

Клинико-биохимические маркеры поражения миокарда у недоношенных новорожденных

Желев В.А.¹, Барановская С.В.¹, Михалев Е.В.¹, Филиппов Г.П.¹, Серебров В.Ю.¹, Ермоленко С.П.², Попова Ю.Ю.¹

Clinical-biochemical markers of myocardial lesions in premature neonates

Zhelev V.A., Baranovskaya S.V., Mikhalev Ye.V., Filippov G.P., Serebrov V.Yu., Yermolenko S.P., Popova Yu.Yu.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² Детская больница № 1, г. Томск

© Желев В.А., Барановская С.В., Михалев Е.В. и др.

Проведено изучение активности креатинфосфокиназы-МВ и концентрации кардиального тропонина I в сыворотке крови у 63 новорожденных в неонатальном периоде. Выявлено, что клинические симптомы повреждения миокарда у недоношенных новорожденных проявляются вегетовисцеральными расстройствами. Уровень кардиоспецифических маркеров зависит от срока гестации, антропометрических характеристик и тяжести состояния при рождении.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, креатинфосфокиназа-МВ, кардиальный тропонин I.

Cardial troponin I concentration and creatine phosphokinase MB activity in blood serum was investigated in 63 neonates during the neonatal period. It was revealed that clinical symptoms of myocardial lesions manifest themselves as vegetovisceral disorders in premature neonates. The level of cardiac specific markers depends on gestational age, anthropometric characteristics, and condition at birth.

Key words: premature neonates, creatine phosphokinase MB, cardiac troponin I.

УДК 616.127-071-053.34.32

Введение

Проблема перинатальной гипоксии в течение многих десятилетий находится в центре внимания акушеров и неонатологов. Среди ее последствий — неврологические нарушения различной степени тяжести, синдром дыхательных расстройств, вегетативные дисфункции. В последнее время многие исследователи уделяют большое внимание изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию. Частота встречаемости постгипоксических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в периоде новорожденности достаточно высока и составляет, по данным разных авторов, 40—70% [5, 6]. В результате гипоксии у плода и новорожденного нарушается вегетативная регуляция сердца и сосудов, в том числе и коронарных. Возникающие нарушения вызывают изменения в энергетическом обмене миокарда, приводя к быстрому снижению его сократительной функции [2].

Важной является проблема диагностики кардиоваскулярных нарушений в неонатальном периоде в связи с высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений при их возникновении, а также по причине формирования стойких патологических отклонений в последующем [3]. Основными методами диагностики были и остаются клинические. Однако клиническая диагностика врожденных и приобретенных заболеваний сердца в первые дни и месяцы жизни ребенка значительно затруднена. Это связано прежде всего с особенностями адаптации новорожденных, многообразием форм сердечной патологии, их малосимптомностью, а также с отсутствием целенаправленного скрининга в практике. Особое значение имеет ранняя диагностика патологических состояний и возможность их прогнозирования. Значимыми маркерами гибели миоцитов являются концентрация в крови креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гликоген-фосфориллазы (ГФ), повышение в крови содержания миоглобина, цепей миозина, кардиотропонинов Т и I. Принципиально важна ди-

намичная мониторинговая оценка конкретных данных как для диагностики кардиоваскулярной патологии, так и для характеристики степени выраженности поражений миокарда и оценки эффективности проводимого лечения. Следует отметить, что в связи с отсутствием в литературе четких диагностических критериев поражения сердечно-сосудистой системы возникают большие трудности при оценке кардиального синдрома у незрелых новорожденных, у недоношенных и особенно у детей с критически низкой массой тела [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение содержания кардиального тропонина I (сТn I) и активности изофермента креатинфосфокиназы-MB (КФК-MB) в сыворотке крови у недоношенных новорожденных.

Материал и методы

Обследовано 50 недоношенных новорожденных, поступивших на второй этап выхаживания в детскую больницу № 1 г. Томска. Из них 14 недоношенных новорожденных I степени (первая группа), 24 недоношенных новорожденных II степени (вторая группа), 12 недоношенных новорожденных III и IV степени (третья группа). Физическое развитие новорожденных соответствовало сроку гестации. Средняя масса тела при рождении у детей первой группы составила $(2\ 120,0 \pm 88,8)$ г, средняя длина тела $(45,0 \pm 4,6)$ см. Средняя масса тела у новорожденных второй группы была $(1\ 877,6 \pm 52,5)$ г, средняя длина $(44,5 \pm 0,4)$ см. В третьей группе данные показатели составили соответственно $(1\ 232,0 \pm 117,5)$ г и $(40,5 \pm 0,8)$ см.

