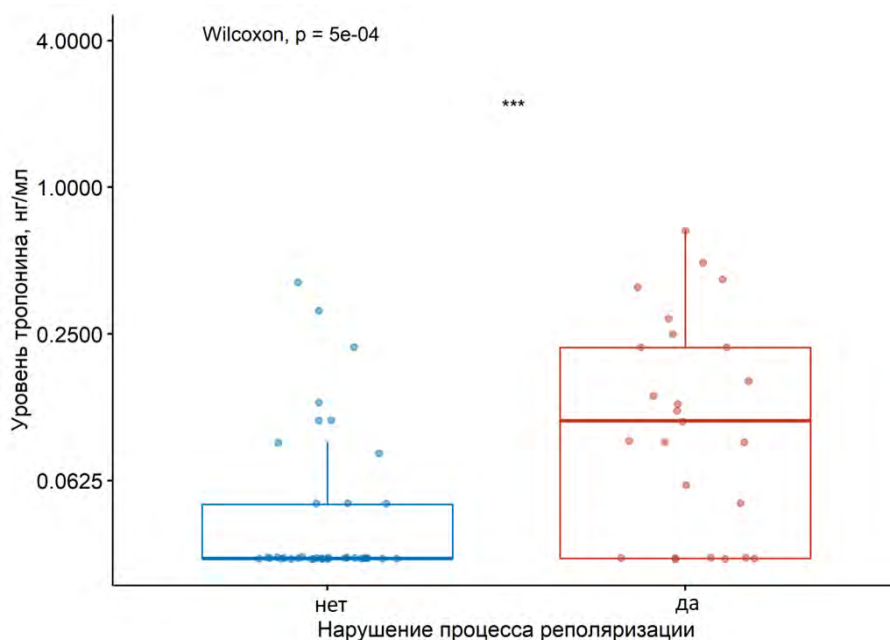


Рисунок 28 – Сравнение значений сТnI (нг/мл) в зависимости от наличия STT-изменений на ЭКГ у детей подгруппы В (n=61)

Показано, что при наличии STT-изменений на ЭКГ отмечаются более высокие значения тропонина I, чем при их отсутствии (Me 0,11 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,22 нг/мл против Me 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,05 нг/мл, $p < 0,05$).

При анализе шансов обнаружения положительных результатов теста на тропонин I в зависимости от наличия/отсутствия нарушения процесса реполяризации миокарда на ЭКГ были получены статистически значимые различия ($p=0,001$) (Таблица 28).

Таблица 28 – Сравнение частоты выявления тропонин-положительного теста в зависимости от наличия STT-изменений на ЭКГ, n (%)

	STT-изменения «+» (n=25)	STT-изменения «-» (n=36)	P	ОШ; 95% ДИ
«+» сТnI тест	16 (64%)	8 (22,2%)	0,001*	6,22; 2,00-19,33

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Было показано, что шансы детекции положительного маркера повреждения миокарда увеличивались при наличии STT-изменений на ЭКГ в 6,2 раза (95% ДИ:

2,00-19,33). Связь между сопоставляемыми признаками расценивалась как относительно сильная ($V=0,421$).

Далее проводился анализ взаимосвязи между сТnI и показателями ЭХО-КГ.

Оценивался уровень тропонина I в зависимости от наличия ремоделирования миокарда ЛЖ. Из всех пациентов с ВПС патологическое ремоделирование миокарда ЛЖ наблюдалось у 42 (68,9%) детей. Распределение было следующим: у 26 (42,6%) детей диагностирована эксцентрическая гипертрофия, у 16 (26,2%) детей отмечалось концентрическое ремоделирование или концентрическая гипертрофия миокарда, 19 (31,1%) детей имели нормальную геометрию ЛЖ. Было установлено, что дети с измененной геометрией ЛЖ по данным ЭХО-КГ имели статистически значимо более высокие уровни тропонина I, по сравнению с детьми с нормальной геометрией ЛЖ (Me 0,06 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,22 нг/мл против Me 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,04 нг/мл, $p=0,028$).

Дополнительно проводилась оценка распределения значений тропонина I в зависимости от конкретных вариантов ремоделирования миокарда (Таблица 29).

Таблица 29 – Уровень сТnI (нг/мл) в зависимости от типа ремоделирования миокарда у детей подгруппы В ($n=61$), Me (Q1 – Q3)

Тип ремоделирования миокарда ЛЖ	Количество детей	Тропонин I, нг/мл	P
Нормальная геометрия ЛЖ ¹	19	0,03 (0,03-0,04)	$p^{1-2} = 0,016^*$
Концентрическое ремоделирование и гипертрофия ²	16	0,1 (0,03-0,28)	
Эксцентрическая гипертрофия ⁴	26	0,04 (0,03-0,14)	

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Было показано, что именно при концентрическом ремоделировании и гипертрофии миокарда ЛЖ дети с ВПС имели статистически значимо более высокий уровень тропонина I, по сравнению с детьми, имеющими нормальную конфигурацию ЛЖ ($p=0,016$).

Полученная взаимосвязь между уровнем тропонина I и концентрическим ремоделированием миокарда ЛЖ нашла подтверждение в наших последующих

исследованиях. При проведении корреляционного анализа оценивалась связь между тропонином I и показателями толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖд), межжелудочковой перегородки (ТМЖПд) и индексом массы миокарда (ИММ/рост^{2,7}) (Рисунок 29).

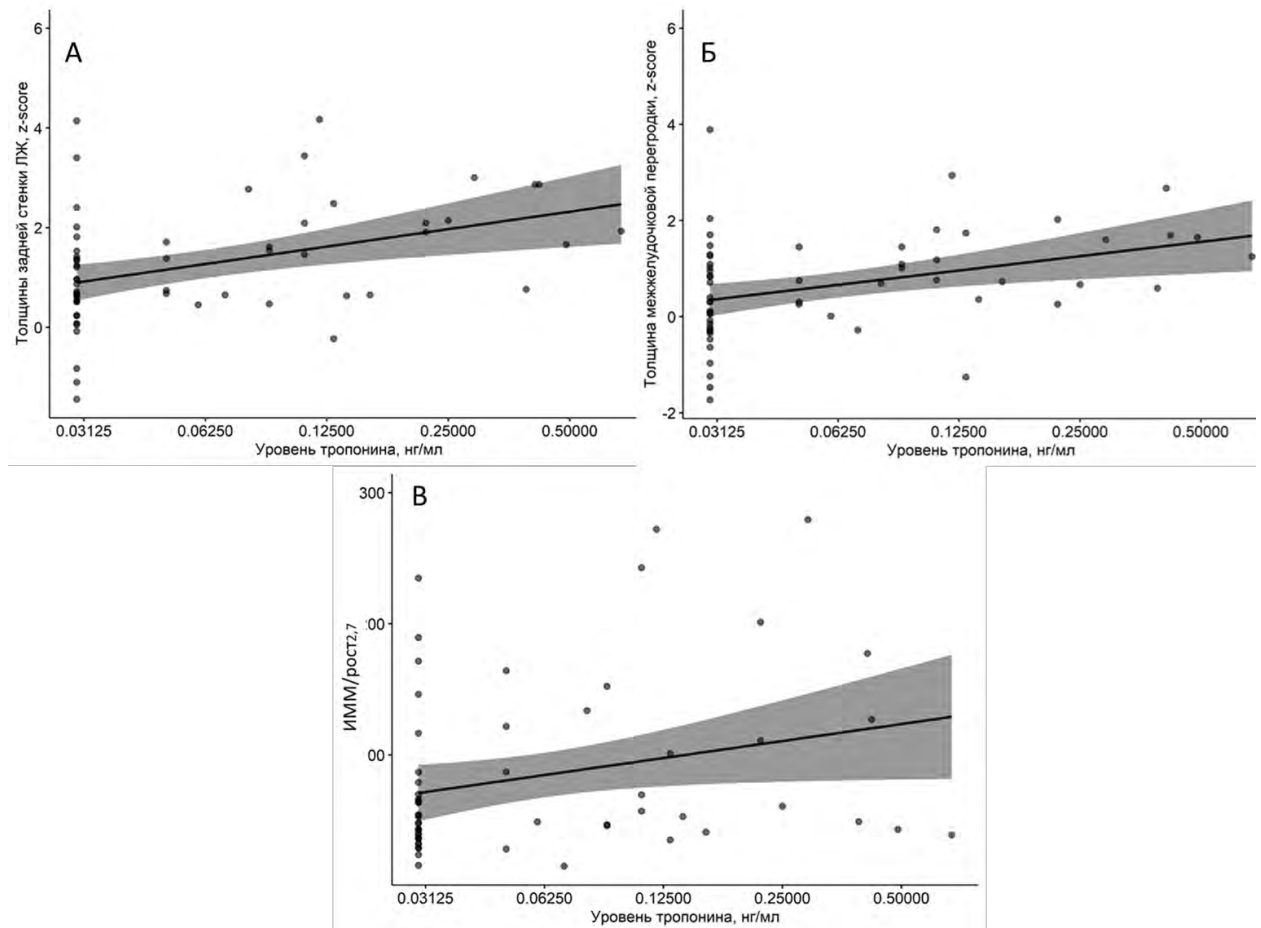


Рисунок 29 – Корреляционная связь между сТnI (нг/мл) и показателями ТЗСЛЖд (А), ТМЖПд (Б) и ИММ/рост^{2,7} (В)

Выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между сТnI и ТМЖПд, ТЗСЛЖд, ИММ/рост^{2,7} ($r=0,416$, $p=0,001$; $r=0,447$, $p=0,0001$; $r=0,284$, $p=0,032$ соответственно). Данные структурные изменения сердца свидетельствуют о реакции миокарда в ответ на нагрузку давлением и объемом, следствием чего становится повреждение кардиомиоцитов и выход сТn в кровь.

Значимых корреляций между тропонином I и показателями КДР, КСР ЛЖ установлено не было ($p>0,05$).

Среди детей с ВПС 47 (77%) человек имели удовлетворительную сократительную способность миокарда ЛЖ (Ме TnI 0,03 нг/мл (Q1-Q3: 0,03-0,11 нг/мл)). У 6 (9.8%) детей отмечались пограничные значения ФВ ЛЖ – 50-60% по Тейхольцу (Ме TnI 0,07 нг/мл (Q1-Q3: 0,05-0,09 нг/мл)). 8 (13.1%) детей имели снижение ФВ ЛЖ менее 50% (Ме TnI 0,13 нг/мл (Q1-Q3: 0,07-0,22 нг/мл)). При проведении статистического анализа значимых взаимосвязей между тропонином I и ФВ ЛЖ установлено не было ($p>0,05$).

Резюме: В ходе проведенного анализа в подгруппе детей с ВПС было установлено статистически значимое повышение уровня сTn по сравнению с группой контроля ($p<0,05$). Показано, что любой вид гемодинамической нагрузки на миокард при ВПС может приводить к повреждению миокарда, причем наиболее высокие показатели сTnI наблюдались при нагрузке сопротивлением. Положительный тропониновый тест у детей с ВПС отмечался в 39,3% случаев.

При оценке значений тропонина I в зависимости от клинической картины было установлено, что более высокие уровни отмечаются среди детей с наличием СН, а именно при 2А-Б стадии ($p<0,05$). Выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между тропонином и стадиями НК ($r=0,29$, $p=0,026$). Значения тропонина I не различались в зависимости от наличия, либо отсутствия артериальной гипоксемии и легочной гипертензии ($p>0,05$).

В зависимости от инструментальных параметров было показано, что более высокие уровни сTn имеют дети с STT-изменениями на ЭКГ ($p<0,05$) и концентрическим типом ремоделирования миокарда на ЭХО-КГ ($p<0,05$). Продемонстрированы значимые прямые корреляционные связи между сTnI и ТМЖПд, ТЗСЛЖд, ИММ/рост^{2,7} ($r=0,416$, $p=0,001$; $r=0,447$, $p=0,0001$; $r=0,284$, $p=0,032$ соответственно). Установлено, что положительный тропониновый тест чаще встречается у детей с ВПС, протекающими с симптомами СН (ОШ 5,96 [95% ДИ: 1,21-29,43]), STT-изменениями на ЭКГ (ОШ 6,22 [95% ДИ: 2,00-19,33]).

3.6. Сравнительный анализ значений тропонина I в зависимости от вида сердечно-сосудистой патологии у детей

На основании проведенного анализа, изложенного в главах 3.1.-3.3. было установлено, что повышение уровня тропонина I наблюдается во всех исследуемых подгруппах детей (Рисунок 30).

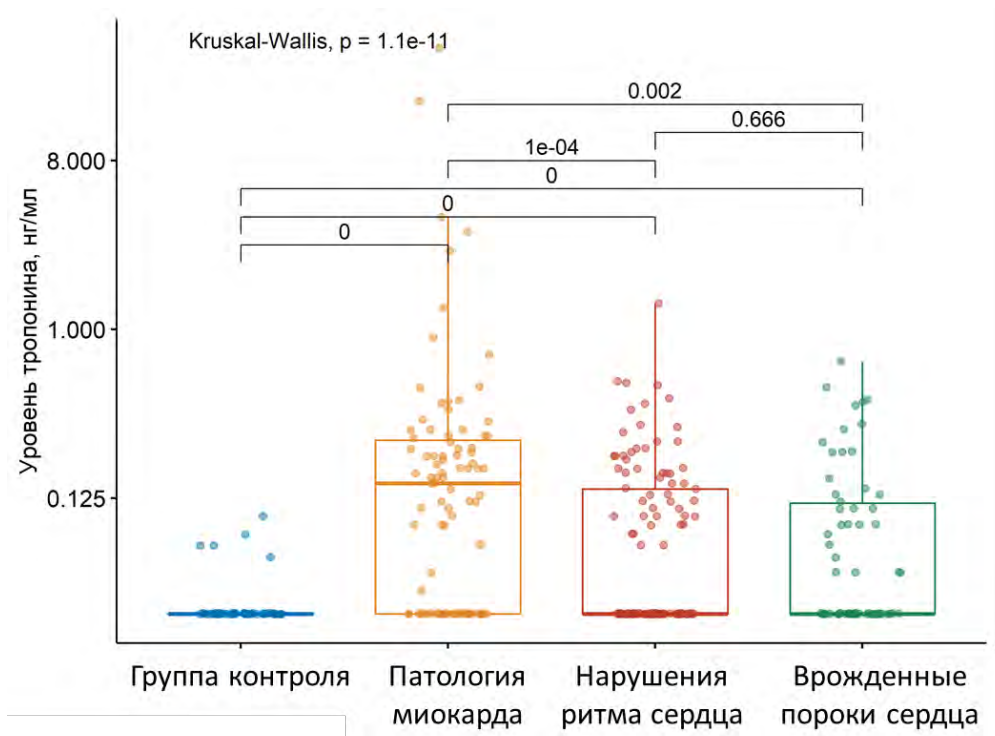


Рисунок 30 – Распределение значений сТnI (нг/мл) среди детей с патологией миокарда (n=91), нарушениями ритма (n=110), врожденными пороками сердца (n=61) и их сравнение с группой контроля (n=55)

Дети с патологией миокарда, нарушениями ритма сердца и ВПС имели статистически значимое повышение сТnI по сравнению с группой контроля.

Далее проведена оценка показателей тропонина I в зависимости от вида заболевания среди всех детей основной группы (Таблица 30).

Таблица 30 – Уровень сТnI (нг/мл) у детей в основной (n=262) и контрольной группе (n=55), Me (Q1 – Q3)

Вид патологии	Количество детей	Тропонин I, нг/мл			P
		Me (Q1-Q3)	min	max	
Подгруппа А ¹ (патология миокарда)	91	0,15 (0,03-0,25)	0,03	32	$p < 0,05^*$ $p^{1-4} < 0,05^*$ $p^{2-4} < 0,05^*$ $p^{3-4} < 0,05^*$ $p^{1-2} < 0,05^*$ $p^{1-3} < 0,05^*$ $p^{2-3} > 0,05$
Подгруппа Б ² (нарушения ритма сердца)	110	0,03 (0,03-0,13)	0,03	1,37	
Подгруппа В ³ (врожденные пороки сердца)	61	0,03 (0,03-0,12)	0,03	0,67	
Группа контроля ⁴ (здоровые дети)	55	0,03 (0,03-0,03)	0,03	0,1	

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Установлено, что самые высокие концентрации сТnI наблюдаются у детей с патологией миокарда. Уровень сТnI при миокардитах и кардиомиопатиях был статистически значимо выше, по сравнению с ВПС и аритмиями. При этом показатели сТnI при нарушениях ритма и ВПС значимо не различались ($p > 0,05$).

При анализе шансов обнаружения положительного сТnI в зависимости от вида патологии были получены значимые различия ($p = 0,001$) (Таблица 31).

Таблица 31 – Частота выявления положительного тропонинового теста в зависимости от вида сердечно-сосудистой патологии, n (%)

Вид патологии	Количество детей	Частота «+» сТnI	P
Подгруппа А ¹ (патология миокарда)	91	58 (63,7)	$0,001^*$ $p^{1-2} = 0,004^*$ $p^{1-3} = 0,005^*$
Подгруппа Б ² (нарушения ритма сердца)	110	45 (40,9)	
Подгруппа В ³ (врожденные пороки сердца)	61	24 (39,3)	

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Данные различия были обусловлены более высокой частотой обнаружения положительного тропонинового теста у детей с патологией миокарда, по сравнению с нарушениями ритма ($p=0,004$) и врожденными пороками сердца ($p=0,005$). Между сопоставляемыми подгруппами отмечалась связь средней силы ($V=0,223$). В подгруппе А тропонин I был повышен в 63,7% случаев, при нарушениях ритма и врожденных пороках сердца – в 40,9% и 39,3% случаев соответственно (Рисунок 31).

