

# Количественное определение кардиомаркера тропонина I в диагностике постгипоксических повреждений миокарда у новорожденных детей

*В.И. Шилко, Н.В. Галышева, Е.В. Николина*

## Quantitative determination of the cardiac marker troponin I in the diagnosis of neonatal myocardial posthypoxic damages

*V.I. Shilko, N.V. Galysheva, E.V. Nikolina*

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Представлены результаты количественного определения кардиомаркера тропонина I в венозной крови у 120 новорожденных детей. Проведено ранжирование концентраций тропонина I, сопоставление с акушерско-гинекологическим анамнезом у матерей, особенностями ранней неонатальной адаптации, показателями электрокардиографии, ультрасонографии и эхокардиографии у детей. Показано, что уровень тропонина I в интервале 0—0,1 нг/мл следует расценивать как нормальный; интервал 0,2—0,4 нг/мл может означать как вариант нормы, так и свидетельствовать о постгипоксическом повреждении миокарда. Концентрации кардиомаркера тропонина I в венозной крови новорожденных детей выше 0,5 нг/мл сопровождаются органическим повреждением миокарда.

*Ключевые слова:* новорожденные дети, постгипоксическое повреждение миокарда, тропонин I.

The paper presents the results of quantitative determination of the cardiac marker troponin I in the venous blood of 120 neonatal infants. The concentrations of troponin I were ranged and compared with their maternal obstetric and gynecological history, the specific features of early neonatal adaptation, the readings of electrocardiography, ultrasonography, and echocardiography in the neonates. It has been shown that the level of troponin in the range of 0—0,1 ng/ml should be considered as normal and the range of 0,2—0,4 ng/ml may both mean a variant of the normal values and suggest myocardial posthypoxic damage. The neonatal venous blood troponin I concentrations of greater than 0,5 ng/ml may cause organic damage of the myocardium.

*Key words:* neonatal infants, myocardial posthypoxic damage, troponin I.

Одним из проявлений перинатальной гипоксии у новорожденных детей является транзиторная ишемия миокарда. Частота гипоксического поражения сердечно-сосудистой системы у новорожденных с малой массой тела, по данным литературы, колеблется от 40 до 70% [1]. Гипоксия у плода и новорожденного приводит к нарушению вегетативной регуляции тонуса коронарных сосудов, энергетического обмена в миокарде, снижению его сократительной способности [2]. В результате уже в первые часы и дни жизни может развиваться очаговая дистрофия миокарда с последующим исходом в некроз и очаговый кардиосклероз. В старшем возрасте могут сохраняться стойкие вегетативно-висцеральные нарушения, приводящие к функциональной кардиопатии и, по некоторым данным, к формированию цереброкордиального синдрома [3].

До настоящего времени вопросы ранней диагностики глубины и тяжести гипоксического повреждения миокарда у новорожденных остаются недостаточно

изученными. Клиническая картина постгипоксической кардиопатии у новорожденных детей полиморфна и маскируется нарушениями со стороны нервной системы. Кроме того, у недоношенных детей кардиопатия протекает на фоне морфофункциональной незрелости и полиорганной недостаточности, что крайне затрудняет проведение дифференциального диагноза между функциональным и структурными нарушениями в миокарде.

В «золотой стандарт» диагностики инфаркта миокарда у взрослых пациентов входит определение уровня высокоспецифичных кардиомаркеров тропонинового ряда в крови. Метод основан на том, что при развитии некроза тропониновый комплекс «вымывается» из пораженной ткани в кровь, поэтому уровень тропонина в крови находится в прямой зависимости от тяжести и обширности инфаркта миокарда. Кардиологи, работающие со взрослым контингентом [4], отмечают отсутствие до настоящего времени стандартизации и единого подхода к определению пограничного значения тропонина I (в отличие от тропонина T). Характер изменений тропонинового комплекса при кардиологической патологии у детей находится в стадии изучения [5, 6].