Критериями для включения детей в обследуемые группы являлись: отсутствие во время беременности клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о течении инфекционного процесса; отсутствие генетической патологии; отсутствие клинических и лабораторных признаков TORCH-синдрома у новорожденных; отрицательные значения неспецифических признаков воспаления в общем анализе крови и биохимических показателей; отсутствие клинических признаков местной гнойно-воспалительной патологии.

Контрольную группу составили 13 условно здоровых доношенных новорожденных, родившихся при сроке гестации 38—42 нед от условно здоровых матерей при благоприятном течении беременности и родов.

Всем новорожденным кроме клинического обследования с целью выявления поражения миокарда проводилось определение в сыворотке крови содержания кардиального тропонина

I методом иммуноферментного анализа и активности креатинфосфокиназы-MB методом иммуноингибирования. Исследования выполнялись на аппарате «Метролаб 2030» (Бразилия). Забор крови осуществлялся на 5—7-е сут жизни и в возрасте 1 мес.

Для статистической обработки данных использовали стандартные пакеты прикладного статистического анализа (Statistica for Windows 6.0). Для количественных показателей рассчитывалось среднее значение X и стандартная ошибка среднего m . Проверка нормальности распределения выборок осуществлялась с помощью W -критерия Шапиро—Уилки. Достоверность различия для зависимых и независимых выборок между двумя средними оценивалась по t -критерию Стьюдента для величин, подчинявшихся нормальному распределению, и по U -критерию Манна—Уитни для величин, не подчинявшихся нормальному распределению. Для сравнительной оценки частот в группах был использован критерий χ^2 . Различия между средними величинами в сравниваемых группах считались достоверными при $p < 0,05$. Анализ зависимости признаков проводился с помощью расчета и оценки значимости непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Средний возраст матерей в исследуемых группах достоверно не различался и составил $(25,7 \pm 0,7)$ года с индивидуальными колебаниями от 17 до 35 лет, однако в группе глубоко недоношенных новорожденных достоверно чаще встречались матери младше 18 лет. От первой беременности родилось 15 (30,0%) детей, от второй беременности — 10 (20,0%) детей, от третьей и более — 25 (50,0%) новорожденных. У матерей всех обследуемых групп отмечалась высокая частота патологии беременности и родов. Среди причин, осложнивших течение беременности и родов, достоверно чаще встречались хронические заболевания матери (70,0%), хроническая внутриутробная гипоксия плода (64,0%), угроза прерывания беременности (54,0%). С меньшей частотой отмечались раннее излитие околоплодных вод (38,0%), анемия беременных (34,0%), гестоз (32,0%), длительный безводный период (22,0%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (6,0%), курение и алкоголизм (14,0%). Следует отметить, что у матерей новорожденных третьей группы достоверно чаще отмечались длительный безводный период, курение, алкоголизм, раннее излитие околоплодных вод. Угро-

за прерывания беременности и гестоз достоверно чаще регистрировались в первой группе. Дети из двойни с большей частотой встречались в первой группе новорожденных. Родоразрешение путем большого кесарева сечения достоверно чаще регистрировалось у матерей второй группы.

Одними из важных прогностических критериев являются состояние ребенка при рождении и оценка по шкале Апгар. Общее состояние при рождении у всех недоношенных новорожденных было расценено как тяжелое либо средней степени тяжести, которое было обусловлено низкими оценками по шкале Апгар, неврологической симптоматикой, дыхательными расстройствами. В первой и второй группах частота встречаемости среднетяжелого и тяжелого состояния достоверно не различалась. Оценки по шкале Апгар в первой группе на 1-й мин колебались от 5 до 8 баллов, на 5-й мин — от 7 до 8 баллов. Во второй группе: на 1-й мин — от 2 до 8 баллов, на 5-й мин — от 4 до 8 баллов. В третьей группе достоверно чаще встречались дети, имевшие тяжелое состояние при рождении (88,3%), состояние 16,7% новорожденных оценивалось как среднетяжелое. Оценки по шкале Апгар составили от 2 до 6 баллов и от 4 до 7 баллов на 1-й и 5-й мин соответственно.