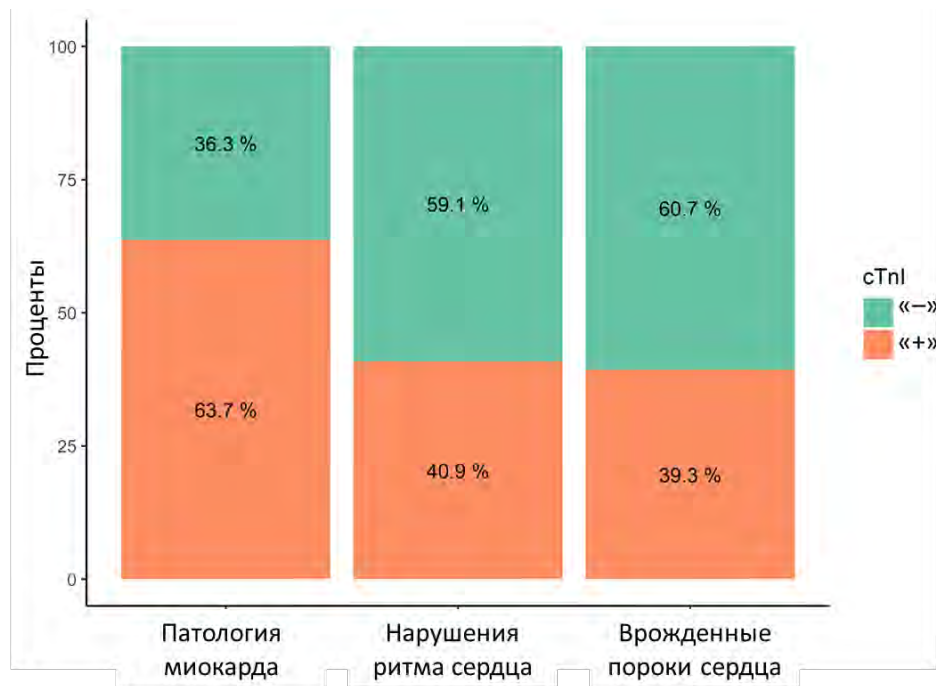


Рисунок 31 – Доля тропонин-положительных детей в зависимости от вида сердечно-сосудистой патологии (n=262), %

В главах диссертации, изложенных выше (гл. 3.1.-3.3.) проведен анализ значений тропонина I в зависимости от клинической картины. У большинства детей в подгруппе А и В было отмечено, что повышенный cTnI статистически чаще встречается у пациентов с симптомами СН. При НК 2 А-Б стадии дети с патологией миокарда и врожденными пороками имели статистически значимо более высокие значения тропонина I, по сравнению с детьми без проявлений СН. Установленная в обеих группах связь между тропонином I и недостаточностью кровообращения подкреплялась выявленной положительной корреляцией между

тропонином и мозговым натрийуретическим пептидом NTproBNP ($r=0,316$, $p=0,012$), который считается общепризнанным лабораторным маркером сердечной недостаточности (Рисунок 32).

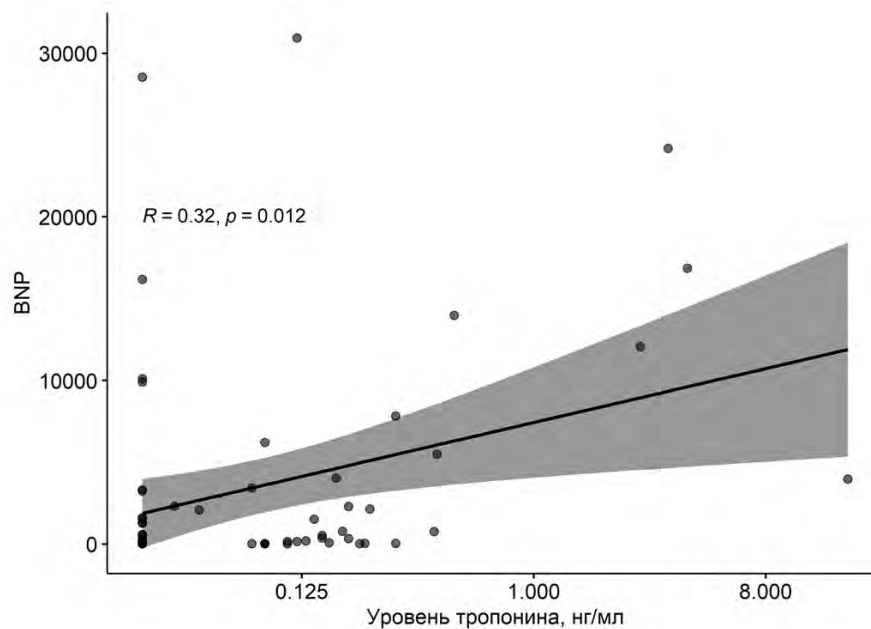


Рисунок 32 – Корреляционная связь между значениями тропонина I (нг/мл) и NTproBNP (нг/л)

По шкале Чеддока данная связь расценивалась как умеренная. Однако необходимо отметить, что были и такие пациенты, у которых отмечалось повышение TnI без повышения NTproBNP, что может свидетельствовать о раннем миокардиальном повреждении, которое еще не привело к развитию клинических признаков сердечной недостаточности и дисфункции левого желудочка.

В подгруппе Б у детей с аритмиями редко наблюдались симптомы сердечной недостаточности (у 21 из 110 пациентов). Среди тех детей, у кого они имелись, преобладали симптомы НК 1 стадии ($n=16$), реже встречались симптомы НК 2А стадии ($n=5$), более тяжелых проявлений СН не отмечалось. Это может служить объяснением, почему у детей с нарушениями ритма сердца не выявлено значимых взаимосвязей между тропонином и сердечной недостаточностью.

В подгруппе Б значимыми факторами риска повышения сTnI были установлены частота и продолжительность аритмии ($p<0,05$).

Тип ремоделирования миокарда оказывал значимое влияние на изменение сTnI только у пациентов с ВПС. Пациенты с концентрическим ремоделированием и гипертрофией имели значимо более высокие значения тропонина I, по сравнению с остальными вариантами ремоделирования ($p<0,05$). Это подтверждалось выявленной у них положительной корреляцией между тропонином и эхокардиографическими показателями толщины ЛЖ и индексом массы миокарда. Выявленные изменения были обусловлены долей ВПС с постнагрузкой на миокард, при которых отмечались значимо более высокие уровни тропонина I, по сравнению с ВПС, где преобладала преднагрузка ($p<0,05$).

При анализе ЭКГ данных было установлено, что чаще всего нарушение реполяризации встречается у детей с патологией миокарда (у 62 из 91) и врожденными пороками сердца (у 25 из 61). При нарушениях ритма сердца STT-изменения наблюдались только у 16 из 110 детей. Тем не менее, во всех трех подгруппах установлена статистически значимая связь между показателями тропонина I и STT-изменениями на ЭКГ. Сравнение проводилось с детьми, которые имеют патологию сердца, но не имеют сопутствующих STT-изменений на ЭКГ (Me 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,11). Дети с наличием STT-изменений, независимо от диагноза, имели значимо более высокие уровни тропонина I (Me 0,15 нг/мл, Q1-Q3: 0,04-0,26), особенно при регистрации субэндокардиальной ишемии (Me 0,22 нг/мл, Q1-Q3: 0,14-0,42), $p<0,05$. Субэндокардиальная ишемия на ЭКГ была обнаружена у 21 (20,4%) ребенка среди всех пациентов с STT-изменениями. Она наблюдалась преимущественно у детей с дилатационной ($n=10$) и гипертрофической ($n=4$) кардиомиопатиями, а также при ВПС – патологии аорты, аортального клапана и коронарных артерий ($n=4$).

При оценке шансов обнаружения положительного теста на тропонин I в зависимости от наличия нарушений процесса реполяризации миокарда на ЭКГ среди основной группы при всех патологиях ($n=262$) также были получены статистически значимые различия ($p=0,0001$) (Таблица 32).

Таблица 32 – Частота выявления тропонин-положительного теста у детей в основной группе (n=262) в зависимости от наличия STT-изменений на ЭКГ, n (%)

	STT-изменения «+» (n=103)	STT-изменения «-» (n=159)	P	ОШ; 95% ДИ
«+» cTnI тест	73 (70,9%)	54 (34,0%)	0,0001*	4,73; 2,76-8,09

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Частота обнаружения положительного тропонинового теста у пациентов с нарушением реполяризации миокарда была выше в 4,7 раз по сравнению с пациентами без данных изменений на ЭКГ (ОШ 4,73 [95% ДИ 2,76-8,09], $p < 0,05$)

3.7. Прогностическое значение тропонина I при патологии сердца у детей

Прогностическое значение тропонина I у детей с патологией миокарда. В подгруппе А 14 (15,4%) детей по тяжести состояния получали медицинскую помощь в условиях ОРИТ, затем были переведены в отделение кардиологии. Оценивались показатели cTnI у детей в ОРИТ и у детей, которые находились в отделении кардиологии в стабильном состоянии (Рисунок 33).

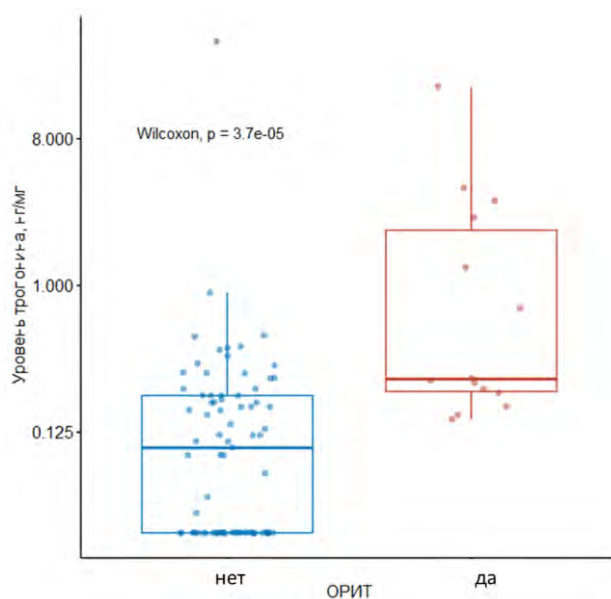


Рисунок 33 – Сравнение показателей cTnI (нг/мл) в зависимости от пребывания в ОРИТ у детей в подгруппе А (n=91)

Обращало на себя внимание, что данные пациенты имели статистически значимо более высокие показатели тропонина I, по сравнению с детьми, которым не требовалась неотложная помощь в ОРИТ (Me 0,26 нг/мл, Q1-Q3: 0,22-2,6 нг/мл против Me 0,11 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,21 нг/мл, $p=0,0001$). Среди пациентов, которые находились в отделении интенсивной терапии были преимущественно дети с миокардитом и декомпенсированными формами ДКМП, реже ГКМП.

Данное обстоятельство стало поводом для оценки прогностической роли сTnI у детей с патологией миокарда. При проведении ROC-анализа нами была получена статистически значимая модель ($p=0,0001$), описывающая вероятность попадания пациентов в ОРИТ в зависимости от уровня сTnI (Рисунок 34).

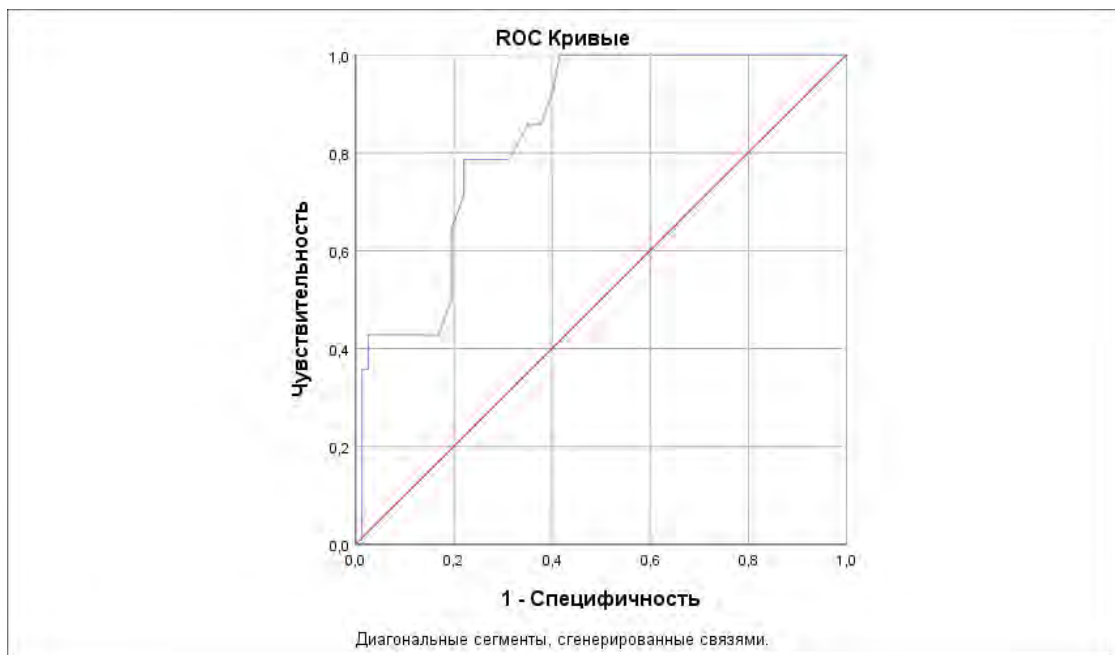


Рисунок 34 – ROC-кривая, описывающая зависимость попадания пациента с патологией миокарда в ОРИТ от уровня сTnI (нг/мл)

Площадь (AUC) под ROC-кривой составила $0,841 \pm 0,047$, 95% ДИ: 0,749-0,933. Пороговое значение сTnI (cut-off) составило 0,22 нг/мл (более 3 норм). При превышении данных значений сTnI у пациентов с патологией миокарда прогнозировался высокий риск попадания в ОРИТ. Чувствительность и специфичной описанной модели составили 78,6% и 77,9% соответственно.

Далее проводилась оценка шансов госпитализации детей в ОРИТ при повышении тропонина I выше установленных значений точки отсечения (cut-off) (Таблица 33).

Таблица 33 – Частота госпитализации в ОРИТ в зависимости от значений тропонина I у детей подгруппы А (n=91), n (%)

	сTnI > 0,22 нг/мл (n=27)	сTnI < 0,22 нг/мл (n=64)	P	ОШ; 95% ДИ
Госпитализация в ОРИТ	10 (37%)	4(6,3%)	0,001*	8,82; 2,46-31,69

Было установлено, что частота госпитализации детей в ОРИТ при повышении тропонина I выше 0,22 нг/мл возрастала в 8,8 раз (95% ДИ: 2,46-31,69), по сравнению с детьми, у которых показатели сTnI были ниже указанных значений (p=0,001).

В подгруппе А у 63 (69,2%) детей удалось отследить исход заболевания в отдаленном периоде (Me 260 дней, Q1-Q3: 117-554 дня). Улучшение/выздоровление или стабильное состояние отмечалось у 38 (60,3%) детей, у 18 (28,6%) детей регистрировалось прогрессирование заболевания. И 7 (11,1%) детей имели неблагоприятный исход (трансплантация сердца/смерть). Из них двум детям с ДКМП была проведена ортотопическая трансплантация сердца. Летальный исход произошел у 5 детей:

- 2 ребенка с ГКМП при болезни Помпе;
- 1 ребенок с ГКМП при мукополисахаридозе I типа;
- 1 ребенок с ДКМП;
- 1 ребенок с НМЛЖ (дилатационно-гипертрофический фенотип).

Был проведен анализ исходных значений тропонина I, полученных при первичной госпитализации ребенка в стационар, в отношении предсказательной ценности при оценке отдаленного прогноза (Таблица 34).

Таблица 34 – Уровень сТnI (нг/мл) при первичной госпитализации в зависимости от отдаленного исхода у детей подгруппы А (n=63), Ме (Q1 – Q3)

Отдалённый исход	Количество детей	Тропонин I, нг/мл			Р
		Ме (Q1-Q3)	min	max	
Улучшение/выздоровление или стабильное состояние ¹	38	0,13 (0,03-0,29)	0,03	32	p>0,05
Прогрессирование основного заболевания ²	18	0,17 (0,03-0,27)	0,03	0,33	
Трансплантация сердца или летальный исход ³	7	0,16 (0,09-1,7)	0,03	16,69	

При сравнении первичных значений тропонина I у детей в зависимости от долгосрочного исхода статистически значимых различий установлено не было (p>0,05). Таким образом, можно полагать, что тропонин I при кардиомиопатиях имеет низкую информативность в качестве маркера отдаленного прогноза.

В процессе наблюдения (Ме 145 дней, Q1-Q3: 87-402 дня) при последующих госпитализациях тропонин I был повторно пересмотрен у 48 (52,7%) детей подгруппы А. В Таблице 35 представлены показатели тропонина I у данных пациентов при динамическом наблюдении.

Таблица 35 – Сравнение значений сТnI (нг/мл) при первичной и повторной госпитализации в зависимости от клинического течения заболевания у детей в подгруппе А (n=48), Ме (Q1 – Q3)

Течение заболевания	Количество детей	Тропонин I, нг/мл		Р
		Исходные значения	При повторной госпитализации	
С положительной динамикой заболевания	29	0,2 (0,03-0,42)	0,03 (0,03-0,06)	p<0,0001*
С отрицательной динамикой заболевания	19	0,19 (0,11-0,29)	0,2 (0,12-0,41)	p>0,05

* - различия статистически значимы (p<0,05)

У 29 (60,4%) детей отмечалась положительная динамика в виде уменьшения степени тяжести СН и улучшения показателей лабораторно-инструментального обследования. 19 (39,6%) детей имели отрицательную динамику в виде прогрессирования заболевания и развития осложнений. При сравнении значений тропонина I в течение периода наблюдения было установлено, что дети с положительной динамикой заболевания имели статистически значимое снижение сТnI при повторной госпитализации ($p < 0,0001$). При оценке значений тропонина у детей с отрицательной динамикой, статистически значимых изменений концентрации сТnI между госпитализациями не отмечалось ($p > 0,05$).

Прогностическое значение тропонина I у детей с нарушениями ритма сердца. В подгруппе Б 8 (7,3%) детям потребовалось экстренное купирование нарушений ритма сердца в условиях ОРИТ. Это были дети с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией. Причем значения сТnI у данных детей значимо не отличались от остальных пациентов в группе с нарушениями ритма сердца (Me 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,03 нг/мл против Me 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,13 нг/мл соответственно, $p > 0,05$). Вероятно, это может быть связано с тем, что пароксизм тахикардии у данных детей не был продолжительным по времени. В главе 3.2.2 продемонстрировано, что при НРС наиболее значимым фактором повышения сТn является длительность и общая представленность аритмии за сутки, т.е. наиболее высокие значения тропонина характерны для постоянной (хронической) формы тахикардии, по сравнению с пароксизмальной. Таким образом, у пациентов с аритмиями тропонин I не может быть использован как прогностический маркер попадания в ОРИТ, в отличие от пациентов с патологией миокарда, где уровень сТn отражал степень тяжести состояния и выраженности симптомов сердечной недостаточности.

Также нами проведена оценка сТnI как долгосрочного предиктора клинического исхода аритмии. Отдаленный прогноз при динамическом наблюдении (Me 315 дней, Q1-Q3: 188-626 дней) был известен у 44 (40%) детей. Из них у 19 (43,2%) детей нарушения ритма были купированы, у 25 (56,8%) –

нарушения ритма сохранялись, либо отмечалось их прогрессирование. Данным пациентам проводилась либо эскалация антиаритмической терапии, либо они направлялись на хирургическую коррекцию нарушений ритма сердца. Было проанализировано, могут ли исходные значения сТnI при первичной госпитализации у детей с аритмиями иметь предсказательную ценность в плане отдаленного прогноза (Таблица 36).