© Коллектив авторов, 2008

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2009; 2:13-17

Адрес для корреспонденции: 620219 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Отечественные авторы [7, 8] в своих исследованиях приводят результаты, полученные с использованием качественных методик, что носит лишь ориентировочный характер. В научной литературе приводятся значения медианы тропонина в пуповинной крови — 0,03 нг/мл [9].

Целью настоящей работы явилось изучение возможности применения для диагностики гипоксически-ишемических повреждений миокарда у новорожденных детей определения уровня кардиомаркера тропонина I, а также выявление его нормативных и патологических значений.

### Характеристика детей и методы исследования

Проведен анализ результатов комплексной диагностики постгипоксических повреждений миокарда у 120 новорожденных детей. Методы диагностики включали количественное определение тропонина I в венозной крови. Из обследованных детей 103 ребенка (исследуемая группа), отобранных случайным образом, родились с признаками сочетанной гипоксии, в том числе 71 недоношенный с массой при рождении  $2176,5 \pm 53,3$  г и 32 доношенных с массой  $2595,7 \pm 35,1$  г. Группу сравнения составили 17 доношенных новорожденных детей с массой  $3377,8 \pm 56,4$  г, не имевших клинических признаков гипоксии при рождении. Критерием исключения из исследования явилось наличие у детей хромосомных заболеваний, врожденных пороков сердца, кардиомиопатий и врожденных нарушений ритма.

У всех 120 детей (исследуемая группа и группа сравнения) в возрасте 1–4 сут определяли уровень кардиомаркера тропонина I в крови, проводили электрокардиографию и ультрасонографию. Осуществлялось динамическое наблюдение за показателями тропонина I и данными ультрасонографии, а также ЭКГ-мониторирование.

Уровень тропонина I определяли в венозной крови иммунохимическим методом на анализаторе AXSYM system (Abbot Diagnostics, США). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного пакета статистической обработки данных «Microsoft Excel» и «Biostat». На первом этапе достоверность различий у параметров с нормальным распределением оценивалась с помощью критерия Стьюдента, в иных случаях использовался критерий Манна—Уитни. Дискретные величины сравнивались с использованием точного критерия Фишера для таблиц сопряженности признаков (двусторонний критерий). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

В результате проведенной на этом этапе статистической обработки были обнаружены слабые статистические связи между уровнем тропонина I и клиническими синдромами дезадаптации, а также результатами инструментальных обследований (сла-

бые однофакторные эффекты). Поэтому на следующем этапе статистической обработки были использованы методы многофакторного анализа, а именно метод линейной дискриминантной функции Фишера (дискриминантный анализ). Методы дискриминантного анализа позволяют создать «обобщенный образ» объектов, принадлежащих к разным группам, и построить решающее правило, которое определяет принадлежность объекта какой-либо группе на основе анализа характеристик этого объекта.

В данной задаче 103 ребенка, у которых наблюдались признаки гипоксии, были разделены на три группы в зависимости от уровня тропонина в крови: 1-я группа — 71 ребенок с уровнем тропонина от 0 до 0,1 нг/мл, 2-я группа — 13 детей с уровнем тропонина от 0,2 до 0,4 нг/мл, 3-я группа — 19 детей с уровнем тропонина от 0,5 нг/мл и выше. По результатам математического анализа процент правильного распознавания для 1-й исследуемой группы детей с низким уровнем тропонина I составил 74 (чувствительность решающего правила «на низкий тропонин»). В данную группу вошли как доношенные, так и недоношенные дети с признаками сочетанной гипоксии преимущественно средней тяжести. Следует отметить, что и у детей группы сравнения, не имевших признаков гипоксии при рождении, также были выявлены колебания уровня тропонина I от 0 до 0,1 нг/мл.