В неврологическом статусе у недоношенных новорожденных основным синдромом являлся синдром угнетения, который у детей первой группы составлял 35,7%, а у новорожденных второй и третьей групп достоверно увеличивался до 54,2 и 83,3% соответственно. Синдром двигательных нарушений и гипертензионный достоверно чаще регистрировались в первой группе по сравнению со второй и третьей группой, составив соответственно 98,0 и 21,4%. Различные проявления судорожного синдрома имели место у 7,1% детей первой группы, во второй и третьей группах он встречался в 2 раза чаще. Частота встречаемости вегетовисцеральных нарушений и синдрома возбуждения в исследуемых группах достоверно не различалась. Внутрижелудочковые кровоизлияния были обнаружены у 48,0% недоношенных новорожденных и достоверно чаще регистрировались у детей третьей группы.

Наиболее часто встречающимся симптомом со стороны сердечно-сосудистой системы в обследуемых группах был цианоз кожных покровов различной степени выраженности, который в третьей группе составил 50,0%, а у детей первой и второй группы отмечался в 1,4 и 1,7 раза чаще соответ-

ственно. Мраморность кожных покровов регистрировалась у всех новорожденных третьей группы, что свидетельствовало о наличии выраженных вегетативных нарушений. У недоношенных первой и второй групп данный симптом выявлялся реже в 1,3 и 2 раза соответственно. Приглушение сердечных тонов имело место у 26 недоношенных новорожденных, причем частота встречаемости данного симптома возрастала со степенью недоношенности. Так, у детей первой группы он выявлялся в 35,7% случаев, во второй — в 54,2%, а в третьей группе — в 66,7% случаев. Систолический шум в раннем неонатальном периоде у новорожденных первой группы встречался в 7,1% случаев, у детей второй и третьей групп частота этого симптома возрастала в 1,7 и 3,5 раза соответственно, что свидетельствовало о большей выраженности нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы в данных группах обследуемых. Бледность кожных покровов достоверно чаще отмечалась в третьей группе. Данный патологический симптом встречался у глубоконедоношенных новорожденных в 41,7% случаев. У недоношенных первой и второй групп он регистрировался реже в 1,5 и 2,5 раза соответственно. Отечный синдром достоверно чаще выявлялся во второй группе, где 29,2% детей имели отеки различной степени выраженности, в то время как у новорожденных первой и третьей групп он встречался реже в 2 и 1,5 раза соответственно. Достоверных различий в частоте встречаемости симптома белого пятна более 5 с, гиперемии кожных покровов между группами выявлено не было. Также у 2 новорожденных второй группы были зарегистрированы единичные экстрасистолы. У 1 ребенка третьей группы имела место брадикардия. В раннем неонатальном периоде у 1 новорожденного третьей группы отмечалась ригидность сердечных тонов.

Результаты исследования активности КФК-МВ и содержания сердечного тропонина I в сыворотке крови у новорожденных детей представлены в табл. 1. В раннем неонатальном периоде в первой группе новорожденных отмечалась тенденция к повышению активности КФК-МВ, но достоверных различий с группой контроля не наблюдалось. У новорожденных второй и третьей групп активность данного изофермента была достоверно выше, чем у здоровых детей ($p < 0,001$).

Таблица 1

| Активность креатинфосфокиназы-МВ и концентрация кардиального тропонина I у недоношенных новорожденных, $X \pm m$ | | | | |
|--|---------------------------------|----------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Возраст | Контрольная группа ($n = 13$) | Недоношенные новорожденные | | |
| | | I степени ($n = 14$) | II степени ($n = 24$) | III—IV степени ($n = 12$) |
| Активность креатинфосфокиназы-МВ, ед/л | | | | |

| | | | | |
|--|---------------|----------------|-----------------|------------------|
| 5—7-е сут | 13,62 ± 0,83 | 15,11 ± 0,66 | 25,48 ± 1,60*** | 30,53 ± 3,33*** |
| 1 мес | 10,9 ± 0,89 | 11,99 ± 1,28 | 17,46 ± 1,19*** | 21,9 ± 1,26*** |
| Концентрация сердечного тропонина I, нг/мл | | | | |
| 5—7-е сут | 0,015 ± 0,005 | 0,056 ± 0,016* | 0,125 ± 0,06* | 0,643 ± 0,224*** |
| 1 мес | 0,005 ± 0,002 | 0,021 ± 0,008* | 0,023 ± 0,009* | 0,338 ± 0,191*** |