Таблица 36 – Уровень сТnI (нг/мл) при первичной госпитализации в зависимости от отдаленного исхода у детей подгруппы Б (n=44), Me (Q1 – Q3)

Отдалённый исход	Количество детей	Тропонин I, нг/мл			P
		Me (Q1-Q3)	min	max	
Купирование нарушений ритма	19	0,03 (0,03-0,17)	0,03	0,53	p>0,05
Сохранение или прогрессирование нарушений ритма	25	0,03 (0,03-0,12)	0,03	0,5	

* - различия статистически значимы (p<0,05)

При анализе значений тропонина при первичной госпитализации в зависимости от исхода нарушений ритма статистически значимых результатов получено не было (p>0,05). Т.е. для прогнозирования отдаленных исходов у пациентов с аритмиями тропонин имеет ограниченную информативность.

Прогностическое значение тропонина I у детей с врожденными пороками сердца. Среди детей подгруппы В 5 (8%) детям требовалось наблюдение в условиях ОРИТ вследствие декомпенсации ВПС. Это были дети с критической коарктацией аорты, тетрадой Фалло, синдромом Бланда-Уайта-Гарланда. При этом значения сТnI у данных детей не были выше, чем у остальных пациентов с ВПС, не наблюдавшихся в ОРИТ (Me 0,22 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,29 нг/мл против Me 0,03 нг/мл, Q1-Q3: 0,03-0,11 нг/мл соответственно, p>0,05).

Далее оценивались значения сТnI у детей с ВПС в зависимости от тактики ведения (Таблица 37).

Таблица 37 – Уровень сТnI (нг/мл) при первичной госпитализации в зависимости от тактики ведения у детей в подгруппе Б (n=61), Me (Q1 – Q3)

Тактика ведения детей с ВПС	Количество детей	Тропонин I, нг/мл			P
		Me (Q1-Q3)	min	max	
Динамическое наблюдение	24	0,03 (0,03-0,04)	0,03	0,16	P=0,001*
Оперативная коррекция	37	0,09 (0,03-0,22)	0,03	0,67	

Как видно из Таблицы 37, 24 (39,3%) детям было показано динамическое наблюдение, 37 (60,7%) – оперативная коррекция. Было установлено, что дети, нуждающиеся в оперативной коррекции ВПС, имели значимо более высокие показатели маркера повреждения миокарда сТnI, по сравнению с теми, кто находился под наблюдением ($p<0,05$).

Данные результаты позволили разработать прогностическую модель для детей с ВПС, с помощью которой можно предсказывать тактику (наблюдение/хирургическая коррекция) на основании значений сТnI (Рисунок 35).

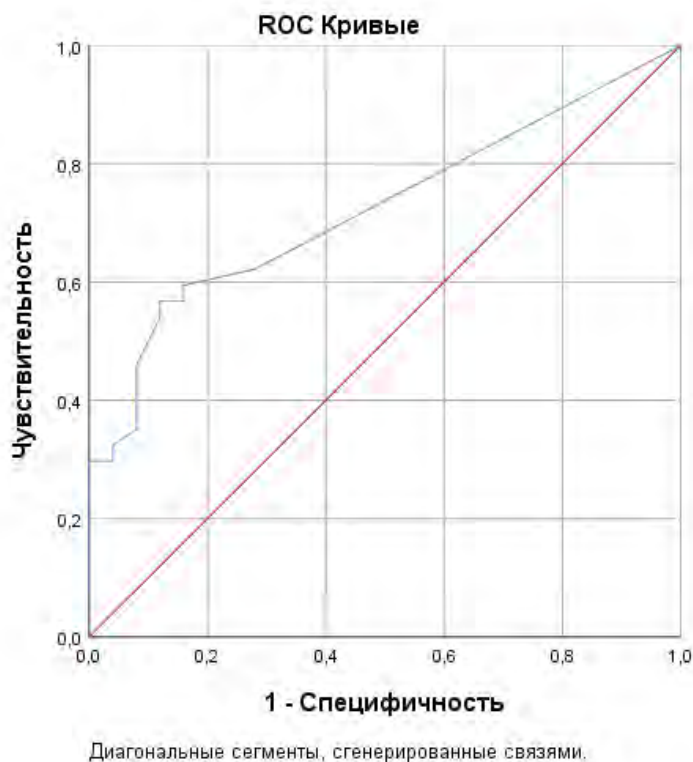


Рисунок 35 – ROC-кривая, описывающая вероятность проведения хирургической коррекции ВПС от уровня тропонина I

При проведении ROC-анализа мы получили статистически значимую модель ($p=0,02$), которая описывает вероятность дальнейшего оперативного вмешательства у пациентов с ВПС в зависимости от уровня тропонина I

Площадь (AUC) под ROC-кривой составила $0,731 \pm 0,064$, 95% ДИ: 0,607-0,856. Пороговое значение сTnI (cut-off) составило 0,08 нг/мл. При превышении данных значений сTnI у детей с ВПС возрастала вероятность прогнозирования оперативного вмешательства. Чувствительность и специфичной модели составили 54,1% и 87,5% соответственно. Полученные данные позволяют предположить, что сTnI может использоваться как маркер, отражающий состояние миокарда у детей в дооперационном периоде. Однако невысокая чувствительность (54,1%) в плане прогнозирования скорой хирургической коррекции ограничивает его применение в широкой практике.

3.8. Клинические примеры

Клинический пример №1

Пациентка М., 11 лет, поступила в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» переводом из оториноларингологического отделения другого медицинского учреждения для кардиологического обследования в связи с жалобами на боли в области сердца.

Из анамнеза известно, что девочка наблюдалась по поводу хронического тонзиллита. Ранее на учете у кардиолога не состояла. По месту жительства было проведено плановое кардиологическое обследование в возрасте 7 лет, по данным ЭКГ и ЭХО-КГ патологии со стороны сердца выявлено не было.

Больна с 06.06.2019, когда появились жалобы на выраженные катаральные явления (гиперемия и отек небных миндалин, боль в горле), повышение температуры тела до фебрильных значений. В связи с усилением боли в горле на 8-й день болезни девочка госпитализирована в оториноларингологическое отделение детской больницы, где установлен диагноз «паратонзиллярный абсцесс» и проведено его вскрытие. В клиническом анализе крови отмечались воспалительные изменения – лейкоцитоз до $18 \times 10^9/\text{л}$, повышение С-реактивного белка до 50,4 мг/л. Также был повышен антистрептолизин-О до 439,3 ед/мл. 14.06.2019 на ЭКГ впервые были зарегистрированы субэпикардальные ишемические изменения в переднеперегородочной области. Проведено ЭХО-КГ, патологии не выявлено. Кардиомаркеры (КФК, КФК-МВ) оставались в пределах нормативных значений. Ребенок консультирован кардиологом, заподозрено течение острого миокардита. 18.06.2019 состояние ребенка ухудшилось, появились жалобы на острую загрудинную боль, многократную рвоту, жидкий стул. Температура тела при этом оставалась в пределах нормальных значений. Повторно выполнено ЭХО-КГ, где были выявлены признаки локального нарушения сократительной способности миокарда в области межжелудочковой перегородки с ее неравномерной гипертрофией. В связи с обнаруженными изменениями 19.06.2019 ребенок экстренно переведен в ОРИТ ДГКБ им. З.А.

Башляевой. При поступлении состояние ребенка расценивалось как тяжелое, отмечались признаки недостаточности кровообращения 2Б стадии. Тропонин I более чем в 100 раз превышал верхнюю границу нормы для взрослой популяции и составил 16,69 нг/мл, при норме до 0,1 нг/мл (по данным производителя). Динамика лабораторных показателей представлена в Таблице 38.

Таблица 38 – Лабораторные показатели пациентки М. в динамике.

Показатели	Референсные значения	19.06.19	21.06.19	24.06.19	28.06.19
Лейкоциты	4-9 тыс./мкл	19,7	8,8	7,1	9,6
СРБ	0-10 мг/л	20	59,2	9,3	4
КФК	175-402 ед/л	3324	305	78	104
КФК-МВ	0-24 ед/л	357	39	23	22
АЛТ	0-41 ед/л	85	41	23	84
АСТ	0-37 ед/л	393	48	19	61
ЛДГ	0-480 ед/л	2588	1788	1026	468
Тропонин I	до 0,1 нг/мл	16,69	-	-	0,03
NT-proBNP	до 200 нг/л	-	-	-	1790
Д-димер	до 500 нг/мл	743,61	948,63	330,76	-

АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; КФК – креатинфосфокиназа; КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СРБ – С-реактивный белок; NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид.

На ЭКГ от 19.06.2019 сохранялись признаки субэпикардальной ишемии миокарда ЛЖ в переднеперегородочной области (Рисунок 36 А).



Рисунок 36 – ЭКГ пациентки М. в 12 отведениях. А – при поступлении в ДГКБ им. З.А. Башляевой: синусовая тахикардия с ЧСС 115-125 уд. в мин., элевация сегмента ST в отведениях V2-V3, желудочковая экстрасистолия. Б – на фоне терапии (через 1 месяц после возникновения болевого синдрома): ЧСС 87-91 уд/мин., неполная блокада правой ветви п.Гиса; QS в V2-V3

На ЭХО-КГ отмечалось увеличение КДР ЛЖ с нарушением его геометрии и гипокинезом межжелудочковой перегородки, более выраженным в области верхушки, снижение сократительной способности миокарда. ФВ ЛЖ по Тейхольцу составила 52%.

В ОРИТ проводилась антибактериальная, антикоагулянтная, диуретическая терапия. С целью улучшения коронарного кровоснабжения проводилась терапия нитроглицерином. На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось – отмечена нормализация уровня С-реактивного белка, снижение лейкоцитов, D-димера. Субъективно девочка стала чувствовать себя лучше, купировался болевой синдром, одышка. 27.06.2019 после стабилизации состояния ребенок переведен из ОРИТ в кардиологическое отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой для продолжения дальнейшего лечения. Клинически при аускультации обращали на себя внимание «ритм галопа», склонность к тахикардии (ЧСС – 130/мин), систолическая артериальная гипотензия (80-85/60 мм рт.ст.), расширение границ сердца влево,

умеренно выраженная гепатомегалия. На 11-е сутки от возникновения болевого синдрома (28.06.2019) маркеры повреждения миокарда тропонин I и КФК-МВ нормализовались. При этом показатель NT-proBNP, отражающий степень выраженности сердечной недостаточности, был существенно повышен – 1790 нг/л. По данным ЭХО-КГ отмечалось снижение сократительной способности миокарда ЛЖ – 36–38% (Симпсон биплан), диффузный гипокинез стенок ЛЖ, небольшая сепарация листков перикарда за верхушкой ЛЖ и в атриовентрикулярной борозде до 8-9 мм. Для оценки систолической функции сердца проведена оценка глобальной продольной деформации ЛЖ (Global Longitudinal Strain – GLS), которая составила -10% (норма -19...-21%) (Таблица 39, Рисунок 37).

Таблица 39 – Показатели ЭХО-КГ пациентки М. в динамике.

Показатели	Референсные значения	06.2019	10.2019	12.2019	01.2020
КДР ЛЖ (z)	Zmin -1,65 Zmax 1,65	1,15	1,83	1,67	2,42
КСР ЛЖ (z)	Zmin -1,65 Zmax 1,65	3,03	4,17	3,44	4,43
ФВ ЛЖ, % по Симпсону	Более 55	38	24	38	27
GLS, %	-19 – -21	-10		-12,6	-11
иКСО ЛП, мл/м2	До 34		40		26
иКДО ЛЖ, мл/м2	40 – 60	46	90	98	99

Примечание: иКСО ЛП – индексированный конечно-систолический объем левого предсердия (на площадь поверхности тела); иКДО – индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ (на площадь поверхности тела); КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ); КСР ЛЖ – конечно-систолический размер ЛЖ; ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ по Симпсону биплану; GLS – глобальная продольная деформация миокарда.

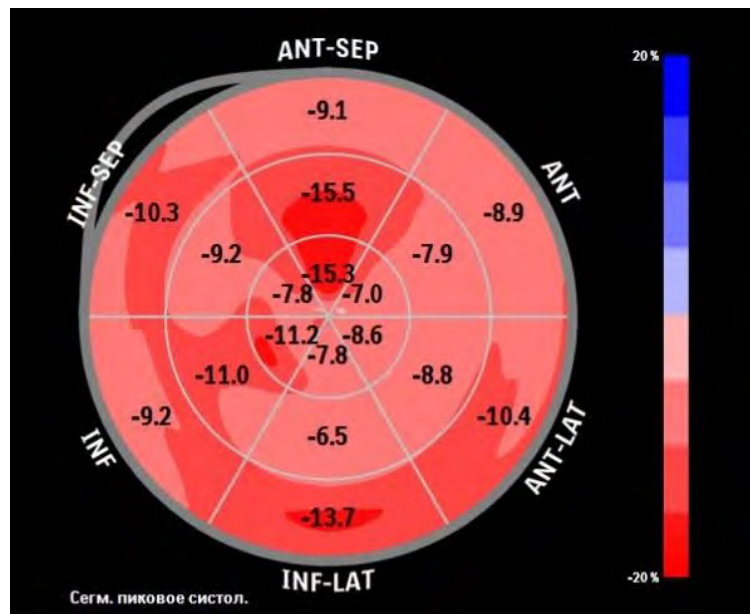


Рисунок 37 – Исследование глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS). У данного ребенка показатель GLS составил -10%

Таким образом, на основании данных анамнеза (перенесенный накануне паратонзиллярный абсцесс), клинической картины (интоксикационный синдром, боль в области сердца, одышка, тахикардия, гепатомегалия), лабораторных методов исследования (повышение воспалительных показателей в крови, кардиомаркеров) и инструментальных методов (снижение ФВ ЛЖ по ЭХО-КГ, STT изменения на ЭКГ) ребенку был сформулирован основной клинический диагноз: острый инфекционный миокардит, тяжелое течение. Тип клинического течения – острый коронарный синдром. Недостаточность кровообращения 2Б стадии. Осложнение основного диагноза: снижение сократительной способности миокарда левого желудочка. Сопутствующий диагноз: правосторонний паратонзиллярный абсцесс, реконвалесцент. В отделении кардиологии ребенку продолжена антибактериальная, диуретическая и гепаринотерапия, назначен строгий постельный режим. Учитывая выраженное снижение сократительной способности миокарда, в терапию был добавлен карведилол с постепенным титрованием дозы до терапевтической 0,3 мг/кг в сутки. В связи с сохраняющейся тахикардией подключен ингибитор ионных f-каналов ивабрадин в дозе 0,1 мг/кг в сутки, с достижением терапевтического эффекта. На ЭКГ положительная

динамика в виде нормализации ЧСС, регресса STT изменений. В отведениях V2-V3 отмечены зубцы QS (Рисунок 36 Б). Фракция выброса ЛЖ – 38%. После полного купирования воспалительных изменений в анализах крови завершена антибактериальная терапия, отменен гепарин. В то же время, несмотря на проводимое лечение, нормализацию лабораторных показателей, купирование симптомов СН у ребенка сохранялось стойкое снижение контрактильности миокарда, которое оставалось и при последующих госпитализациях. Тяжелое течение заболевания с отсутствием тенденции к восстановлению систолической функции сердца послужило поводом для проведения медико-генетического консультирования пациентки и членов ее семьи. Проведено полное экзомное секвенирование образца крови пробанда с целью поиска генетической неполноценности белков миокарда. У девочки выявлена мутация p.Glu410Lys в гетерозиготном состоянии в гене DES. В результате каскадного семейного скрининга было доказано происхождение мутации *de novo*. Данный вариант классифицирован как «вероятно патогенный» (класс патогенности IV). Таким образом, был подтвержден первичный характер заболевания, верифицирована DES-ассоциированная аутосомнодоминантная форма кардиомиопатии.

Данный клинический случай демонстрирует острое повреждение миокарда у ребенка на фоне течения миокардита с последующей трансформацией заболевания в ДКМП. Полученные при поступлении результаты тропонинового теста, которые более чем в 100 раз превышали верхнюю границу нормы отражали тяжесть состояния пациента и степень выраженности патологического процесса в миокарде. В дальнейшем, на фоне проведенной терапии показатели сTnI нормализовались, однако последующего восстановления систолической функции сердца не последовало, что свидетельствует как о значительной массе погибших кардиомиоцитов, так и о структурной неполноценности белков миокарда. В результате генетического обследования у девочки верифицирована патологическая мутация в гене DES, которая ассоциирована с развитием кардиомиопатий. В данном случае миокардит стал триггерным фактором в дебюте генетически обусловленной патологии сердца.

Клинический пример №2

Пациент А., 8 лет, наблюдался в отделении кардиологии ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» в связи с жалобами на нарушения ритма сердца.

Нарушения ритма сердца в виде желудочковой экстрасистолии впервые были выявлены в июне 2016 года при плановой диспансеризации. Достоверной связи с инфекционным фактором установлено не было. Амбулаторно проведено суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, зарегистрировано более 35 тысяч желудочковых экстрасистол. Для уточнения диагноза и подбора терапии ребенок был направлен в отделение кардиологии ДГКБ им. З.А. Башляевой. Антиаритмическая терапия не проводилась.

В августе 2016 года мальчик планово госпитализирован в кардиологическое отделение (первичная госпитализация). При поступлении признаков сердечной недостаточности не отмечалось. Аускультативно выслушивались редкие экстрасистолы. Проведено обследование. По данным лабораторных тестов воспалительных изменений в анализах крови не выявлено, ПЦР крови на герпесвирусные инфекции отрицательный. Выявлено повышение маркера повреждения миокарда тропонина I – 0,12 нг/мл (норма по данным производителя до 0,1 нг/мл). На ЭКГ ритм синусовый, регулярный, ЧСС 81 уд. в мин. По результатам ЭХО-КГ данных за наличие аритмогенной дисфункции миокарда не получено. Камеры сердца не увеличены. Систолическая функция левого желудочка удовлетворительная. ФВ ЛЖ по Тейхольцу составила 76%. По данным ХМ-ЭКГ в течение суток синусовый ритм, ЧСС в пределах возрастных значений. За период наблюдения зарегистрировано 13427 одиночных мономорфных желудочковых экстрасистол, ночной циркадный тип: в периоде бодрствования зарегистрировано 4480 экстрасистол, в среднем 342 в час, в периоде сна – 8947 экстрасистол, в среднем 1105 в час. Также зарегистрировано 127 парных мономорфных желудочковых экстрасистол. Наблюдались эпизоды желудочковой бигеминии (Рисунок 38).



