

В.П. Булатов¹, Л.К. Фазлеева¹, М.Н. Алиева¹, Л.И. Саттарова², А.П. Солоненко³

¹ Казанский государственный медицинский университет

² Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань

³ Детская республиканская клиническая больница, Казань

Состояние миокарда новорожденных после перинатальной гипоксии и методы коррекции постгипоксической патологии сердца

ПРИ БИОХИМИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ КРОВИ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ПОСТГИПОКСИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА, ОТМЕЧАЕТСЯ ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ МВ-ФРАКЦИИ КРЕАТИНФОСФОКИНАЗЫ (КФК-МВ), ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ (ЛДГ) И ТРОПОНИНОВ. В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ ПОИСК ОПТИМАЛЬНЫХ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ ПОСТГИПОКСИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ МИОКАРДА. НАМИ ОБСЛЕДОВАНО 104 НОВОРОЖДЕННЫХ 1-Х СУТОК ЖИЗНИ. ИЗ НИХ 83 РЕБЕНКА ПЕРЕНЕСЛИ ПЕРИНАТАЛЬНУЮ ГИПОКСИЮ И НАБЛЮДАЛИСЬ В ДЕТСКОЙ РЕСПУБЛИКАНСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ МИНЗДРАВА РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН. 62 ПАЦИЕНТА ПОЛУЧАЛИ ТРАДИЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ (1-Я ГРУППА), ОСТАЛЬНЫЕ НАРЯДУ С ТРАДИЦИОННОЙ ТЕРАПИЕЙ ПРОШЛИ КУРС ЛЕЧЕНИЯ ДИМЕФОСФОНОМ (2-Я ГРУППА). КОНТРОЛЬНУЮ, 3-Ю ГРУППУ, СОСТАВИЛ 21 УСЛОВНО ЗДОРОВЫЙ НОВОРОЖДЕННЫЙ. У ВСЕХ ДЕТЕЙ ОПРЕДЕЛЯЛИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ АКТИВНОСТЬ ЛДГ, КФК И КФК-МВ, А ТАКЖЕ КОЛИЧЕСТВО СЫВОРОТОЧНОГО ТРОПОНИНА (ТпI). КРОМЕ ТОГО, ОСУЩЕСТВЛЯЛАСЬ РЕГИСТРАЦИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ (ЭКГ). ВЫЯВЛЕНО, ЧТО ПОСЛЕДСТВИЯ ГИПОКСИИ ПРОЯВЛЯЛИСЬ ДЕСТАБИЛИЗАЦИЕЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИОКАРДА, ПОВЫШЕНИЕМ АКТИВНОСТИ КАРДИОТРОПНЫХ ФЕРМЕНТОВ И КОЛИЧЕСТВА ТпI В КРОВИ. УРОВЕНЬ ТпI ИМЕЛ ТЕНДЕНЦИЮ К УВЕЛИЧЕНИЮ У ДЕТЕЙ, СОСТОЯНИЕ КОТОРЫХ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ БЫЛО ТЯЖЕЛЫМ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЕМОСТРИРУЮТ СТАТИСТИЧЕСКИ ДОСТОВЕРНО БОЛЬШОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В СТАНДАРТНЫЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА ДИМЕФОСФОН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НОВОРОЖДЕННЫЙ, ГИПОКСИЯ, ТРОПОНИН I, КРЕАТИНФОСФОКИНАЗА, ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗА, ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ.

98

Контактная информация:

Алиева Мадина Ниязовна,
старший лаборант кафедры госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и ПДО
Адрес: 420138, Казань,
Оренбургский тракт, д. 140,
тел. (843) 269-67-69
Статья поступила 24.01.2008 г.,
принята к печати 06.10.2008 г.

По данным разных исследователей, более половины новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, имеют гипоксическую ишемию миокарда [1–4]. Это объясняется тем, что сердечно-сосудистая система новорожденного, являясь индикатором патологических процессов, отражает адаптивные возможности организма [5]. К развитию гемодинамических расстройств приводят различные заболевания периода новорожденности. Транзиторная ишемия миокарда, развивающаяся у новорожденных с перинатальной гипоксией, значительно ограничивает функциональные возможности сердца.