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ достоверность различий в сравнении с контрольной группой; n — количество обследованных.

К концу неонатального периода в первой группе новорожденных данные показатели достоверно не различались с показателями контрольной группы. Во второй и третьей группе в динамике регистрировалось снижение активности КФК-МВ, но показатели оставались достоверно выше контрольных значений ($p < 0,001$).

Во всех группах новорожденных детей на 5—7-е сут жизни отмечалось достоверное повышение уровня сТп I в сыворотке крови по сравнению с группой контроля. Наиболее выраженное увеличение данного показателя ($p < 0,01$) выявлено у новорожденных третьей группы, что свидетельствовало о большей глубине поражения сердечной мышцы. В возрасте 1 мес у новорожденных всех групп происходило снижение уровня сТп I в сыворотке крови, но показатели оставались достоверно выше аналогичных у доношенных детей.

По литературным данным, у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, имеет место активация системы перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной защиты, которая не справляется с нейтрализацией образующихся активных форм кислорода, что ведет к мощному вторичному поражению клеточных мембран, в том числе и миоцитов, наслоению постгипоксических изменений и влияния окислительного стресса, что приводит к персистенции патологического процесса. [4]. Ранее было показано, что патологические нарушения в системе перекисное окисление липидов — антиоксиданты сохраняются на протяжении первого года жизни, поддерживая гипоксическое состояние организма новорожденного [1], что объясняет длительное сохранение активности КФК-МВ и содержание сТп I на высоком уровне. В литературе также имеются данные о длительном сохранении высокого уровня кардиоспецифических маркеров в сыворотке крови у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию [3].

Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 2 и 3. Выявлены выраженные отрицательные взаимосвязи между показателями кардиоспецифических маркеров на 5—7-е сут жизни и клиническими характеристиками при рождении, включающими в себя массу и длину тела, оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин и срок гестации.

Таблица 2

Показатели корреляционной зависимости r между активностью КФК-МВ и клиническими признаками у новорожденных детей ($n = 63$)

| Клинический признак | Возраст | |
|----------------------------------|-----------------|----------|
| | 5—7-е сут жизни | 1 мес |
| Масса тела при рождении | -0,61*** | -0,59*** |
| Длина при рождении | -0,58*** | -0,58*** |
| Срок гестации | -0,72*** | -0,64*** |
| Оценка по шкале Апгар на 1-й мин | -0,61*** | -0,53*** |
| Оценка по шкале Апгар на 5-й мин | -0,53*** | -0,45*** |
| Состояние при рождении | 0,49*** | 0,47*** |
| Синдром угнетения | 0,42*** | 0,35** |
| Приглушение тонов сердца | 0,28* | 0,29* |
| Мраморность кожного покрова | 0,33** | 0,33** |

Примечание. Уровень статистической значимости: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Таблица 3

Показатели корреляционной зависимости r между концентрацией кардиального тропонина I и клиническими признаками у новорожденных детей ($n = 63$)

| Клинический признак | Возраст | |
|----------------------------------|-----------------|----------|
| | 5—7-е сут жизни | 1 мес |
| Масса тела при рождении | -0,61*** | -0,57*** |
| Длина при рождении | -0,40** | -0,35** |
| Срок гестации | -0,45*** | -0,47*** |
| Оценка по шкале Апгар на 1-й мин | -0,38** | -0,47*** |
| Оценка по шкале Апгар на 5-й мин | -0,32* | -0,42*** |
| Состояние при рождении | 0,57*** | 0,58*** |
| Синдром угнетения | 0,45*** | 0,54*** |
| Внутрижелудочковые кровоизлияния | 0,22 | 0,34** |
| Приглушение тонов сердца | 0,27* | 0,35** |
| Систолический шум | 0,25* | 0,27* |
| Мраморность кожного покрова | 0,28* | 0,43*** |