Рисунок 38 – Желудочковая бигеминия у пациента А по данным ХМ-ЭКГ

Плотность экстрасистолии за сутки по данным ХМ-ЭКГ составила 12%. Взаимосвязь желудочковой эктопии с физической активностью не прослеживалась. Таким образом, на основании полученных данных был сформулирован основной клинический диагноз: нарушение ритма сердца (частая желудочковая экстрасистолия, аллоритмия). Недостаточность кровообращения 0 ст. Учитывая высокую плотность экстрасистолии за сутки, а также повышение маркера повреждения миокарда тропонина I было решено инициировать антиаритмическую терапию. Назначен пропafenон из расчета 10 мг/кг (450 мг/сутки в 3 приема). На фоне терапии состояние с положительной динамикой, аускультативно экстрасистолия не выслушивается. При контрольных инструментальных обследованиях нарушения ритма сердца не зарегистрированы.

Через 6 месяцев мальчик повторно госпитализирован в кардиологическое отделение в плановом порядке. При осмотре признаков сердечной недостаточности не отмечалось. Аускультативно нарушения ритма сердца не выслушивались. Отмечена нормализация уровня тропонина I – 0,03 нг/мл (норма по данным производителя до 0,1 нг/мл). По данным ЭКГ и ЭХО-КГ – вариант возрастной нормы. Антиаритмическая терапия была отменена. На фоне отмены терапии проведен контроль ХМ-ЭКГ: зарегистрировано не менее 5007 одиночных желудочковых экстрасистол: в периоде бодрствования – 40, в ночное время – 4967. Ночной циркадный тип, в среднем в ночное время регистрировалось 650 экстрасистол в час. Плотность экстрасистолии за сутки 3,3%. Учитывая

незначительную представленность экстрасистолии по данным контрольного ХМ-ЭКГ решено от возобновления антиаритмической терапии воздержаться.

Приведенный клинический случай демонстрирует повышение тропонина I у пациента с нарушениями ритма сердца. Неотягощенный инфекционный анамнез, клиническая картина, отсутствие воспалительных изменений по данным лабораторных тестов позволили исключить воспалительный генез аритмии. Таким образом, повышение тропонина I у данного ребенка было расценено как субклиническое повреждение миокарда вследствие частой желудочковой экстрасистолии и ее гемодинамической неэффективности. В динамике на фоне антиаритмической терапии была достигнута медикаментозная ремиссия, которая сопровождалась нормализацией уровня тропонина I. Данное клиническое наблюдение подтверждает результаты нашего диссертационного исследования, согласно которым у детей при частой экстрасистолии (более 10% за сутки по данным ХМ-ЭКГ) положительный тропониновый тест встречается значимо чаще, и сопровождается более высокими значениями, чем при редкой представленности экстрасистолии.

Клинический пример №3

Пациент Т., 6 лет поступил в отделение кардиологии ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» в связи с жалобами одышку при нагрузке, периодические отеки на лице, голених, повышение АД до 150/90 мм рт.ст.

Из анамнеза известно, что с двух лет мальчик наблюдался с установленным по м/ж диагнозом – дилатационная кардиомиопатия, фиброэластоз эндокарда, недостаточность кровообращения 2А-Б стадии. С момента установления диагноза ребенок получал кортикостероиды, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сердечные гликозиды, диуретики. За последний год отмечено нарастание симптомов НК (появился отечный синдром, усилилась одышка, гепатомегалия + 6 см). Также стали регистрироваться частые подъемы АД.

01.10.2015 мальчик был госпитализирован в отделение кардиологии для дообследования. Состояние при поступлении средней тяжести. При осмотре

признаки НК 1 ст. Одышки в покое нет. Определяется сердечный горб слева. Верхушечный толчок слева, разлитой. Систолического дрожания нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 82/мин. При аускультации выслушивается систолический шум над всей областью сердца, тах на верхушке, шум проводится на спину. Пульсация на периферических артериях удовлетворительная, наполнение пульса снижено на левой руке и ногах. АД 160/80 мм рт.ст. на правой руке, 100/80 мм рт.ст. на левой руке, 80/60 мм рт.ст. на ногах. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см. Селезенка не пальпируется.

По данным лабораторных тестов без признаков воспаления, отмечено повышение сТnI до 0,22 нг/мл (норма по данным производителя до 0,1 нг/мл).

На ЭКГ признаки гипертрофии ЛЖ с вторичными изменениями реполяризации миокарда (Рисунок 39).

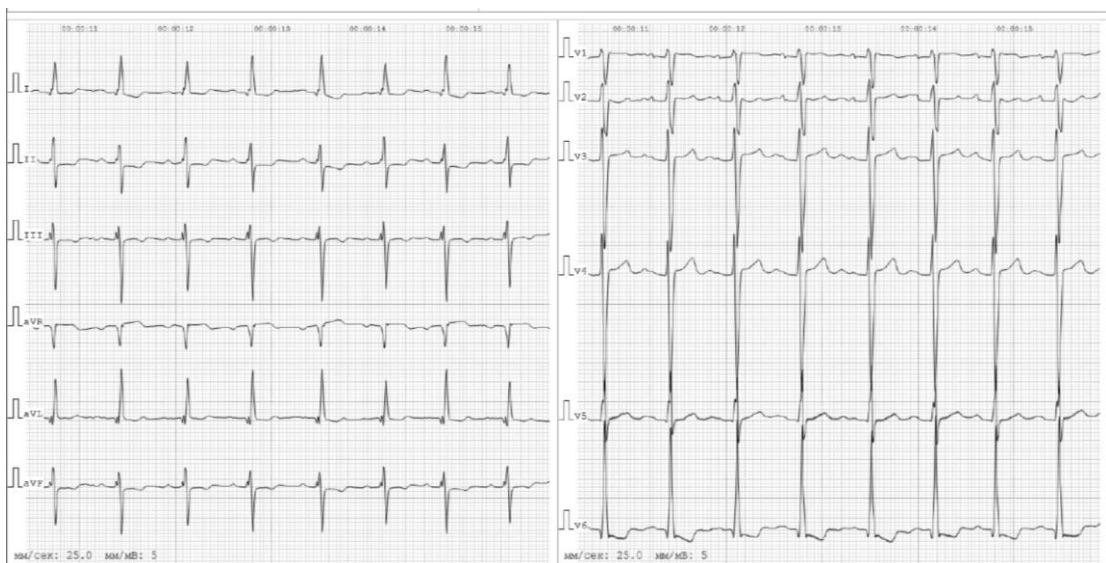


Рисунок 39 – ЭКГ пациента Т. Отклонение ЭОС влево. Синусовый ритм с ЧСС 87 уд./мин. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка со вторичными изменениями в миокарде в виде депрессии сегмента ST в отведениях I, II, aVL, V6

На ЭХО-КГ впервые был выявлен ВПС – коарктация аорты, взрослый тип. Аорта локально сужена у левой подключичной артерии – диаметр 6,7 мм, ГСД – 70 мм рт. ст., дуга извита. В брюшной аорте коллатеральный кровоток. Определяется дилатация полости ЛЖ со снижением сократительной способности,

ФВ ЛЖ по Тейхольцу – 34%. Умеренная митральная регургитация. Правые камеры не увеличены. Перегородки интактны. Данных за наличие открытого артериального протока нет.

Для уточнения анатомии порока проведена КТ-ангиография сердца и сосудов с контрастированием (Рисунок 40).

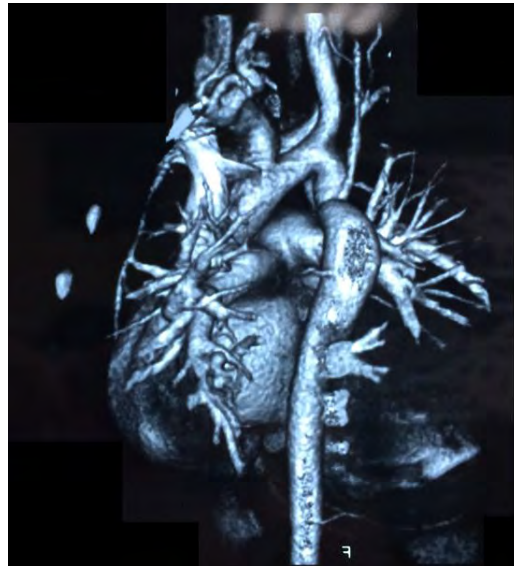


Рисунок 40 – Данные КТ-ангиографии сердца и сосудов у пациента Т

На основании проведенного обследования был сформулирован основной клинический диагноз: врожденный порок сердца: коарктация аорты, взрослый тип. Недостаточность кровообращения 1 стадии. Осложнение основного диагноза: вторичная кардиомиопатия со снижением сократительной способности миокарда. Вторичная артериальная гипертензия. Пациент направлен в кардиохирургический центр для проведения оперативной коррекции ВПС.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует пример пропущенного врожденного порока сердца. Несвоевременная коррекция и поздняя диагностика привели к патологическому ремоделированию сердечной мышцы. Таким образом, повышение сТnI у данного пациента трактуется как повреждение миокарда вследствие гемодинамического воздействия на миокард. Контроль кардиомаркеров у таких пациентов может представлять информацию о состоянии кардиомиоцитов и тяжести поражения сердечно-сосудистой системы.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Клиническая значимость и особенности интерпретации показателей тропонина I у детей с патологией миокарда

В ходе проведенного исследования продемонстрировано, что повышение тропонина I выше референсных значений может наблюдаться у детей с различной патологией миокарда – миокардитом, дилатационной и гипертрофической кардиомиопатией, синдромом некомпактного миокарда ЛЖ ($p < 0,05$). При миокардите повышение тропонина I среди пациентов в нашей выборке отмечалось у 14 (87,5%) из 16 детей, в то время как при кардиомиопатиях – у 44 (58,7%) из 75 детей. Это согласуется с крупным исследованием Butto et al. (2018) [70], которые наблюдали повышение тропонина I у детей с миокардитами в 81% случаев. А также с работами других авторов [84; 140; 184], которые показали, что миокардиальное повреждение у детей с кардиомиопатиями отмечается в 14-56% случаев (в зависимости от чувствительности теста). При проведении сравнительного анализа установлено, что у пациентов с миокардитами уровни тропонина I были значимо выше, по сравнению с кардиомиопатиями ($p < 0,05$). Данные изменения могут быть обусловлены прямым цитотоксическим воздействием инфекционного агента на кардиомиоциты и, вероятно, объемом поврежденных кардиомиоцитов. Похожие результаты получены Suthar D. et al (2018), Soongswang J. et al. (2002), где авторы также отмечали наиболее высокие показатели тропонина у детей с миокардитами, по сравнению с ДКМП [178; 184]. Кроме того, на основании статистического анализа Soongswang J. et al. (2005) установили точку отсечения тропонина I (чувствительность 71%, специфичность 86%), по значениям которой можно прогнозировать миокардит при обследовании пациента [177].

Среди наших пациентов с кардиомиопатиями, тропонин I был выше и чаще повышался при ДКМП, по сравнению с ГКМП и НМЛЖ ($p < 0,05$). Считается, что ДКМП является гетерогенным полиэтиологическим заболеванием. В настоящее

время предложено множество гипотез возникновения данной патологии, среди которых рассматриваются как генетические факторы, так и теории аутоиммунного и вирусного воздействия [24; 25]. Кроме того, широко известно, что миокардит часто отмечается в дебюте генетически-детерминированной кардиомиопатии, являясь триггерным фактором [10; 60; 69; 172]. Вследствие инфекционного воздействия при структурной неполноценности белков сердечной мышцы быстро реализуется патологический фенотип. Характерные для ДКМП дисбаланс иммунорегуляторных клеток, активация провоспалительных цитокинов и апоптоз кардиомиоцитов быстро приводят к прогрессированию заболевания и возникновению необратимых процессов в миокарде. Таким образом, повреждение миокарда среди пациентов с ДКМП может быть обусловлено как продолжающимся хроническим неспецифическим воспалением вследствие перенесённого ранее миокардита, так и запрограммированными патологическими клеточными процессами, характерными для данного заболевания. Это может объяснять, почему при ДКМП чаще наблюдаются более высокие значения тропонина I, по сравнению с остальными вариантами кардиомиопатий. Ранее было показано, что у пациентов с ДКМП устойчивое повышение значений сТп в динамике указывало на прогрессирование дегенерации кардиомиоцитов и было связано с неблагоприятным исходом [169].

Полученные нами данные о повышении сердечных тропонинов у детей с различными вариантами КМП нашли подтверждение в ряде иностранных публикаций, описанных выше. Это позволило уточнить и дополнить имеющиеся отечественные работы. Например, в диссертационной работе Шматковой Ю.В. (2006) дети с кардиомиопатиями имели наоборот, более низкие уровни кардиомаркеров (тропонина I и миоглобина), по сравнению с группой контроля из здоровых детей [45]. Похожие результаты получены в исследовании Кисленко О.А. (2013) [14]. Такое расхождение в результатах вероятно связано с низкой диагностической чувствительностью теста, который использовали авторы. Напротив, в нашей работе продемонстрировано, что для детей с кардиомиопатиями характерно наличие хронического продолжающегося

повреждения миокарда, которое с высокой долей вероятности может быть установлено на основании STT-изменений на ЭКГ в совокупности с повышением сТnI. Было показано, что дети с наличием STT-изменений, особенно при паттерне субэндокардиальной ишемии имели более высокие уровни тропонина I по сравнению с пациентами при нормальной ЭКГ ($p<0,05$). При этом частота детекции маркера миокардиального повреждения у детей с наличием STT-изменений увеличивалась в 3,3 раза, по сравнению с пациентами без ишемических изменений на ЭКГ (ОШ 3,26 [95% ДИ:1,29-8,18], $p<0,05$).

Многофакторная природа миокардиального повреждения у детей с кардиомиопатиями объясняется разнообразием выявленных корреляций между тропонином и клинико-инструментальными данными. В нашем исследовании продемонстрировано, что наиболее высокие значения тропонина I отмечались у пациентов при тяжелой СН ($p<0,05$). В данном случае миокардиальное повреждение, вызванное основным заболеванием, усугубляется вследствие несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. При увеличении частоты сердечных сокращений при СН происходит обкрадывание коронарного кровотока, и как следствие уменьшение миокардиальной доставки кислорода [157]. В литературе обсуждается диагностическая ценность сТn при сердечной недостаточности [114; 120]. Некоторые исследователи рекомендуют использовать тропонин как прогностический маркер при СН [129; 158]. В нашем исследовании было установлено, что у детей с патологией миокарда отмечается положительная корреляционная связь между тропонином и стадиями НК ($r=0,355$, $p=0,01$). Пациенты с НК 1-2А-Б ст. имели значимо более высокие значения тропонина I, по сравнению с пациентами без проявлений сердечной недостаточности ($p=0,003$). Шансы обнаружения положительного тропонина при СН увеличивались в 4,5 раза, по сравнению с пациентами без СН (ОШ 4,52 [95% ДИ: 1,72-11,85], $p<0,05$). Однако были и такие дети с миокардитами и кардиомиопатиями, у которых был повышен тропонин I, но симптомов СН еще не отмечалось. Это свидетельствует о том, что повышение тропонина регистрируется уже на доклинической стадии сердечной недостаточности, когда

повреждение миокарда вследствие воздействия патологического фактора произошло, но еще не привело к возникновению симптомов НК. Данный факт говорит о важности мониторинга сТn у пациентов с кардиомиопатиями и позволяет косвенно оценить состояние миокарда, в особенности на начальных этапах заболевания.

Общеизвестно, что любая патология миокарда, миокардит либо кардиомиопатии могут сопровождаться болевым синдромом в области сердца. Иногда кардиалгия является единственным симптомом, который предъявляет ребенок. У детей болевой синдром крайне редко указывает на истинное коронарное событие. В подгруппе А среди пациентов старше 4-х лет у 9 из 37 детей отмечались жалобы на боли в области сердца. Было показано, что в процентном соотношении повышение тропонина в равной степени фиксировалось как среди детей с наличием боли в сердце (66,7%, 6/9), так и без (64,3%, 18/28). Таким образом, значимой взаимосвязи между частотой выявления положительного тропонинового теста у детей в зависимости от наличия/отсутствия жалоб на кардиалгию обнаружено не было ($p > 0,5$).

В нашей работе было показано, что тропонин не может однозначно считаться маркером миокардиальной дисфункции, как это ранее сообщалось в ряде исследований [48]. Мы не обнаружили значимой корреляции между тропонином и ФВ ЛЖ у детей с кардиомиопатиями, как и другие авторы [177]. Более того, самые высокие значения тропонина I в нашей выборке наблюдались у детей с миокардитом, большинство из которых имели нормальную систолическую функцию с сохранной геометрией ЛЖ. Аналогичные данные получены Soongswang J. et al. (2002, 2005) [177; 178], авторы наблюдали наиболее высокие значения тропонина при миокардитах, по сравнению с ДКМП и не обнаружили значимой корреляции между тропонином и показателями ФВ, КДР ЛЖ. Возможно, более информативно проводить оценку тропонина в зависимости от показателей деформации миокарда, как это было показано в работе Черных Н.Ю. и соавт. (2018) у пациентов с ГКМП [38].

При ГКМП повреждение миокарда обусловлено преимущественно относительной ишемией миокарда в связи с уменьшением резерва коронарного кровотока вследствие гипертрофии. По этой причине происходит компрессия коронарных артерий с возникновением субэндокардиальной ишемии миокарда. Дополнительным фактором ишемии является периваскулярный фиброз, ограничивающий расширение коронарных сосудов, особенно в условиях повышенной физической активности [4]. Кроме того, у данных пациентов отмечается снижение сердечного выброса из-за уменьшенного гипертрофией объема ЛЖ. Для поддержания адекватной гемодинамики происходит компенсаторное увеличение частоты сердечных сокращений, что дополнительно усугубляет трофику миокарда вследствие «дефекта» диастолы. В литературе крайне мало информации, касающейся использования сердечных тропонинов у детей при ГКМП. Мы показали, что сТnI статистически значимо повышается у детей с ГКМП, по сравнению с группой контроля. При этом наиболее высокие значения мы наблюдали у лиц с обструктивными формами заболевания ($p=0,06$). Об этом также же сообщает Черных Н.Ю. и соавт. у детей с асимметричной гипертрофической кардиомиопатией [38].

Обращало на себя внимание, что эхокардиографические размеры сердца и масса миокарда у пациентов в подгруппе А не коррелировали со значениями тропонина, в то время как в подгруппе В такая корреляция прослеживалась. На наш взгляд это может быть обусловлено большей сохранностью массы кардиомиоцитов у детей с ВПС, по сравнению с КМП, где на поздних стадиях преобладает фиброз. Повышение тропонина в подгруппе А отмечалось в равной степени как при нормальной геометрии ЛЖ, так и при патологическом remodelировании миокарда на ЭХО-КГ. Нормальную геометрию ЛЖ с повышенными значениями тропонина имели в основном пациенты с миокардитами. Возможно, в данном случае тропонин может рассматриваться как маркер, отображающий основной патофизиологический процесс, конечной точкой которого является обратимая или необратимая ишемия миокарда с последующей дегенерацией кардиомиоцитов [169].