V.P. Bulatov¹, L.K. Fazleeva¹, M.N. Alieva¹,
L.I. Sattarova², A.P. Solonenko³

¹ Kazan State Medical University

² Interregional clinical diagnostic center, Kazan

³ Children Republic Clinical Hospital, Kazan

Myocardium of newborns and methods of correction of its posthypoxic pathology

BIOCHEMICAL ANALYSIS OF CHILDREN'S BLOOD WITH POSTHYPOXIC MYOCARDIAL ISCHEMIA SHOWS INCREASE OF CREATINE PHOSPHOKINASE (CPK), LACTATE DEHYDROGENASE (LDH) AND TROPONIN. THE SEARCH OF OPTIMAL METHODS OF CORRECTION POSTHYPOXIC MYOCARDIAL PATHOLOGY IS LASTS. AUTHORS EXAMINED 104 NEWBORNS OF FIRST DAY OF LIVING. 83 CHILDREN HAD PERINATAL HYPOXIA AND WERE OBSERVED IN CHILDREN REPUBLIC CLINICAL HOSPITAL OF MINISTRY OF PUBLIC HEALTH OF TATARSTAN REPUBLIC. 62 PATIENTS RECEIVED CLASSICAL THERAPY (GROUP 1), AND THE REST OF CHILDREN RECEIVED TREATMENT WITH DIMEPHOSPHON (GROUP 2). CONTROL GROUP 3 CONSISTS OF 21 RELATIVELY HEALTHY NEWBORNS. THE ACTIVITY OF LDH, CPK AND TROPONIN (TnI) WAS REGISTERED IN ALL CHILDREN. BESIDES, A REGISTRATION OF ELECTROCARDIOGRAM (ECG) AS PROVIDED. DESTABILIZATION OF ELECTRICAL ACTIVITY OF MYOCARDIUM AND INCREASE OF CARDIO TROPIC ENZYMES ACTIVITY AND BLOOD CONCENTRATION OF TnI WAS ESTIMATED AS CONSEQUENCES OF HYPOXIA. THE LEVEL OF TnI HAD A TENDENCY TO INCREASING IN CHILDREN, THE STATE OF WHO WAS SEVERE AT THE TIME OF ADMISSION. THE RESULTS OF STUDY DEMONSTRATE SIGNIFICANTLY HIGHER THERAPEUTIC EFFECT ON THE ASSUMPTION OF ADDITION OF DIMEPHOSPHON TO THE STANDARD COURSE OF TREATMENT.

KEY WORDS: NEWBORNS, HYPOXIA, TROPONIN I, CREATINE PHOSPHOKINASE, LACTATE DEHYDROGENASE, ELECTROCARDIOGRAPHY.

Как показывают исследования ряда авторов, при различных поражениях миокарда наблюдается прежде всего снижение в нем уровня не АТФ, а креатинфосфата, от содержания которого во многом зависит функциональное состояние сердечной мышцы, в частности ее сократительная способность [2, 6–8]. Именно за счет креатинфосфата происходит рефосфорилирование аденозиндифосфата (АДФ) в креатинфосфокиназной реакции, которая катализируется специфическим ферментом — митохондриальной креатинфосфокиназой (КФК). Фермент достаточно лабилен, чувствителен к изменению рН среды (накопление кислых продуктов приводит к угнетению его активности в митохондриях кардиомиоцитов и повышению — в крови). Этот факт подтвержден в многочисленных исследованиях, показавших, что при ишемическом повреждении миокарда активность КФК в сердечной мышце снижается за счет выхода фермента из поврежденных кардиомиоцитов в интерстиций и далее в кровь. В этих условиях в крови обнаруживают значительное повышение активности специфического для миокарда МВ-изофермента КФК [9]. При биохимическом обследовании у детей отмечается повышение уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы.

Существуют и другие маркеры поражения кардиомиоцитов. Большинство специалистов учитывается важная роль миокардиального тропонина в диагностике ишемии и инфаркта миокарда [10–14]. Сравнительные исследования тропонина (Тр) Т и I выявили более высокую диагностическую чувствительность последнего [10, 15]. Однако это заключение остается спорным [16]. Цель настоящей работы заключалась в оценке состояния миокарда новорожденного после перенесенной гипоксии в зависимости от особенностей течения процессов адаптации и тактики лечения. Оценка проводилась на основании анализа данных лабораторных исследований и электрокардиограммы (ЭКГ). Обследованы 104 новорожденных в 1-е сутки жизни. Из них 83 ребенка перенесли перинатальную гипоксию и наблюдались в ДРКБ Минздрава Республики Татарстан. 62 пациента (1-я группа) получали традиционное лечение, остальные наряду с традиционной терапией прошли короткий курс лечения димефосфоном (2-я группа). Использовался 15% раствор димефосфона внутрь по 50 мг/кг 3 раза в сутки в течение 5–7 дней. Контрольную, 3-ю группу, составил 21 условно здоровый новорожденный ребенок.

У всех детей регистрировали активность ЛДГ, КФК и КФК-МВ на автоматическом анализаторе Cobas Integra 400/800 Roche Diagnostics (Швейцария), а также количество сывороточного ТрI методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе «Immulite» (DPC, США).