Примечание. Уровень статистической значимости: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Так, наиболее высокие показатели кардиоспецифических маркеров на 5—7-е сут жизни были зарегистрированы у новорожденных с малым сроком гестации, имевших низкие показатели физического развития и низкие оценки по шкале Апгар. Это свидетельствовало о том, что воздействие вредных факторов перинатального периода приводило к развитию хронической внутриутробной гипоксии, нарушая нормальное развитие плода, вызывая ишемические изменения в различных органах и системах, в том числе и в миокарде. Данные корреляционные зависимости регистрировались и в

возрасте 1 мес. Также отмечалась выраженная положительная взаимосвязь уровня кардиоспецифических маркеров с тяжестью состояния при рождении, сохранявшаяся на протяжении всего неонатального периода. Полученные данные позволяют сделать вывод о прогностической значимости вышеперечисленных характеристик в оценке степени поражения миокарда. Выявлены корреляционные зависимости кардиоспецифических маркеров практически со всеми клиническими проявлениями со стороны сердечно-сосудистой системы, но более выраженные корреляции обнаружены с такими симптомами, как мраморность кожных покровов, приглушение тонов сердца, которые являются признаками вегетовисцеральных расстройств и, по-видимому, наиболее диагностически значимы в клинической диагностике постгипоксических поражений миокарда. Известно, что гипоксия вызывает генерализованное повреждение многих органов и систем, что позволяет рассматривать ее как единый энергетический дистресс-синдром. Так, повышенные концентрации сТп I и активности КФК-МВ сочетались не только с кардиальными симптомами, но и с неврологическими характеристиками — с синдромом угнетения (на 5—7-е сут и в 1 мес). Содержание сТп I коррелировало с наличием внутрижелудочковых кровоизлияний различной степени (в 1 мес).

Выводы

1. На протяжении неонатального периода у недоношенных новорожденных отмечается повышение активности КФК-МВ и концентрации кардиального тропонина I в сыворотке крови.

2. Степень повышения уровня кардиоспецифических маркеров зависит от гестационного срока, антропометрических данных, тяжести состояния при рождении, что позволяет использовать данные клинические признаки в качестве

прогностических в оценке степени повреждения миокарда у недоношенных новорожденных.

3. Наиболее значимыми клиническими симптомами, которые могут свидетельствовать о гипоксическом поражении миокарда, являются вегетовисцеральные расстройства.

4. Активность креатинфосфокиназы-МВ и концентрация кардиального тропонина I в совокупности с оценкой клинической картины и данных функциональных методов исследования могут служить важными диагностическими показателями, позволяющими оценить степень повреждения миокарда у недоношенных новорожденных.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ (МД-462.2006.7).

Литература

1. Желев В.А. Механизмы клиничко-метаболической адаптации глубоконедоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы на этапах реабилитации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2005. 45 с.
2. Котлукова Н.П., Симонова Л.В., Жданова Л.И. и др. Современные представления о механизмах развития сердечнососудистой патологии у детей раннего возраста // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2003. № 3. С. 28—33.
3. Кравцова Л.А., Котлукова Н.П., Школьникова М.А. и др. Группа риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний среди детей первого года жизни. Москва, 2001. 21 с.
4. Пагава К.И., Оболадзе Э.Д., Чикобава Е.А. и др. Система энергетического обеспечения и антиоксидантной защиты у новорожденных при острой и хронической гипоксии // Педиатрия. 2003. № 1. С. 34—38.
5. Прахов А.В., Гапоненко В.А., Игнашина Е.Г. Болезни сердца плода и новорожденного ребенка. Н. Новгород: НГМА, 2001. 186 с.
6. Симонова Л.В., Котлукова Н.П., Гайдукова Н.В. и др. Постгипоксическая дезадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей // Рос. вест. перинатологии и педиатрии. 2001. № 2. С. 8—12.
7. Черкасов Н.С. Заболевания сердца у новорожденных и детей раннего возраста. Ростов н/Д: Феникс, 2006. 191 с.

Поступила в редакцию 21.11.2006 г.