Как известно, кардиомиопатии характеризуются прогредиентным течением, имеют как стабильную фазу, так и периоды прогрессирования заболевания. Сердечный тропонин может служить полезным и информативным маркером для выявления периода повреждения миокарда и оценки функционального состояния сердечной мышцы. В нашей работе было показано, что тропонин I достоверно возрастает при наличии STТ-изменений на ЭКГ ($p < 0,05$).

Тропонин I у пациентов с патологией миокарда может использоваться как маркер тяжести состояния, отражающий глубину миокардиального повреждения. Это согласуется с данными Butto A. et al. (2018), Chang Y.J. et al. (2019), Al-Biltagi M. et al. (2010), которые наблюдали наиболее высокие значения сТn у пациентов на ЭКМО, с фульминантным течением заболевания или летальным исходом [48; 70; 73]. В свою очередь мы продемонстрировали, что сТnI имеет прогностическое значение в краткосрочный период наблюдения. Дети, по тяжести состояния госпитализированные в ОРИТ имели значимо более высокие показатели тропонина I, по сравнению с детьми, которые находились в отделении кардиологии в стабильном состоянии ($p < 0,05$). При проведении ROC-анализа мы получили статистически значимую модель (чувствительность и специфичность 78,6% и 77,9%, соответственно), позволяющую прогнозировать попадание детей с патологией миокарда в ОРИТ при повышении сТnI более чем в 3 раза выше нормы (cut-off – 0,22 нг/мл). При значении сТnI выше 0,22 нг/мл шансы госпитализации детей в ОРИТ увеличивались в 8,8 раз, по сравнению с детьми, у которых сТnI был ниже данного уровня (ОШ 8,82 [95% ДИ: 2,46-31,69], $p < 0,05$). При построении прогностических моделей определенный интерес представляет установление точки отсечения «cut-off», т.е. конкретного уровня сТn, который может использоваться для принятия решений. Однако этот показатель не всегда может считаться абсолютным ориентиром, так как в каждом конкретном случае необходимо учитывать многофакторную природу повышения тропонина или изменение его концентрации в динамике. Кроме того, отсутствие стандартизации тропониновых тестов делает невозможным применение полученных результатов для тестов других производителей.

При оценке долгосрочного прогноза у наших пациентов с патологией миокарда тропонин показал низкую предсказательную ценность. Даже при значительно повышенных исходных уровнях тропонина у части пациентов с течением времени наблюдалось полное восстановление функции сердца без формирования хронического процесса и неблагоприятных исходов. Похожие результаты были получены в работе Imazio M. (2013) и Kobayashi (2012) [115; 128]. Мы показали, что изменение сTnI прямо пропорционально отражает состояние пациента именно в конкретный момент при динамическом наблюдении. Это было продемонстрировано на пациентах с благоприятным течением заболевания, которые при повторной госпитализации имели клиническое улучшение и статистически значимое снижение сTnI ($p < 0,05$). У пациентов же с прогрессированием заболевания значимого снижения тропонина при последующих госпитализациях не наблюдалось.

4.2. Клиническая значимость и особенности интерпретации показателей тропонина I у детей с нарушениями ритма сердца

Согласно результатам нашего исследования было установлено, что у детей с различными нарушениями ритма без органического поражения сердца может наблюдаться повышение тропонина I. Значения тропонина у детей с аритмиями были значимо выше, по сравнению со здоровыми детьми в группе контроля ($p < 0,05$). Среди всех пациентов с аритмиями в нашей выборке положительный маркер повреждения миокарда был обнаружен у 45 (40,9%) из 110 пациентов. В опубликованных литературных источниках сообщается в основном о повышении сердечного тропонина при суправентрикулярных тахикардиях или фибрилляции предсердий, преимущественно у взрослых [30; 54; 62; 76; 95; 200]. По имеющимся данным повышение сTn при СВТ отмечается в среднем в 12-48% случаев [29; 174]. Это согласуется с нашими результатами. Мы наблюдали положительный тропониновый тест при наджелудочковых тахикардиях у 15 (40,5%) из 37 детей. При наджелудочковой экстрасистолии сTnI был повышен у 7 (50%) из 14 детей,

при желудочковой экстрасистолии – у 16 (45,7%) из 35 детей. При брадиаритмиях частота обнаружения тропонина не превышала 40% (у 6 из 15 детей). При всех перечисленных видах нарушений ритма повышение тропонина было статистически значимым по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). У всех пациентов на момент обследования был исключен миокардит и влияние активного инфекционного процесса на генез аритмии.

Изучение тропонина у детей в зависимости от вида нарушений ритма с поиском факторов, провоцирующих миокардиальное повреждение, в отечественных работах ранее не проводилось. Нами показано, что повышение сTnI у детей отмечается не только при тахикардии, но в равной степени может наблюдаться при экстрасистолии или брадиаритмии ($p < 0,05$). Про обнаружение маркера повреждения миокарда при брадиаритмиях ранее упоминалось в зарубежном обзоре Chong D. et al. (2018) [75]. В нашей работе впервые продемонстрировано, что у педиатрических пациентов с экстрасистолиями тоже может быть повышен сердечный тропонин (без значимых различий между желудочковыми и наджелудочковыми формами). Причем мы показали, что его уровень был значимо выше именно у детей с частой экстрасистолией, более 10% за сутки по данным ЭКГ-мониторирования по Холтеру ($p < 0,05$). В дополнение к этому частота обнаружения положительного тропонинового теста у таких пациентов увеличивалась в 5,5 раз (ОШ 5,55 [95% ДИ: 1,06-29,24], $p < 0,05$), по сравнению с пациентами с редкой экстрасистолией. Повышение тропонина у детей с экстрасистолией без органической патологии сердца может объясняться гемодинамической неэффективностью экстрасистолии [17], которая при определенных условиях может приводить к субклиническому повреждению миокарда.

О взаимосвязи между тропонином и длительностью аритмии ранее упоминалось в статьях [154; 174]. Simovic A. et al. (2019) на примере клинических случаев двух детей с пароксизмом СВТ подробно показали кинетику высвобождения тропонина, которая была пропорциональна времени приступа. После купирования приступа концентрация тропонина снижалась с

нормализацией к 4-ым суткам наблюдения. Moore J.P. et al. (2016) установили, что у детей с положительным тропониновым тестом регистрировался более продолжительный по времени эпизод тахикардии в сравнении с тропонин-отрицательными пациентами (4,2 ч. против 1 ч., $p < 0,05$). Это нашло подтверждение и в нашей работе – дети с постоянной (хронической) формой наджелудочковой тахикардии имели значимо более высокие уровни тропонина, по сравнению с пароксизмальной формой ($p < 0,05$). При устойчивой форме тахикардии (приступ более 30 сек.) значения тропонина были выше, чем при неустойчивой форме ($p < 0,05$). И частота обнаружения тропонин-положительного теста при устойчивой форме тахикардии возрастала в 9,8 раза (ОШ 9,8 [95% ДИ: 1,85-51,93], $p < 0,05$), по сравнению с неустойчивой. Описанные выше результаты подтверждают, что основной причиной повышения тропонина I при тахикардиях является несоответствие между потребностью и доставкой кислорода к миокарду вследствие ЧСС-зависимого дефицита коронарного кровотока, прогрессирующего по мере увеличения представленности аритмии.

При анализе показателей тропонина в зависимости от клинической картины у детей с нарушениями ритма сердца прослеживались некоторые особенности. В отличие от предыдущих подгрупп пациентов с кардиомиопатиями или врожденными пороками сердца, у детей с нарушениями ритма практически не встречались симптомы сердечной недостаточности. Дети достаточно хорошо переносили даже гемодинамически значимые нарушения ритма сердца и только у 21 (19,1%) из 110 детей отмечались симптомы недостаточности кровообращения. Из них у 16 детей отмечались симптомы НК 1 стадии, 5 детей имели симптомы НК 2А стадии. Недостаточности кровообращения 2Б стадии у пациентов с аритмиями не наблюдалось. В то время как в подгруппах А и В значимое повышение тропонина было установлено преимущественно при НК 2А-Б стадии. Вероятно, в связи с этим у детей с нарушениями ритма сердца значимой корреляции между тропонином I и стадиями сердечной недостаточности установить не удалось ($p > 0,05$).

Известно, что нарушения ритма у детей довольно часто протекают с яркой клинической симптоматикой в виде жалоб на «перебои» в области сердца, кардиалгии [20]. В подгруппе Б среди пациентов старше 4-х лет у 31 (51,7%) из 60 детей отмечались жалобы на боли в области сердца. Как и подгруппе А, повышение сТnI у детей с аритмиями наблюдалось независимо от наличия боли в области сердца. Значимой взаимосвязи между повышением тропонина I и наличием кардиалгии установлено не было ($p>0,05$).

При оценке показателей тропонина в зависимости от инструментальных данных в подгруппе Б было показано, что дети с наличием STТ-изменений на ЭКГ имели значимо более высокие концентрации сТnI, по сравнению с пациентами без нарушения процесса реполяризации ($p<0,05$). Кроме того и частота обнаружения «+» тропонинового теста при наличии STТ-изменений увеличивалась 5,5 раз (ОШ 5,54 [95% ДИ: 1,66-18,56], $p<0,05$), по сравнению с пациентами без таковых изменений. Похожие результаты были получены в работе Yedder N. Ben et al. (2011) на взрослой выборке [200].

Несмотря на то, что среди наших пациентов с НРС у 41 (37,2%) ребенка отмечалось изменение геометрии ЛЖ, преимущественно по типу эксцентрической гипертрофии, взаимосвязи между тропонином и типом ремоделирования миокарда установлено не было ($p>0,05$). Значимой корреляции между тропонином и такими эхографическими показателями как КДР, КСР ЛЖ, ФВ ЛЖ, ТМЖПд, ТЗСЛЖд, ИММ/рост^{2,7} – не выявлено ($p>0,05$). Наличие аритмогенной дисфункции миокарда также не оказывало значимого влияния на повышение тропонина I ($p>0,05$). О том, что наличие систолической дисфункции у детей не является ведущим фактором в генезе миокардиального повреждения при нарушениях ритма, сообщается и обзоре Yen C.-C. et al. (2021) [201]. Авторам не удалось установить значимых корреляций между тропонином и показателями ФВ ЛЖ, размером ЛП, КДР и КСР ЛЖ ($p>0,05$). Simović A. et al. [174] также не увидели корреляции между тропонином и показателями ФВ ЛЖ у своих пациентов ($p>0,05$). Наши данные и результаты зарубежных коллег подтверждают, что утечка тропонина из кардиомиоцитов у пациентов с нарушениями ритма

сердца происходит в большей степени не вследствие формирования систолической дисфункции, а обусловлена именно дефектом диастолы и гемодинамическими факторами, приводящими к нарушению трофики миокарда.

Прогностическое значение сТn у пациентов с нарушениями ритма сердца неоднозначно. Среди детей проводилось всего два исследования по изучению прогностической роли тропонина при СВТ [154; 201]. Повышенный тропонин не был предиктором неблагоприятных исходов, не увеличивал риск повторных рецидивов СВТ в 30-дневный период наблюдения и не влиял на количество койко-дней, проведенных в стационаре. В нашем исследовании у пациентов с НРС тропонин не был предиктором госпитализации в ОРИТ, в отличие от прошлой подгруппы. Также не было выявлено значимых связей между уровнем тропонина I при первичной госпитализации и клиническим исходом в долгосрочном периоде наблюдения. У взрослых же напротив, тропонин был значимым предиктором внезапной сердечной смерти, острого инфаркта миокарда и острой СН у пациентов с СВТ [67]. Вероятно, это обусловлено тем, что пациенты более старших возрастных категорий в большинстве случаев уже имеют органическое поражение сердца. Наибольшее внимание прогностической роли тропонина уделяется у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий. Сообщают, что повышенный тропонин у пациентов с ФП был связан с высоким риском тромбоэмболических событий и смерти в долгосрочном периоде [112]. По данным крупного мета-анализа было установлено, что пациенты с положительным тропониновым тестом при ФП имеют высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Независимо от метода определения (стандартный или высокочувствительный тест), тропонин может использоваться для стратификации риска [95]. Фибрилляция предсердий в детской практике редкое явление, тем не менее, среди наших пациентов были два подростка с хронической и пароксизмальной (t~24 ч.) тахисистолической формой ФП. В обоих случаях тропонин был значительно повышен – в 3-7 раз выше референсных значений. За такими пациентами, безусловно, должно быть установлено более тщательное наблюдение.

Суммируя вышеизложенное, можно полагать, что наиболее значимым фактором повышения сТn у детей с НРС является представленность аритмии. При проведении анализа в зависимости от нозологии мы установили, что повышение тропонина в большей степени определялось частотой экстрасистол, а также продолжительностью тахикардии. Выявленные факторы создают предпосылки для дефицита коронарного кровотока и повреждения кардиомиоцитов, и как следствие приводят к повышению сТn. В качестве доказательства гипоперфузии миокарда при тахиаритмиях можно привести установленную нами взаимосвязь между тропонином и STT-изменениями на ЭКГ ($p < 0,05$).

4.3. Клиническая значимость и особенности интерпретации показателей тропонина I у детей с врожденными пороками сердца

Наше исследование подтвердило, что у детей с врожденными пороками сердца может наблюдаться повышение тропонина I выше установленных референсных значений в условиях отсутствия острого коронарного синдрома. Факт значимого повреждения миокарда среди пациентов в нашей выборке отмечался у 24 (39,3%) из 61 детей. Это согласуется с данными зарубежных коллег [100; 107; 132; 192], которые также наблюдали довольно частое повышение сТnI у детей с ВПС, которое доходило от 48 до 80% по разным источникам. Это утверждение дополняет диссертационные работы Кисленко О.А. (2013) и Шматковой Ю.В. (2006), в которых было показано, что повышение тропонина у детей с ВПС наблюдается только «внутри нормальных» референсных значений [14; 45]. Разный процент обнаружения повышенных значений сТn может объясняться различной диагностической чувствительностью тропониновых тестов, анатомией порока и другими предрасполагающими факторами. Мы показали, что повреждение миокарда у детей с ВПС связано с гемодинамическим воздействием на миокард – пред- и постнагрузкой. При этом наиболее высокие значения тропонина I наблюдались при пороках с постнагрузкой (нагрузкой сопротивлением). Это согласуется с данными Eerola A. et al. (2013), которые

показали, что постнагрузка оказывает большее влияние на миокард и сопровождается статистически значимо более высокими значениями сТн [88].

При врожденных пороках сердца повышение тропонина обусловлено не острой, а скорее относительной ишемией миокарда. Помимо гемодинамической нагрузки на миокард, которая создаётся анатомическими врожденными дефектами, на функциональное состояние кардиомиоцитов значимое влияние оказывают и другие факторы. Прежде всего, это нейрогуморальные и иммунологические механизмы сердечной недостаточности. Согласно цитокиновой модели развития НК гемодинамическая перестройка и гипоксия индуцируют иммунологические изменения, которые проявляются в активации провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1,6), стимулирующих апоптоз и повреждение кардиомиоцитов. Одним из первых клинических симптомов сердечной недостаточности является тахикардия. Она возникает с целью поддержания адекватного минутного объема кровообращения в условиях низкого ударного объема. Отрицательным эффектом является то, что в ответ на увеличение ЧСС происходит дефект диастолы, обкрадывание коронарного кровотока и возникновение гипоперфузии миокарда [24]. В нашем исследовании было показано, что тропонин I статистически значимо повышался у детей с СН при ВПС. Самые высокие показатели медианы и интерквартильного размаха тропонина I отмечались при НК 2 А-Б стадии, что указывало на более серьезное повреждение кардиомиоцитов у детей с тяжелыми некорригированными ВПС. Более того, шансы детекции положительного тропонинового теста при наличии сердечной недостаточности у детей с ВПС увеличивались в 5,9 раз (ОШ 5,96 [95% ДИ: 1,21-29,43], $p < 0,05$), по сравнению с пациентами без СН. Это согласуется с работой Kotby A.A. et al. (2020), которые показали, что пациенты с септальными дефектами и сердечной недостаточностью имеют значимо более высокие уровни тропонина, чем пациенты с теми же ВПС, но без СН [132]. Таким образом, тропонин может считаться информативным маркером повреждения миокарда и отображать выраженность изменений у пациентов с ВПС, сопровождающихся сердечной недостаточностью.

В нашем исследовании, как и в работах Hafez M.O. et al. (2015), Uner A. et al. (2014) не было получено статистически значимых различий в концентрациях тропонина между пациентами с «бледными» и цианотичными ВПС ($p>0,05$) [107; 192]. Это может указывать на то, что гемодинамическое воздействие на миокард при «бледных» пороках равно эффектам гипоксии в отношении повреждения миокарда при цианотичных ВПС. Хотя, Nassef Y.E. et al. (2012) и Gaafar M. et al. (2020) такие различия получили, показав, что наиболее высокие уровни тропонина наблюдаются у пациентов с цианотичными пороками сердца [100; 155]. Кроме того, в исследовании Gaafar M. et al. дети с ВПС и легочной гипертензией имели значимо более высокие значения тропонина, чем дети с пороками сердца, но без ЛГ. В нашей выборке пациентов с ВПС в зависимости от наличия либо отсутствия ЛГ, значимых различий получено не было.

Учитывая ограничение использования инвазивных исследований у педиатрических пациентов, продолжает оставаться актуальным поиск доступных и информативных методов диагностики, которые совместно с тропонином могли бы использоваться для оценки функционального состояния миокарда. В первую очередь к таким методам относятся ЭКГ и ЭХО-КГ. На сегодняшний день электрокардиограмма остаётся одним из самых надежных методов установления ишемических изменений в миокарде. Такие изменения как инверсия или сглаженность зубца Т, элевация или депрессия сегмента ST, объединены в общее собирательное понятие «нарушение процесса реполяризации миокарда».

В нашей работе у пациентов с ВПС, как и в остальных подгруппах была показана значимая взаимосвязь сTnI с наличием нарушений реполяризации миокарда на ЭКГ. У пациентов с STT-изменениями на ЭКГ отмечались значимо более высокие показатели сTnI, чем у пациентов без данных изменений ($p<0,05$). Частота обнаружения повышенного маркера миокардиального повреждения при наличии STT-изменений на ЭКГ увеличивалась в 6,2 раз (ОШ 6,22 [95% ДИ: 2,00-19,33], $p<0,05$), по сравнению с пациентами без них. Однако у 8 (22,2%) детей был повышен тропонин I, но на ЭКГ явных патологических изменений еще не было. Вероятно, повышение сTnI в отсутствии STT-изменений на ЭКГ может

отображать так называемые «обратимые» ишемические повреждения миокарда, о которых писали Nickman P.E. (2010) и Hessel M.H.M. (2008) в своих экспериментальных исследованиях [109; 110]. Это может расцениваться как высвобождение цитозольного пула cTn путём образования мембранных везикул на поверхности кардиомиоцита или быть следствием повышенной проницаемости мембраны (которое еще не привело к значимым морфологическим изменениям в миокарде, которые бы регистрировались на ЭКГ).