ЭКГ регистрировали в 12 отведениях: 3 стандартных, 3 усиленных однополюсных от конечностей и 6 грудных однополюсных. Запись производилась сразу после 2-го кормления при спокойном бодрствовании ребенка или в состоянии сна, лежа на пеленальном столике.

Анализы, запланированные данным исследованием, проводили при поступлении ребенка в стационар и при его выписке одновременно с плановыми биохимическими анализами; они не требовали дополнительного

взятия крови. У матерей всех новорожденных получено информированное согласие на проводимые лечебно-диагностические мероприятия.

Известно, что у здоровых людей активность КФК-МВ не превышает 4–6% общей КФК. При мелкоочаговом инфаркте миокарда активность КФК увеличивается в 5–10 раз, а КФК-МВ составляет от 6 до 30% суммарной активности фермента. При крупноочаговом инфаркте активность КФК превышает норму в 15–20 раз, КФК-МВ составляет 10–40% общей КФК. Кроме того, КФК-МВ относится к ранним, а ЛДГ и ТрI — к более поздним маркерам поражения миокарда [1, 17, 18].

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью пакета программ, интегрированных в Microsoft Excell 2003. Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение, качественные признаки в виде частоты события (в % к общему числу наблюдений). Сравнение количественных переменных проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

В первых 2 группах процессы ранней адаптации протекали с выраженными осложнениями со стороны всех систем, в том числе сердечно-сосудистой. У всех новорожденных, подвергшихся перинатальной гипоксии, в 1-е сутки жизни отмечен более высокий уровень ТрI, чем у здоровых детей (соответственно $0,42 \pm 0,25$ и $0,32 \pm 0,05$ нг/мл, $p < 0,05$). В динамике на фоне лечения уровень ТрI вырос до $0,79 \pm 0,05$ нг/мл. Кроме того, средний уровень ТрI при поступлении был выше у детей, состояние которых расценивалось как тяжелое — $0,49 \pm 0,37$ нг/мл; для сравнения — при состоянии средней тяжести — $0,3 \pm 0,07$ нг/мл ($p < 0,05$). Через 1 нед указанный показатель у обследованных составил соответственно $1,18 \pm 1,64$ и $0,24 \pm 0,04$ нг/мл.

Ценность ТрI в диагностике гипоксически-ишемического поражения миокарда подтверждает сравнительный анализ динамики его количества и активности (КФК и КФК-МВ). Так, средний уровень КФК и КФК-МВ в первых 2 группах (суммарно) составлял соответственно 661 ± 402 и 86 ± 49 Ед/л, в 3-й группе — 517 ± 203 и 73 ± 22 Ед/л. Причем в 1-й группе средний уровень КФК, КФК-МВ и ТрI при поступлении и через 1 нед составлял соответственно 475 ± 328 и 188 ± 132 Ед/л; 80 ± 54 и 77 ± 43 Ед/л; $0,49 \pm 0,34$ и $1,05 \pm 1,44$ нг/мл; во 2-й группе — 427 ± 249 и 137 ± 55 Ед/л; 80 ± 28 и 56 ± 17 Ед/л; $0,36 \pm 0,05$ и $0,26 \pm 0,05$ нг/мл.

Анализ данных ЭКГ детей первых 2 групп при поступлении выявил ряд изменений, выразившихся в замедлении предсердно-желудочковой проводимости (в 12%), удлинении сегмента QT (в 22%), нарушении внутривентрикулярной проводимости по правой ножке пучка Гиса (в 48%). Синусовая тахи- и брадикардическая аритмии зарегистрированы в 22 и 10% случаев соответственно. В одном случае зафиксирован эктопический ритм. Кроме того, отмечали смещение сегмента ST выше (24%) и ниже (17%) изоэлектрической линии, изменения зубца Т (36%), повышение электрической активности желудочков (30%), снижение амплитуды зубцов на ЭКГ (19%). Корреляция динамики электрической активности миокарда с данными лабораторных методов исследова-

ния выражалась в соответствии частоты и выраженности отклонений от нормальных показателей ЭКГ с высокими уровнями ЛДГ ($p < 0,01$), КФК ($p < 0,04$), КФК-MB ($p < 0,04$) и ТрI ($p < 0,05$). Под влиянием традиционной терапии у большинства детей первых 2 групп отмечалась нормализация показателей ЭКГ. Однако вариабельность последних имела место в процессе лечения и непосредственно перед выпиской из стационара у 88% новорожденных. Кроме того, частота и выраженность патологических изменений на ЭКГ была больше в 1-й группе ($p < 0,05$).