ФВ ЛЖ является одним из основных показателей, отражающих насосную функцию ЛЖ. У наших пациентов с врожденными пороками сердца при таком высоком проценте СН (75,4%), снижение систолической функции ЛЖ с развитием систолической СН отмечалось только в 23% случаев. При этом значимой взаимосвязи между тропонином и показателями ФВ ЛЖ установлено не было ($p > 0,05$). Это может свидетельствовать о том, что повреждение миокарда среди нашей выборки в большей степени было связано с развитием диастолической СН. Диастолическая СН может быть обусловлена как длительной тахикардией, укорачивающей диастолу, так жесткостью миокарда, вследствие развития компенсаторной гипертрофии в ответ на гемодинамическую нагрузку [19]. С этим согласуются полученные нами результаты, а именно статически значимое увеличение тропонина при концентрической гипертрофии миокарда и положительная корреляция тропонина с ТМЖПс, ТЗСЛЖд и ИММ/рост^{2,7} ($r = 0,416$, $p = 0,001$; $r = 0,447$, $p = 0,0001$; $r = 0,284$, $p = 0,032$ соответственно). Согласно доступным литературным источникам оценка тропонина в зависимости от типа ремоделирования миокарда ранее не проводилась. В нашем исследовании было показано, что патологическое ремоделирование миокарда ЛЖ у пациентов с ВПС по данным ЭХО-КГ характеризуется более высокими значениями тропонина I, по сравнению с нормальной геометрией ЛЖ ($p < 0,05$).

37 (60,7%) детей подгруппы В в дальнейшем были направлены на хирургическую коррекцию ВПС. Причем у них отмечались значимо более высокие показатели тропонина I, по сравнению с детьми, которым не было показано оперативное вмешательство ($p < 0,05$).

Анализ прогностической роли тропонина у детей с ВПС после кардиохирургического вмешательства не входил в задачи нашего исследования в связи с тем, что такие работы уже присутствуют в достаточном количестве. В отечественных и зарубежных источниках было показано, что периоперационные уровни тропонина значимо коррелируют с длительностью кардиотонической поддержки, нахождения в ОРИТ и могут являться предикторами неблагоприятного исхода [8; 83; 131; 133].

Наше исследование дополнило имеющиеся работы по исследованию тропонина у детей с ВПС в дооперационном периоде. В настоящее время широко обсуждается, что несвоевременная коррекция ВПС у детей может стать причиной резидуальных изменений в более старшем возрасте и повлиять на качество жизни. Следовательно, любой факт повреждения миокарда у пациента с ВПС должен вызывать настороженность в плане прогрессирования ремоделирования миокарда, которое может привести к необратимым изменениям. Установленные корреляционные взаимосвязи между значениями тропонина и клинико-инструментальными данными в нашем исследовании могут быть ориентиром для понимания патофизиологических причин повреждения миокарда и более тщательного подхода при установлении сроков оперативной коррекции.

ВЫВОДЫ

1. При любом фенотипе кардиомиопатии наблюдается статистически значимое повышение сТnI. Максимальные концентрации сТnI отмечаются у детей с дилатационным фенотипом кардиомиопатии и миокардитом ($p<0,05$). Значимое повышение сТnI регистрируется как при эктопических тахикардиях, так и при экстрасистолиях и брадиаритмиях ($p<0,05$).
2. При врожденных пороках сердца повышение сТnI регистрируется при любом типе гемодинамической нагрузки, причем наиболее значимо при пороках с преобладанием постнагрузки на миокард ($p<0,05$). Дети, нуждающиеся в проведении оперативной коррекции порока сердца, имеют статистически значимо более высокие значения сТnI, по сравнению с пациентами, которым не требуется срочное оперативное вмешательство ($p<0,05$).
3. Частота обнаружения положительного теста на тропонин I наиболее высока при наличии патологии миокарда (миокардит и кардиомиопатии), по сравнению с нарушениями ритма (63,7% против 40,9%, $p=0,004$) и врожденными пороками сердца (63,7% против 39,3%, $p=0,005$).
4. У детей с патологией миокарда и врожденными пороками сердца наиболее высокие значения тропонина I отмечаются при недостаточности кровообращения 2А-Б стадии ($p<0,05$). Шансы обнаружения положительного тропонинового теста при сердечной недостаточности возрастают в 4,5-5,9 раз.
5. При нарушениях ритма сердца на повышение уровня тропонина I оказывает влияние представленность экстрасистолии (как предсердной, так и желудочковой) более 10% за сутки ($p<0,05$) и продолжительность эктопической тахикардии ($p<0,05$).
6. У детей с кардиальной патологией и STT-изменениями на ЭКГ частота обнаружения повышенного тропонинового теста в 4,7 раза выше (95% ДИ: 2,76-8,09), чем у детей с интактным STT-сегментом. Наиболее высокие уровни сТnI отмечаются при субэндокардиальной ишемии ($p<0,05$). Отчетливых корреляционных связей между показателями ЭХО-КГ и сТnI не выявлено.

7. Тропонин I может считаться информативным маркером сердечной дисфункции у детей с патологией миокарда и врожденными пороками сердца и позволяет делать краткосрочный прогноз течения заболевания. В случае 3-кратного увеличения значений тропонина I частота госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии у детей с миокардитом и кардиомиопатиями возрастает в 8,8 раз (95% ДИ: 2,46-31,69, $p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем детям с кардиомиопатиями независимо от фенотипа, целесообразно определение тропонина I для оценки степени миокардиального повреждения. При повышении уровня тропонина более чем в 3 раза, по сравнению с верхней границей нормы, возрастает риск развития сердечной декомпенсации и необходимости проведения интенсивной терапии.
2. При заболеваниях, сопровождающихся сердечной недостаточностью показано определение тропонина I. Последний повышается на начальной стадии сердечной недостаточности, рассматривается как ее лабораторный паттерн и позволяет оценить состояние миокарда и глубину его повреждения.
3. При всех видах тахикардии, экстрасистолии с частотой более 10% за сутки (по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру) необходимо осуществлять мониторинг тропонина I для детекции субклинического повреждения миокарда.
4. У детей с кардиальной патологией в случае выявления на ЭКГ STT-изменений, особенно признаков субэндокардиальной ишемии, целесообразно определение уровня тропонина I.
5. При ведении детей с врожденными пороками сердца с повышением постнагрузки на миокард целесообразно определение уровня тропонина I.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВБ – атриовентрикулярная блокада
АД – артериальное давление
ВГН – верхняя граница нормы
ВПС – врожденные пороки сердца
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ГСД – градиент систолического давления
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
ЖЭС – желудочковая экстрасистолия
ИММ – индекс массы миокарда
КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка
КМП – кардиомиопатии
КМЦ – кардиомиоциты
КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка
КФК – креатинфосфокиназа
КФК-МВ – МВ-фракция креатинфосфокиназы
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛЖ – левый желудочек
ЛГ – легочная гипертензия
НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия
НК – недостаточность кровообращения
НМЛЖ – некомпактный миокард левого желудочка
НРС – нарушение ритма сердца
ОАП – открытый артериальный проток
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОТСд – относительная толщина стенки в диастолу

ОШ – отношение шансов

РЧА – радиочастотная абляция

СВТ – суправентрикулярная тахикардия

СГЛС – синдромом гипоплазии левых отделов сердца

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу

ТМА – транспозиция магистральных артерий

ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФП – фибрилляция предсердий

ХМ-ЭКГ – суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЭС – экстрасистолия

ЭХО-КГ – эхокардиография

cTn – сердечный тропонин

cTnI – сердечный тропонин I

cTnT – сердечный тропонин T

CV – коэффициент вариации

hs-cTn – высокочувствительный тропонин

NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид

Pp/Ps – соотношение легочного и системного артериального давления

Qp/Qs – соотношение легочного и системного кровотока

Tn – тропонин

TnC – тропонин C

TnI – тропонин I

TnT – тропонин T

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверков, О.В. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 (Российское кардиологическое общество) / О.В. Аверков, Д.В. Дупляков, М.Ю. Гиляров, Н.А. Новикова // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 11. – С. 4103.
2. Атьков, О.Ю. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов / О.Ю. Атьков, Т.В. Балахонова, С.Г. Горохова. – Москва : Эксмо, 2009. – 400 с.
3. Бершова, Т.В. Патогенетическое значение апоптоза кардиомиоцитов при сердечной недостаточности / Т.В. Бершова, С.В. Монаенкова, А.Г. Гасанов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2009. – Т. 88. – № 5. – С. 147-153.
4. Габрусенко, С.А. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020 (Российское кардиологическое общество) / С.А. Габрусенко, А.Я. Гудкова, Н.А. Козиолова // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 5. – С. 4541.
5. Галышева, Н.В. Оптимизация подходов к диагностике патологии сердца у новорожденных: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Галышева Наталья Валерьевна. – Екатеринбург, 2009. – 111 с.
6. Гржибовский, А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) / А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – Т. 6. – С. 58-68.
7. Дергилев, К.В. Стволовые клетки сердца: механизмы участия в регенерации миокарда, перспективы использования в регенеративной медицине [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://istina.msu.ru/conferences/presentations/30073549/> (дата обращения: 10.05.2022).
8. Доронина, Т.Н. Клинико-биохимические показатели у детей с врожденными пороками сердца в послеоперационном периоде / Т.Н. Доронина, Н.С. Черкасов // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5. – № 4. –

С. 103-106.

9. Дупляков, Д.В. Мутации сердечных тропонинов, ассоциированные с кардиомиопатиями / Д.В. Дупляков, А.М. Чаулин // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 3. – № 22. – С. 8-17.

10. Замараева, Д.В. Дебют генетически обусловленной дилатационной кардиомиопатии в исходе перенесенного миокардита (клинический случай) / Д.В. Замараева, И.И. Трунина, Н.П. Котлукова и др. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2020. – Т. 8. – № 3. – С. 110-118.

11. Захарова, Л.А. Варианты поражения сердечно-сосудистой системы у новорожденных, рожденных женщинами с сифилисом: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Захарова Людмила Алексеевна. – Москва, 2010. – 115 с.

12. Интегрины: структура и функции [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://humbio.ru/humbio/metastas/00013e95.htm> (дата обращения: 10.05.2022).

13. Катруха, И.А. Тропониновый комплекс сердца человека. Структура и функции / И.А. Катруха // Успехи биологической химии. – 2013. – Т. 53. – С. 149-194.

14. Кисленко, О.А. Диагностическое значение маркеров миокардиальной дисфункции и вариабельности сердечного ритма у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Кисленко Ольга Александровна. – Москва, 2013. – 132 с.

15. Миокардит у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России. – 2016. – 44 с.

16. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Клинические рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов, Ассоциация детских кардиологов России. – 2009. – 36 с.

17. Желудочковая экстрасистолия у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России. – 2016. – 30 с.

18. Суправентрикулярные (наджелудочковые) тахикардии». Клинические

рекомендации (проект). Ассоциация детских кардиологов России, Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции. – 2021. – 42 с.

19. Хроническая сердечная недостаточность у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России. – 2016. – 44 с.

20. Ковалев, И.А. Суправентрикулярные (наджелудочковые) тахикардии у детей / И.А. Ковалев, И.А. Хамнагадаев, Л.И. Свинцова и др. // Педиатрическая фармакология. – 2019. – Т. 16. – № 3. – С. 133-143.

21. Костарева, А.А. Молекулярно-генетические механизмы развития идиопатической рестриктивной кардиомиопатии: дис. ...д-ра мед. наук: 14.01.05 / Костарева Анна Александровна. – Санкт-Петербург, 2019. – 314 с.

22. Крикунова, О.В. Сердечные тропонины в практике врача / О.В. Крикунова, Р.В. Висков. – Москва : МЕДпресс-информ, 2016. – 240 с.

23. Кручина, Т.К. Острый инфаркт миокарда у детей: особенности этиологии, критерии диагностики, принципы лечения / Т.К. Кручина, Т.С. Ковальчук, Н.В. Кашуро и др. // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 3. – С. 184-192.

24. Леонтьева, И.В. Лекции по кардиологии детского возраста / И.В. Леонтьева. – Москва : Медпрактика-М, 2005. – 536 с.

25. Леонтьева, И.В. Проблемы современной диагностики и лечения дилатационной кардиомиопатии у детей / И.В. Леонтьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – № 2. – С. 7-15.

26. Макаров, Л.М. Нормативные параметры ЭКГ у детей. Методические рекомендации / Л.М. Макаров, В.Н. Комолятова, И.И. Киселева и др. – Москва : ИД: «МЕДПРАКТИКА-М», 2018. – 20 с.

27. Макаров, Л.М. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / Л.М. Макаров, В.Н. Комолятова, О.О. Куприянова и др. // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 6-71.

28. Моисеев, А.Б. Методика исследования здорового и больного ребенка. Учебно-методическое пособие / А.Б. Моисеев, Т.Г. Верещагина. – Москва, 2012. – 84 с.
29. Мурзина, О.Ю. Клинико-функциональные эффекты радиочастотной абляции тахикардий и аритмий у детей: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.06, 14.00.09 / Мурзина Ольга Юрьевна. – Томск, 2005. – 24 с.
30. Соколова, А.А. Лабораторные предикторы клинических исходов у пациентов с фибрилляцией предсердий / А.А. Соколова, И.В. Гончарова, А.А. Ведерникова и др. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т. 17. – № 2. – С. 332-340.
31. Тропониновый комплекс [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.dreamstime.com/muscle-contraction-relaxation-mechanism-which-contracts-relaxes-due-to-action-calcium-ions-troponin-complex-image121391732> (дата обращения: 01.03.2022).
32. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кардиомиопатиями. Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России. – 2014. – 24 с.
33. Чаулин, А.М. Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики / А.М. Чаулин, О.Е. Абашина, Д.В. Дупляков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 2590.
34. Чаулин, А.М. Высокочувствительные сердечные тропонины: циркадные ритмы / А.М. Чаулин, Д.В. Дупляков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 1. – С. 2639.
35. Чаулин, А.М. Концентрация высокочувствительного тропонина I в ротовой жидкости у пациентов с острым инфарктом миокарда: пилотное исследование / А.М. Чаулин, П.Д. Дуплякова, Г.Р. Бикбаева и др. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 12. – С. 3814.
36. Чаулин, А.М. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека / А.М. Чаулин, Л.С. Карслян, Е.В. Григорьева

и др. // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 11. – С. 66-75.

37. Чаулин, А.М. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы) / А.М. Чаулин, Л.С. Карсян, Е.В. Григорьева и др. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8. – № 4. – С. 103-115.

38. Черных, Н.Ю. Биохимические маркеры ишемии, сердечной недостаточности и деформация миокарда у детей с гипертрофической кардиомиопатией / Н.Ю. Черных, О.С. Грознова, А.А. Тарасова, И.М. Шигабеев // Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). – 2018. – № 4. – С. 80-84.

39. Шарыкин, А.С. Артериальная гипертензия у детей и подростков / А.С. Шарыкин; И.И. Трунина, И.М. Османов ред. . – Рязань : ГУП РО «Рязанская областная типография», 2017. – 200 с.

40. Шарыкин, А.С. Врожденные пороки сердца. Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов / А.С. Шарыкин. – Москва : БИНОМ, 2009. – 384 с.

41. Шарыкин А.С., Рушайло-Арно А.А., Субботин П.А. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016610878 ZscoreCalculator V.12. Дата регистрации в Реестре программ для ЭВМ 21.01.2016.

42. Шарыкин, А.С. Диагностические возможности исследования сердечных тропонинов в педиатрии / А.С. Шарыкин, А.А. Сафановская, И.И. Трунина // Доктор.Ру Специальный выпуск. – 2014. – Т. 3. – № 7. – С. 45-52.

43. Шибаев, А.Н. Значение клинико-функциональных методов исследования и определения сывороточного тропонина Т в диагностике и обосновании терапии сердечно-сосудистых нарушений у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06, 14.00.09 / Шибаев Александр Николаевич. – Тверь, 2004. – 123 с.

44. Школьников, М.А. Нормативные параметры ЭКГ у детей и подростков / М.А. Школьников; И.М. Миклашевич, Л.А. Калинин ред. . – Ассоциация детских кардиологов России, 2010. – 232 с.

45. Шматкова, Ю.В. Клиническое значение динамики содержания

тропони́на I, миоглобина и цитокинов при хронической сердечной недостаточности у детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Шматкова Юлия Владимировна. – Москва, 2006. – 164 с.

46. Agewall, S. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease / S. Agewall, E. Giannitsis, T. Jernberg, H. Katus // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32. – № 4. – P. 404-411.

47. Akwe, J. A Review of Cardiac and Non-Cardiac Causes of Troponin Elevation and Clinical Relevance Part I: Cardiac Causes / J. Akwe, B. Halford, E. Kim // *Journal of Cardiology & Current Research*. – 2017. – Vol. 10. – № 3.

48. Al-Biltagi, M. Circulating cardiac troponins levels and cardiac dysfunction in children with acute and fulminant viral myocarditis / M. Al-Biltagi, M. Issa, H.A. Hagar et al. // *Acta Paediatrica*. – 2010. – Vol. 99. – № 10. – P. 1510-1516.

49. Alehan, D. Cardiac troponin T and myocardial injury during routine cardiac catheterisation in children / D. Alehan, C. Ayabakan, A. Çeliker // *International Journal of Cardiology*. – 2003. – Vol. 87. – № 2-3. – P. 223-230.

50. Antonio, M. de. Head-to-head comparison of high-sensitivity troponin T and sensitive-contemporary troponin I regarding heart failure risk stratification / M. de Antonio, J. Lupón, A. Galán et al. // *Clinica Chimica Acta*. – 2013. – Vol. 426. – P. 18-

51. Apple, F.S. A New Season for Cardiac Troponin Assays: It's Time to Keep a Scorecard / F.S. Apple // *Clinical Chemistry*. – 2009. – Vol. 55. – № 7. – P. 1303-1306.

52. Apple, F.S. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays / F.S. Apple, A.S. Jaffe, P. Collinson et al. // *Clinical Biochemistry*. – 2015. – Vol. 48. – № 4-5. – P. 201-203.

53. Apple, F.S. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical Issues for Biochemical Markers of Acute Coronary Syndromes / F.S. Apple, R.L. Jesse, L.K. Newby et al. // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – № 13.

54. Arshed, S. Elevated Troponin I in the Absence of Coronary Artery Disease:

A Case Report With Review of Literature / S. Arshed, H.X. Luo, S. Zafar et al. // Journal of Clinical Medicine Research. – 2015. – Vol. 7. – № 10. – P. 820-824.

55. Baba, Y. Clinical Significance of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients With Dilated Cardiomyopathy / Y. Baba, T. Kubo, S. Yamanaka et al. // International Heart Journal. – 2015. – Vol. 56. – № 3. – P. 309-313.

56. Bader, D. Cardiac troponin I serum concentrations in newborns: A study and review of the literature / D. Bader, A. Kugelman, A. Lanir et al. // Clinica Chimica Acta. – 2006. – Vol. 371. – № 1-2. – P. 61-65.

57. Bailey, D. Marked Biological Variance in Endocrine and Biochemical Markers in Childhood: Establishment of Pediatric Reference Intervals Using Healthy Community Children from the CALIPER Cohort / D. Bailey, D. Colantonio, L. Kyriakopoulou et al. // Clinical Chemistry. – 2013. – Vol. 59. – № 9. – P. 1393-1405.

58. Barison, A. Troponin in Non-ischaemic Dilated Cardiomyopathy / A. Barison, L.E. Pastormerlo, A. Giannoni // European Cardiology Review. – 2011. – Vol. 7. – № 3. – P. 220.

59. Baum, H. Reference values for cardiac troponins T and I in healthy neonates / H. Baum, A. Hinze, P. Bartels, D. Neumeier // Clinical Biochemistry. – 2004. – Vol. 37. – № 12. – P. 1079-1082.

60. Belkaya, S. Autosomal Recessive Cardiomyopathy Presenting as Acute Myocarditis / S. Belkaya, A.R. Kontorovich, M. Byun et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol. 69. – № 13. – P. 1653-1665.

61. Bennett, B.L. Serum Cardiac Troponin I in the Evaluation of Nonaccidental Trauma / B.L. Bennett, P. Steele, C.A. Dixon et al. // The Journal of Pediatrics. – 2015. – Vol. 167. – № 3. – P. 669-673.e1.

62. Berg, D.D. Biomarkers for Risk Assessment in Atrial Fibrillation / D.D. Berg, C.T. Ruff, D.A. Morrow // Clinical Chemistry. – 2021. – Vol. 67. – № 1. – P. 87-95.

63. Bergmann, O. Evidence for Cardiomyocyte Renewal in Humans / O. Bergmann, R.D. Bhardwaj, S. Bernard et al. // Science. – 2009. – Vol. 324. – № 5923. – P. 98-102.

64. Bergmann, O. Dynamics of Cell Generation and Turnover in the Human Heart / O. Bergmann, S. Zdunek, A. Felker et al. // *Cell*. – 2015. – Vol. 161. – № 7. – P. 1566-1575.
65. Bleier, J. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage / J. Bleier, K.-P. Vorderwinkler, J. Falkensammer et al. // *Clinical Chemistry*. – 1998. – Vol. 44. – № 9. – P. 1912-1918.
66. Bodor, G.S. Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle / G.S. Bodor, L. Survant, E.M. Voss et al. // *Clinical Chemistry*. – 1997. – Vol. 43. – № 3. – P. 476-484.
67. Borkovich, M. PROGNOSTIC UTILITY OF CARDIAC TROPONIN ELEVATION IN PATIENTS PRESENTING WITH SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA / M. Borkovich, G.P. Jeyashanmugaraja, K. Stawiarski, C. McPherson // *Chest*. – 2020. – Vol. 158. – № 4. – P. A108.
68. Brian Gibler, W. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction / W. Brian Gibler, C.D. Gibler, E. Weinshenker et al. // *Annals of Emergency Medicine*. – 1987. – Vol. 16. – № 8. – P. 851-856.
69. Brown, E.E. Genetic aetiologies should be considered in paediatric cases of acute heart failure presumed to be myocarditis / E.E. Brown, K.N. McMillan, M.K. Halushka et al. // *Cardiology in the Young*. – 2019. – Vol. 29. – № 7. – P. 917-921.
70. Butto, A. Elevated Troponin in the First 72 h of Hospitalization for Pediatric Viral Myocarditis is Associated with ECMO: An Analysis of the PHIS+ Database / A. Butto, J.W. Rossano, D. Nandi et al. // *Pediatric Cardiology*. – 2018. – Vol. 39. – № 6. – P. 1139-1143.
71. Caforio, A.L.P. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / A.L.P. Caforio, S. Pankuweit, E. Arbustini et al. // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – № 33. – P. 2636-2648.
72. Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals. – Mode of

access: <https://caliperproject.ca/> (date of access: 01.09.2021). – [Electronic resource].

73. Chang, Y.J. Analysis of clinical parameters and echocardiography as predictors of fatal pediatric myocarditis / Y.J. Chang, H.J. Hsiao, S.H. Hsia et al. // PLoS ONE. – 2019. – Vol. 14. – № 3. – P. 1-11.

74. Chen, J.-H. Cardiac biomarkers in blood, and pericardial and cerebrospinal fluids of forensic autopsy cases: A reassessment with special regard to postmortem interval / J.-H. Chen, O. Inamori-Kawamoto, T. Michiue et al. // Legal Medicine. – 2015. – Vol. 17. – № 5. – P. 343-350.

75. Chong, D. What Raises Troponins in the Paediatric Population? / D. Chong, Y.T. Chua, S.-L. Chong, G.Y.-K. Ong // Pediatric Cardiology. – 2018. – Vol. 39. – № 8. – P. 1530-1534.

76. Chow, G. V. Prognostic Significance of Cardiac Troponin I Levels in Hospitalized Patients Presenting With Supraventricular Tachycardia / G. V. Chow, G.A. Hirsch, D.D. Spragg et al. // Medicine. – 2010. – Vol. 89. – № 3. – P. 141-148.

77. Clark, S.J. Sequential cardiac troponin T following delivery and its relationship with myocardial performance in neonates with respiratory distress syndrome / S.J. Clark, P. Newland, C.W. Yoxall, N. V. Subhedar // European Journal of Pediatrics. – 2006. – Vol. 165. – № 2. – P. 87-93.

78. Clerico, A. High-sensitivity cardiac troponins in pediatric population / A. Clerico, A. Aimò, M. Cantinotti // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). – 2022. – Vol. 60. – № 1. – P. 18-32.

79. Cummins, B. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction / B. Cummins, M.L. Auckland, P. Cummins // American Heart Journal. – 1987. – Vol. 113. – № 6. – P. 1333-1344.

80. Danese, E. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. / E. Danese, M. Montagnana // Annals of translational medicine. – 2016. – Vol. 4. – № 10. – P. 194.

81. Dhoot, G.K. The localization of the different forms of troponin I in skeletal and cardiac muscle cells / G.K. Dhoot, P.G.H. Gell, S.V. Perry // Experimental Cell Research. – 1978. – Vol. 117. – № 2. – P. 357-370.

82. Dionne, A. Value of Troponin Testing for Detection of Heart Disease in Previously Healthy Children / A. Dionne, J.N. Kheir, L.A. Sleeper et al. // Journal of the American Heart Association. – 2020. – Vol. 9. – № 4.
83. Domico, M. Biomarkers in Pediatric Cardiac Critical Care / M. Domico, M. Allen // Pediatric Critical Care Medicine. – 2016. – Vol. 17. – P. S215-S221.
84. Doros, G. Relevance of the Cardiac Biomarkers in Children with Heart Disease Admitted for Severe Cardiac Pathology / G. Doros, C. Olariu, A.M. Ardelean et al. // Revista de Chimie. – 2017. – Vol. 68. – № 4. – P. 748-753.
85. Ebashi, S. Troponin as the Ca^{++} -receptive Protein in the Contractile System* / S. Ebashi, F. Ebashi, A. Kodama // The Journal of Biochemistry. – 1967. – Vol. 62. – № 1. – P. 137-138.
86. Ebashi, S. Control of muscle contraction / S. Ebashi, M. Endo, I. Ohtsuki // Quarterly Reviews of Biophysics. – 1969. – Vol. 2. – № 4. – P. 351-384.
87. Ebashi, S. A New Protein Factor Promoting Aggregation of Tropomyosin / S. Ebashi, A. Kodami // The Journal of Biochemistry. – 1965. – Vol. 58. – № 1. – P. 107-108.
88. Eerola, A. Cardiac troponin I in congenital heart defects with pressure or volume overload / A. Eerola, E.O. Jokinen, T.I. Savukoski et al. // Scandinavian Cardiovascular Journal. – 2013. – Vol. 47. – № 3. – P. 154-159.
89. Eerola, A. Cardiac troponin I, cardiac troponin-specific autoantibodies and natriuretic peptides in children with hypoplastic left heart syndrome / A. Eerola, T. Poutanen, T. Savukoski et al. // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. – 2014. – Vol. 18. – № 1. – P. 80-85.
90. Eggers, K.M. Mental Stress and Cardiac Troponin / K.M. Eggers // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 62. – № 18. – P. 1702-1703.
91. EL-Khuffash, A.F. Serum Troponin in Neonatal Intensive Care / A.F. EL-Khuffash, E.J. Molloy // Neonatology. – 2008. – Vol. 94. – № 1. – P. 1-7.
92. Elliott, P. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases / P. Elliott, B. Andersson, E. Arbustini et al. // European Heart Journal. – 2007.

– Vol. 29. – № 2. – P. 270-276.

93. Elst, K.M. *ver. Cardiac Troponins I and T Are Biological Markers of Left Ventricular Dysfunction in Septic Shock* / K.M. *ver* Elst, H.D. Spapen, D.N. Nguyen et al. // *Clinical Chemistry*. – 2000. – Vol. 46. – № 5. – P. 650-657.

94. Everitt, M.D. *Cardiac biomarkers in pediatric cardiomyopathy: Study design and recruitment results from the Pediatric Cardiomyopathy Registry* / M.D. Everitt, J.D. Wilkinson, L. Shi et al. // *Progress in Pediatric Cardiology*. – 2019. – Vol. 53. – P. 1-10.

95. Fan, Y. *Cardiac troponin and adverse outcomes in atrial fibrillation: A meta-analysis* / Y. Fan, X. Zhao, X. Li et al. // *Clinica Chimica Acta*. – 2018. – Vol. 477. – P. 48-52.

96. Feng, J. *Preload Induces Troponin I Degradation Independently of Myocardial Ischemia* / J. Feng, B.J. Schaus, J.A. Fallavollita et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – № 16. – P. 2035-2037.

97. Fenton, K.E. *Increases in serum levels of troponin I are associated with cardiac dysfunction and disease severity in pediatric patients with septic shock** / K.E. Fenton, C.A. Sable, M.J. Bell et al. // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2004. – Vol. 5. – № 6. – P. 533-538.

98. Foley, J.D. *Oral fluids that detect cardiovascular disease biomarkers* / J.D. Foley, J.D. Sneed, S.R. Steinhubl et al. // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. – 2012. – Vol. 114. – № 2. – P. 207-214.

99. Fridén, V. *Clearance of cardiac troponin T with and without kidney function* / V. Fridén, K. Starnberg, A. Muslimovic et al. // *Clinical Biochemistry*. – 2017. – Vol. 50. – № 9. – P. 468-474.

100. Gaafar, M.M. *Evaluation of High Sensitive Cardiac Troponin I as A Marker of Myocardial Injury in Children with Congenital Heart Disease* / M.M. Gaafar, E.M. ElMoghazy, N.M. Shawky, M.M.A. Elsayed // *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. – 2020. – Vol. 80. – № 1. – P. 576-580.

101. Gao, W.D. *Role of Troponin I Proteolysis in the Pathogenesis of Stunned Myocardium* / W.D. Gao, D. Atar, Y. Liu et al. // *Circulation Research*. – 1997. –

Vol. 80. – № 3. – P. 393-399.

102. Garg, P. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin / P. Garg, P. Morris, A.L. Fazlanie et al. // Internal and Emergency Medicine. – 2017. – Vol. 12. – № 2. – P. 147-155.

103. Gautschi, M. Fatal Myocardial Infarction at 4.5 Years in a Case of Homozygous Familial Hypercholesterolaemia / M. Gautschi, M. Pavlovic, J.-M. Nuoffer // JIMD reports. – 2012. – Vol. 2. – P. 45-50.

104. Greaser, M.L. Reconstitution of troponin activity from three protein components. / M.L. Greaser, J. Gergely // Journal of Biological Chemistry. – 1971. – Vol. 246. – № 13. – P. 4226-4233.

105. Guclu, T. Relationship between high sensitivity troponins and estimated glomerular filtration rate / T. Guclu, S. Bolat, M. Şenes, D. Yucel // Clinical Biochemistry. – 2016. – Vol. 49. – № 6. – P. 467-471.

106. Guo, Q. Establishment of the reference interval for high-sensitivity cardiac troponin T in healthy children of Chongqing Nan'an district / Q. Guo, D. Yang, Y. Zhou et al. // Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. – 2021. – Vol. 81. – № 7. – P. 579-584.

107. Hafez, M.O. Myocardial Injury in Children with Unoperated Congenital Heart Diseases / M.O. Hafez, S.M. Morsy, R.A. Mahfoz, A.R. Ali // Cardiology Research and Practice. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-5.

108. Hernández-Romero, D. Diagnostic Application of Postmortem Cardiac Troponin I Pericardial Fluid/Serum Ratio in Sudden Cardiac Death / D. Hernández-Romero, M. del R. Valverde-Vázquez, J.P. Hernández del Rincón et al. // Diagnostics. – 2021. – Vol. 11. – № 4. – P. 614.

109. Hessel, M.H.M. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation / M.H.M. Hessel, D.E. Atsma, E.J.M. van der Valk et al. // Pflügers Archiv - European Journal of Physiology. – 2008. – Vol. 455. – № 6. – P. 979-986.

110. Hickman, P.E. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis / P.E. Hickman, J.M. Potter, C. Aroney et al. // Clinica Chimica Acta.

– 2010. – Vol. 411. – № 5-6. – P. 318-323.

111. Higgins, V. Pediatric reference intervals for 29 Ortho VITROS 5600 immunoassays using the CALIPER cohort of healthy children and adolescents / V. Higgins, A.W.S. Fung, M.K. Chan et al. // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. – 2018. – Vol. 56. – № 2. – P. 327-340.

112. Hijazi, Z. Cardiac Biomarkers Are Associated With an Increased Risk of Stroke and Death in Patients With Atrial Fibrillation / Z. Hijazi, J. Oldgren, U. Andersson et al. // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – № 13. – P. 1605-1616.

113. Horacek, J.M. Cardiac Troponin I Seems to Be Superior to Cardiac Troponin T in the Early Detection of Cardiac Injury Associated with Anthracycline Treatment / J.M. Horacek, R. Pudil, M. Tichy et al. // *Onkologie*. – 2008. – Vol. 31. – № 10. – P. 12-12.

114. Horwich, T.B. Cardiac Troponin I Is Associated With Impaired Hemodynamics, Progressive Left Ventricular Dysfunction, and Increased Mortality Rates in Advanced Heart Failure / T.B. Horwich, J. Patel, W.R. MacLellan, G.C. Fonarow // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – № 7. – P. 833-838.

115. Imazio, M. Good Prognosis for Pericarditis With and Without Myocardial Involvement / M. Imazio, A. Brucato, A. Barbieri et al. // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – № 1. – P. 42-49.

116. Immer, F.F. Troponin-I for prediction of early postoperative course after pediatric cardiac surgery / F.F. Immer, F. Stocker, A.M. Seiler et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1999. – Vol. 33. – № 6. – P. 1719-1723.

117. Jaffe, A.S. Being Rational about (Im)precision: A Statement from the Biochemistry Subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the Definition of Myo / A.S. Jaffe, F.S. Apple, D.A. Morrow et al. // *Clinical Chemistry*. – 2010. – Vol. 56. – № 6. – P. 941-943.

118. Jaffe, A.S. Diseased Skeletal Muscle / A.S. Jaffe, V.C. Vasile, M. Milone et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 58. – № 17. – P. 1819-1824.

119. Janak R de Zoysa. Review Article. Cardiac troponins and renal disease / Janak R de Zoysa // *Nephrology*. – 2004. – Vol. 9. – № 2. – P. 83-88.
120. Januzzi, J.L. Troponin elevation in patients with heart failure: On behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section / J.L. Januzzi, G. Filippatos, M. Nieminen, M. Gheorghiade // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – № 18. – P. 2265-2271.
121. Kannankeril, P.J. Usefulness of troponin I as a marker of myocardial injury after pediatric cardiac catheterization / P.J. Kannankeril, E. Pahl, D.F. Wax // *The American Journal of Cardiology*. – 2002. – Vol. 90. – № 10. – P. 1128-1132.
122. Karbasy, K. Pediatric reference value distributions and covariate-stratified reference intervals for 29 endocrine and special chemistry biomarkers on the Beckman Coulter Immunoassay Systems: a CALIPER study of healthy community children / K. Karbasy, D.C.C. Lin, A. Stoianov et al. // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. – 2016. – Vol. 54. – № 4.
123. Karlén, J. Cardiac Troponin T in Healthy Full-Term Infants / J. Karlén, M. Karlsson, H. Eliasson et al. // *Pediatric Cardiology*. – 2019. – Vol. 40. – № 8. – P. 1645-1654.
124. Katrukha, I.A. Myocardial Injury and the Release of Troponins I and T in the Blood of Patients / I.A. Katrukha, A.G. Katrukha // *Clinical Chemistry*. – 2021. – Vol. 67. – № 1. – P. 124-130.
125. Kavsak, P.A. Assessment of the 99th or 97.5th Percentile for Cardiac Troponin I in a Healthy Pediatric Cohort / P.A. Kavsak, A. Rezanpour, Y. Chen, K. Adeli // *Clinical Chemistry*. – 2014. – Vol. 60. – № 12. – P. 1574-1576.
126. Kawahara, C. Prognostic Role of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy / C. Kawahara, T. Tsutamoto, K. Nishiyama et al. // *Circulation Journal*. – 2011. – Vol. 75. – № 3. – P. 656-661.
127. Kayali, S. Sensitive Cardiac Troponins: Could They Be New Biomarkers in Pediatric Pulmonary Hypertension Due to Congenital Heart Disease? / S. Kayali, I. Ertugrul, T. Yoldas et al. // *Pediatric Cardiology*. – 2018. – Vol. 39. – № 4. – P. 718-725.

128. Kobayashi, D. Myopericarditis in Children: Elevated Troponin I Level Does Not Predict Outcome / D. Kobayashi, S. Aggarwal, A. Kheiwa, N. Shah // *Pediatric Cardiology*. – 2012. – Vol. 33. – № 7. – P. 1040-1045.

129. Kociol, R.D. Troponin elevation in heart failure: Prevalence, mechanisms, and clinical implications / R.D. Kociol, P.S. Pang, M. Gheorghiade et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 56. – № 14. – P. 1071-1078.

130. Koerbin, G. Longitudinal Studies of Cardiac Troponin I in a Large Cohort of Healthy Children / G. Koerbin, J.M. Potter, W.P. Abhayaratna et al. // *Clinical Chemistry*. – 2012. – Vol. 58. – № 12. – P. 1665-1672.