Ранняя адаптация детей контрольной группы протекала без осложнений. В этой группе не отмечалось нарушений ритма, смещения сегмента ST относительно изоэлектрической линии и патологических изменений зубца T. В 24% случаев регистрировалось замедление проводимости по типу неполной блокады правой ножки пучка Гиса, в 29% — умеренное повышение биоэлектрической активности правых камер сердца. Выраженность патологических изменений также была значительно меньше

($p < 0,01$), чем у детей, перенесших перинатальную гипоксию.

Таким образом, перинатальная гипоксия приводит к дестабилизации электрической активности миокарда, росту активности кардиотропных ферментов и количества ТрI в крови новорожденных. В нашем исследовании перенесенная внутриутробная и интранатальная гипоксия в зависимости от степени ее тяжести находилась в прямой связи с развитием вторичной гипоксии в раннем неонатальном периоде. Отображением этого являлся уровень ТрI, имеющий тенденцию к увеличению у детей, состояние которых при поступлении было тяжелым. Отсутствие значительной положительной динамики лабораторных показателей и данных ЭКГ под влиянием традиционной терапии подтверждает необходимость подбора дополнительных методов коррекции. Результаты нашего наблюдения демонстрируют достоверно больший терапевтический эффект при введении в стандартный курс лечения препарата димефосфон ($p < 0,05$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прахов А.В. Синдром транзиторной ишемии миокарда у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию. Методическое пособие для врачей. — Нижний Новгород: НГМА, 1996. — С. 29.
2. Симонова А.В., Котлукова Н.П., Ерофеева М.Е. и др. Постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста // Педиатрия. — 2001. — № 3. — С. 17–21.
3. Котлукова Н.П. Кардиоваскулярная патология у новорожденных и детей раннего возраста: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2001. — С. 51.
4. Гнусаев С.Ф., Шибяев А.Н., Федерякина О.Б. Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Педиатрия. — 2006. — № 1. — С. 9–14.
5. Козлова Л.В., Короид О.А. Состояние вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем в раннем постнатальном периоде у детей, перенесших внутриутробную гипоксию // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2000. — № 6. — С. 56–57.
6. Вязовая И.В. Клинико-диагностическое значение отдельных энзимов и фактора некроза опухоли α при кардиоадаптации и развитии постгипоксической кардиопатии у новорожденных детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Астрахань, 2006. — С. 23.
7. Boo N., Hafidz H., Nawawi H. et al. Comparison of serum cardiac troponin T and creatine kinase MB isoenzyme mass concentrations in asphyxiated term infants during the first 48 h of life // J. Paediatr. Child. Health. — 2005. — V. 41, № 7. — P. 331–337.
8. Черкасова Н.С., Бахмутова Л.А., Енгибарян К.Ж. и др. Поражение миокарда у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2003. — № 2. — С. 50–51.
9. Белозеров Ю.М. Недостаточность карнитина у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1996. — № 4. — С. 42–47.
10. Шалаев С.В., Семухин М.В., Панин А.В. Определение компонентов тропонинового комплекса кардиомиоцитов: значение для кардиологической практики // Кардиология. — 2001. — № 3. — С. 84–89.
11. Шмелева А.Ю. Клинико-инструментальные и биохимические особенности постгипоксического синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Астрахань, 2004. — С. 23.
12. Шамсеев М.Р. Острый коронарный синдром: диагностическая и прогностическая ценность тропонина I и MB-фракции креатинфосфокиназы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2004. — С. 18.
13. Clark S., Newland P., Yoxall C. Sequential cardiac troponin T following delivery and its relationship with myocardial performance in neonates with respiratory distress syndrome // Eur. J. Pediatr. — 2006. — V. 165, № 2. — P. 87–93.
14. Cavally C., Dorizzi R., Lanzoni L. How much and for how long does the neonatal myocardium suffer from mild perinatal asphyxia? // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. — 2005. — V. 17, № 1. — P. 85–86.
15. Bonnefoy E., Filley S., Kirkorian G. et al. Troponin I, troponin T, or creatine kinase-MB to detect perioperative myocardial damage after coronary artery bypass surgery // Chest. — 1998. — V. 114, № 2. — P. 482–486.
16. Szymankiewicz M., Matuszczak-Wleklak M., Vidyasagar D. et al. Retrospective diagnosis of hypoxic myocardial injury in premature newborns // J. Perinat. Med. — 2006. — V. 34, № 3. — P. 220–225.
17. Камышников В.С. Справочник по биохимической лабораторной диагностике. — Мн.: Беларусь, 2000. — С. 463.
18. Vasudevan G., Mercer D., Varat M. Lactic dehydrogenase isoenzyme determination in the diagnosis of acute myocardial infarction // Circulation. — 1978. — V. 57. — P. 1055–1067.