131. Kojima, T. Early assessment of cardiac troponin I predicts the postoperative cardiac status and clinical course after congenital heart disease surgery / T. Kojima, K. Toda, T. Oyanagi et al. // *Heart and Vessels*. – 2020. – Vol. 35. – № 3. – P. 417-421.

132. Kotby, A.A. Detection of Early Myocardial Injury in Children with Ventricular Septal Defect Using Cardiac Troponin I and Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography / A.A. Kotby, M.M. Abd Al Aziz, A.H. Husseiny, M.M. Al-Fahham // *Pediatric Cardiology*. – 2020. – Vol. 41. – № 8. – P. 1548-1558.

133. Kozar, E.F. Markers of Myocardial Damage in Children of the First Year of Life with Congenital Heart Disease in the Early Period after Surgery with Cardioplegic Anoxia / E.F. Kozar, M.G. Plyushch, A.E. Popov et al. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2015. – Vol. 158. – № 4. – P. 421-424.

134. Lam, E. Normative Values of High-Sensitivity Cardiac Troponin T and N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide in Children and Adolescents: A Study from the CALIPER Cohort / E. Lam, V. Higgins, L. Zhang et al. // *The Journal of Applied Laboratory Medicine*. – 2021. – Vol. 6. – № 2. – P. 344-353.

135. Lang, R.M. Recommendations for chamber quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux et al. // *European Journal of Echocardiography*. – 2006. – Vol. 7. – № 2. – P. 79-108.

136. Laugaudin, G. Kinetics of high-sensitivity cardiac troponin T and I differ in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary coronary

intervention / G. Laugaudin, N. Kuster, A. Petiton et al. // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. – 2016. – Vol. 5. – № 4. – P. 354-363.

137. Lazzarino, A.I. The Association Between Cortisol Response to Mental Stress and High-Sensitivity Cardiac Troponin T Plasma Concentration in Healthy Adults / A.I. Lazzarino, M. Hamer, D. Gaze et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 62. – № 18. – P. 1694-1701.

138. Liesemer, K. Use and Misuse of Serum Troponin Assays in Pediatric Practice / K. Liesemer, T.C. Casper, K. Korgenski, S.C. Menon // *The American Journal of Cardiology*. – 2012. – Vol. 110. – № 2. – P. 284-289.

139. Lippi, G. Do we really need high-sensitivity troponin immunoassays in the emergency department? Maybe not / G. Lippi, G. Cervellin // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. – 2014. – Vol. 52. – № 2.

140. Lipshultz, S. The cardiac biomarkers in children with cardiomyopathy multicenter study: preliminary results for pediatric hypertrophic cardiomyopathy / S. Lipshultz, J. Wilkinson, L. Shi et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 67. – № 13. – P. 1509.

141. Lipshultz, S.E. Cardiomyopathy in Children: Classification and Diagnosis: A Scientific Statement From the American Heart Association / S.E. Lipshultz, Y.M. Law, A. Asante-Korang et al. // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140. – № 1.

142. Lipshultz, S.E. Frequency of Elevations in Markers of Cardiomyocyte Damage in Otherwise Healthy Newborns / S.E. Lipshultz, V.C. Simbre, S. Hart et al. // *The American Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol. 102. – № 6. – P. 761-766.

143. Mahmud, Z. Structure and proteolytic susceptibility of the inhibitory C-terminal tail of cardiac troponin I / Z. Mahmud, S. Zahran, P.B. Liu et al. // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. – 2019. – Vol. 1863. – № 4. – P. 661-671.

144. Mair, J. How is cardiac troponin released from injured myocardium? / J. Mair, B. Lindahl, O. Hammarsten et al. // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. – 2018. – Vol. 7. – № 6. – P. 553-560.

145. Maron, M.S. The Case for Myocardial Ischemia in Hypertrophic

Cardiomyopathy / M.S. Maron, I. Olivotto, B.J. Maron et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 54. – № 9. – P. 866-875.

146. Massin, M. Acute Myocarditis With Very High Troponin but No Ventricular Dysfunction / M. Massin, A.-S. Crochelet, C. Jacquemart // Clinical Pediatrics. – 2017. – Vol. 56. – № 6. – P. 582-583.

147. Mavinkurve-Groothuis, A.M.C. The role of biomarkers in the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children: a review of the literature / A.M.C. Mavinkurve-Groothuis, L. Kapusta, A. Nir, J. Groot-Loonen // Pediatric Hematology and Oncology. – 2008. – Vol. 25. – № 7. – P. 655-664.

148. McDonough, J.L. Troponin I Degradation and Covalent Complex Formation Accompanies Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury / J.L. McDonough, D.K. Arrell, J.E. Van Eyk // Circulation Research. – 1999. – Vol. 84. – № 1. – P. 9-20.

149. McGovern, E. Evaluation of conventional troponin I testing for the detection of myocardial dysfunction in children / E. McGovern, C. Voss, N.M. Hemphill et al. // Paediatrics & Child Health. – 2021. – Vol. 26. – № 2. – P. 103-107.

150. Mehta, N.J. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock / N.J. Mehta, I.A. Khan, V. Gupta et al. // International Journal of Cardiology. – 2004. – Vol. 95. – № 1. – P. 13-17.

151. Mildh, L.H. Cardiac Troponin T Levels for Risk Stratification in Pediatric Open Heart Surgery / L.H. Mildh, V. Pettilä, H.I. Sairanen, P.H. Rautiainen // The Annals of Thoracic Surgery. – 2006. – Vol. 82. – № 5. – P. 1643-1648.

152. Mishra, V. Evaluation of Salivary Cardiac Troponin-I as Potential Marker for Detection of Acute Myocardial Infarction / V. Mishra, R. Patil, V. Khanna et al. // JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH. – 2018. – Vol. 12. – № 7. – P. 44-47.

153. Montgomery, V.L. Prognostic Value of Pre- and Postoperative Cardiac Troponin I Measurement in Children Having Cardiac Surgery / V.L. Montgomery, J.E. Sullivan, J.J. Buchino // Pediatric and Developmental Pathology. – 2000. – Vol. 3. – № 1. – P. 53-60.

154. Moore, J.P. Characterization of Cardiac Troponin Elevation in the Setting

of Pediatric Supraventricular Tachycardia / J.P. Moore, L. Arcilla, S. Wang et al. // *Pediatric Cardiology*. – 2016. – Vol. 37. – № 2. – P. 392-398.

155. Nassef, Y.E. Inflammatory Cytokines, Apoptotic, Tissue Injury and Remodeling Biomarkers in Children with Congenital Heart Disease / Y.E. Nassef, M.A. Hamed, H.F. Aly // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. – 2014. – Vol. 29. – № 2. – P. 145-149.

156. Neumayer, U. Small ventricular septal defects in adults / U. Neumayer // *European Heart Journal*. – 1998. – Vol. 19. – № 10. – P. 1573-1582.

157. Neves, A.L. Cardiac injury biomarkers in paediatric age: Are we there yet? / A.L. Neves, T. Henriques-Coelho, A. Leite-Moreira, J.C. Areias // *Heart Failure Reviews*. – 2016. – Vol. 21. – № 6. – P. 771-781.

158. Newby, L.K. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents / L.K. Newby, R.L. Jesse, J.D. Babb et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60. – № 23. – P. 2427-2463.

159. Otterstad, J.E. Hemodynamic findings at rest and during mild supine exercise in adults with isolated, uncomplicated ventricular septal defects. / J.E. Otterstad, S. Simonsen, J. Erikssen // *Circulation*. – 1985. – Vol. 71. – № 4. – P. 650-662.

160. Otukesh, H. Extensive myocardial infarction an a child with Takayasu vasculitis: Report of a case and literature review / H. Otukesh, S.M. Fereshtehnejad, R. Hoseini et al. // *Iranian Journal of Pediatrics*. – 2008. – Vol. 18. – № 4. – P. 364-368.

161. Pang, L. Associations between estimated glomerular filtration rate and cardiac biomarkers / L. Pang, Z. Wang, Z. Zhao et al. // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2020. – Vol. 34. – № 8.

162. Paredes, N. Management of myocardial infarction in children with Kawasaki disease / N. Paredes, T. Mondal, L.R. Brandão, A.K. Chan // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. – 2010. – Vol. 21. – № 7. – P. 620-631.

163. Passamano, L. Improvement of survival in Duchenne Muscular Dystrophy:

retrospective analysis of 835 patients. / L. Passamano, A. Taglia, A. Palladino et al. // *Acta myologica: myopathies and cardiomyopathies: official journal of the Mediterranean Society of Myology*. – 2012. – Vol. 31. – № 2. – P. 121-5.

164. Penny, D.J. Ventricular septal defect / D.J. Penny, G.W. Vick // *The Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – № 9771. – P. 1103-1112.

165. Remppis, A. Intracellular compartmentation of troponin T: Release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart / A. Remppis // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 1995. – Vol. 27. – № 2. – P. 793-803.

166. Rittoo, D. Elevation of Cardiac Troponin T, But Not Cardiac Troponin I, in Patients With Neuromuscular Diseases / D. Rittoo, A. Jones, B. Lecky, D. Neithercut // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63. – № 22. – P. 2411-2420.

167. Robinson, D.J. Creatine kinase and its CK-MB isoenzyme: the conventional marker for the diagnosis of acute myocardial infarction / D.J. Robinson, R.H. Christenson // *The Journal of Emergency Medicine*. – 1999. – Vol. 17. – № 1. – P. 95-104.

168. Sandoval, Y. The Global Need to Define Normality: The 99th Percentile Value of Cardiac Troponin / Y. Sandoval, F.S. Apple // *Clinical Chemistry*. – 2014. – Vol. 60. – № 3. – P. 455-462.

169. Sato, Y. Persistently Increased Serum Concentrations of Cardiac Troponin T in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Are Predictive of Adverse Outcomes / Y. Sato, T. Yamada, R. Taniguchi et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – № 3. – P. 369-374.

170. Schmid, J. Elevated Cardiac Troponin T in Patients With Skeletal Myopathies / J. Schmid, L. Liesinger, R. Birner-Gruenberger et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71. – № 14. – P. 1540-1549.

171. Schwartz, P. Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation. / P. Schwartz, H.M. Piper, R. Spahr, P.G. Spieckermann // *The American journal of pathology*. – 1984. – Vol. 115. – № 3. – P. 349-61.

172. Seidel, F. Pathogenic Variants Associated With Dilated Cardiomyopathy Predict Outcome in Pediatric Myocarditis / F. Seidel, M. Holtgrewe, N. Al-Wakeel-Marquard et al. // *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. – 2021. – Vol. 14. – № 4.

173. Sigurdardottir, F.D. Relative Prognostic Value of Cardiac Troponin I and C-Reactive Protein in the General Population (from the Nord-Trøndelag Health [HUNT] Study) / F.D. Sigurdardottir, M.N. Lyngbakken, O.L. Holmen et al. // *The American Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 121. – № 8. – P. 949-955.

174. Simovic, A. Can troponin-I be used as an independent predictor of cardiac dysfunction after supraventricular tachycardia in children with structural normal heart? / A. Simovic, J. Tanaskovic-Nestorovic, S. Knezevic et al. // *Vojnosanitetski pregled*. – 2019. – Vol. 76. – № 1. – P. 76-80.

175. Sobki, S.H. Cardiac markers used in the detection of myocardial injury. / S.H. Sobki, S.M. Saadeddin, M.A. Habbab // *Saudi medical journal*. – 2000. – Vol. 21. – № 9. – P. 843-6.

176. Soldin, S.J. Pediatric reference ranges for creatine kinase, CKMB, troponin I, iron, and cortisol / S.J. Soldin, J.N. Murthy, P.K. Agarwalla et al. // *Clinical Biochemistry*. – 1999. – Vol. 32. – № 1. – P. 77-80.

177. Soongswang, J. Cardiac Troponin T: A Marker in the Diagnosis of Acute Myocarditis in Children / J. Soongswang, K. Durongpisitkul, A. Nana et al. // *Pediatric Cardiology*. – 2005. – Vol. 26. – № 1. – P. 45-49.

178. Soongswang, J. Cardiac Troponin T: Its Role in the Diagnosis of Clinically Suspected Acute Myocarditis and Chronic Dilated Cardiomyopathy in Children / J. Soongswang, K. Durongpisitkul, S. Ratanarapee et al. // *Pediatric Cardiology*. – 2002. – Vol. 23. – № 5. – P. 531-535.

179. Spurney, C.F. Current state of cardiac troponin testing in Duchenne muscular dystrophy cardiomyopathy: review and recommendations from the Parent Project Muscular Dystrophy expert panel / C.F. Spurney, D. Ascheim, L. Charnas et al. // *Open Heart*. – 2021. – Vol. 8. – № 1. – P. e001592.

180. Stavroulakis, G.A. Exercise-induced release of troponin / G.A.

Stavroulakis, K.P. George // *Clinical Cardiology*. – 2020. – Vol. 43. – № 8. – P. 872-881.

181. Stefanovic, V. Amniotic fluid cardiac troponin T in pathological pregnancies with evidence of chronic fetal hypoxia. / V. Stefanovic, M. Loukovaara // *Croatian medical journal*. – 2005. – Vol. 46. – № 5. – P. 801-7.

182. Sugimoto, M. Cardiac biomarkers in children with congenital heart disease / M. Sugimoto, S. Kuwata, C. Kurishima et al. // *World Journal of Pediatrics*. – 2015. – Vol. 11. – № 4. – P. 309-315.

183. Sugimoto, M. Volume Overload and Pressure Overload due to Left-to-Right Shunt-Induced Myocardial Injury - Evaluation Using a Highly Sensitive Cardiac Troponin-I Assay in Children With Congenital Heart Disease - / M. Sugimoto, K. Ota, A. Kajihama et al. // *Circulation Journal*. – 2011. – Vol. 75. – № 9. – P. 2213-2219.

184. Suthar, D. Identifying Non-invasive Tools to Distinguish Acute Myocarditis from Dilated Cardiomyopathy in Children / D. Suthar, D.A. Dodd, J. Godown // *Pediatric Cardiology*. – 2018. – Vol. 39. – № 6. – P. 1134-1138.

185. Tarkowska, A. The evaluation of diagnostic role of cardiac troponin T (cTnT) in newborns with heart defects. / A. Tarkowska, W. Furmaga-Jabłońska // *TheScientificWorldJournal*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 682538.

186. Thygesen, K. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe et al. // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40. – № 3. – P. 237-269.

187. Thygesen, K. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care / K. Thygesen, J. Mair, H. Katus et al. // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31. – № 18. – P. 2197-2204.

188. Tian, J. Correlation between cardiac troponin I and dilated cardiomyopathy and mechanism analysis / J. Tian, X. Wu, M. Zhang et al. // *Biomedical Research (India)*. – 2017. – Vol. 28. – № 1. – P. 435-441.

189. Trevisanuto, D. Cardiac troponin I at birth is of fetal-neonatal origin / D. Trevisanuto, N. Doglioni, S. Altinier et al. // *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. – 2009. – Vol. 94. – № 6. – P. F464-F466.

190. Trevisanuto, D. Cardiac Troponin T in Newborn Infants with Transient Myocardial Ischemia / D. Trevisanuto, M. Lachin, M. Zaninotto et al. // *Neonatology*. – 1998. – Vol. 73. – № 3. – P. 161-165.

191. Türker, G. Cord Blood Cardiac Troponin I as an Early Predictor of Short-Term Outcome in Perinatal Hypoxia / G. Türker, K. Babaoğlu, A.S. Gökalp et al. // *Neonatology*. – 2004. – Vol. 86. – № 2. – P. 131-137.

192. Uner, A. The evaluation of serum N -terminal prohormone brain-type natriuretic peptide, troponin-I, and high-sensitivity C-reactive protein levels in children with congenital heart disease / A. Uner, M. Doğan, M. Ay, Ç. Acar // *Human & Experimental Toxicology*. – 2014. – Vol. 33. – № 11. – P. 1158-1166.

193. Utamayasa, I. A Preliminary Study: Troponin T and Reg3β in Children with Left-to-Right Shunt Congenital Heart Disease with Heart Failure / I. Utamayasa // *Indian Journal of Public Health Research & Development*. – 2020. – Vol. 11. – № 3. – P. 2431-2435.

194. Wang, W. Intracellular action of matrix metalloproteinase-2 accounts for acute myocardial ischemia and reperfusion injury / W. Wang, C.J. Schulze, W.L. Suarez-Pinzon et al. // *Circulation*. – 2002.

195. Wens, S.C.A. Elevated Plasma Cardiac Troponin T Levels Caused by Skeletal Muscle Damage in Pompe Disease / S.C.A. Wens, G.J. Schaaf, M. Michels et al. // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. – 2016. – Vol. 9. – № 1. – P. 6-13.

196. White, H.D. Pathobiology of Troponin Elevations / H.D. White // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 57. – № 24. – P. 2406-2408.

197. Wu, A.H.B. Analytical Issues for Clinical Use of Cardiac Troponin / A.H.B. Wu // *Cardiovascular Biomarkers*. – Totowa, NJ : Humana Press, 2006. – P. 27-40.

198. Wu, A.H.B. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: Recommendations for the Use of Cardiac Markers in Coronary Artery Diseases / A.H.B. Wu, F.S. Apple, W.B. Gibler et al. // *Clinical Chemistry*. – 1999. – Vol. 45. – № 7. – P. 1104-1121.

199. Xu, S.-L. Serum cardiac troponin elevation predicts mortality in patients

with pulmonary hypertension: A meta-analysis of eight cohort studies / S.-L. Xu, J. Yang, C.-F. Zhang et al. // *The Clinical Respiratory Journal*. – 2019. – Vol. 13. – № 2. – P. 82-91.

200. Yedder, N. Ben. Troponin Elevation in Supraventricular Tachycardia: Primary Dependence on Heart Rate / N. Ben Yedder, J.F. Roux, F.A. Paredes // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 27. – № 1. – P. 105-109.

201. Yen, C.-C. Prognostic Value of Cardiac Troponin and Risk Assessment in Pediatric Supraventricular Tachycardia / C.-C. Yen, S.-Y. Chen, C.-H. Chaou et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 16. – P. 3638.

202. Yoldaş, T. What is the Significance of Elevated Troponin I in Children and Adolescents? A Diagnostic Approach / T. Yoldaş, U.A. Örün // *Pediatric Cardiology*. – 2019. – Vol. 40. – № 8. – P. 1638-1644.

203. Zhou, F.-J. Diagnostic value of analysis of H-FABP, NT-proBNP, and cTnI in heart function in children with congenital heart disease and pneumonia. / F.-J. Zhou, C.-Y. Zhou, Y.-J. Tian et al. // *European review for medical and pharmacological sciences*. – 2014. – Vol. 18. – № 10. – P. 1513-6.

204. Ziebig, R. Renal Elimination of Troponin T and Troponin I / R. Ziebig, A. Lun, B. Hoher et al. // *Clinical Chemistry*. – 2003. – Vol. 49. – № 7. – P. 1191-1193.