Процент правильного распознавания для детей со средним уровнем тропонина (2-я группа) оказался низким — всего 46. Для 19 доношенных и недоношенных детей 3-й группы с высоким уровнем тропонина I процент правильного распознавания был достаточно высок — 88. Дети этой группы рождались преимущественно в состоянии среднетяжелой и тяжелой гипоксии. Соответственно правило прогноза достаточно уверенно работало для случаев высокого (3-я группа) и низкого (1-я группа) уровня тропонина I, в то время как при среднем уровне (2-я группа) имел место большой риск ошибки прогноза.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных акушерско-гинекологического анамнеза показал, что в исследуемых группах 23,1% матерей, родивших детей с уровнем тропонина I выше 0,2 нг/мл, не наблюдались в женской консультации и к моменту родов не были обследованы. Среди матерей, дети которых имели уровень тропонина I ниже 0,2 нг/мл, не обследованными к моменту родов оказались лишь 9,8% ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения не обследованных матерей не было. Наличие у матерей экстрагенитальной патологии (45%), выкидышей и медицинских аборт в анамнезе (33%), гестоза (21,3%), хронической фетоплацентарной недостаточности (49,5%) во время настоящей беременности не

оказало статистически значимого влияния на уровень тропонина I в крови у новорожденных детей.

При анализе клинических данных в раннем неонатальном периоде наряду с особенностями кардиореспираторной и неврологической адаптации учитывалось наличие у ребенка признаков задержки внутриутробного развития. Диагностическими критериями задержки внутриутробного развития как у доношенных, так и у недоношенных детей являлись масса тела ниже 10-го центиля при данном сроке беременности и/или морфологический индекс зрелости, отстающий на 2 нед и более от истинного гестационного возраста (по Боллард Дж. и соавт.). Особенности ранней неонатальной адаптации представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что у детей с уровнем тропонина I выше 0,5 нг/мл по сравнению с детьми, имеющими более низкие показатели, статистически значимо

чаще наблюдались задержка внутриутробного развития, клинические проявления перинатального поражения ЦНС тяжелой степени, судорожный синдром. В то же время клинические признаки гипоксически-ишемического повреждения миокарда, а именно: приглушение тонов сердца, тахи- или брадикардия, акроцианоз, диффузный цианоз, систолический шум, распределились в исследуемых группах относительно равномерно.

Особого внимания заслуживают два случая смерти детей с уровнем тропонина I выше 0,5 нг/мл на фоне проведения реанимационных мероприятий и интенсивной терапии. При морфологическом исследовании у них были обнаружены структурные повреждения миокарда в виде обеднения гликогеном, миомаляции, нарушения исчерченности кардиомиоцитов.

Для более точной оценки тяжести гипоксически-ишемических повреждений ЦНС проводилось ульт-

**Таблица 1. Клинические особенности кардиореспираторной и неврологической адаптации у детей в зависимости от показателей тропонина I в первые часы и дни жизни**

Клинические проявления	Группа сравнения (n=17)	1-я группа (n=71)	2-я группа (n=13)	3-я группа (n=19)
	уровень тропонина I			
	0—0,1 нг/мл	0—0,1 нг/мл	0,2—0,4 нг/мл	0,5 нг/мл и выше
Признаки задержки внутриутробного развития	0	20 (28,1)	4 (30,7)	11 (57,8)*
Перинатальное поражение ЦНС:				
легкой степени	13 (76,4)	5 (7,0)	0	1 (5,2)
средней тяжести	2 (11,7)	49 (69,0)	4 (30,7)	9 (47,3)
тяжелой степени	0	16 (22,5)	6 (46,1)	9 (47,3)*
Судороги	0	2 (2,8)	1 (7,6)	4 (21,0)*
Геморрагический синдром	0	7 (9,9)	0	5 (26,3)
Приглушение тонов сердца	8 (47,0)	58 (81,0)	9 (69,2)	12 (63,1)
Тахи- или брадикардия	7 (41,0)	25 (35,1)	5 (38,4)	7 (36,8)
Акроцианоз	8 (47,0)	44 (61,9)	6 (46,1)	10 (52,6)
Диффузный цианоз	2 (11,7)	20 (28,1)	5 (38,4)	7 (36,8)
Систолический шум	0	23 (32,3)	1 (7,6)	2 (10,5)
Увеличение печени	0	8 (11,2)	0	3 (15,7)
Респираторная поддержка	0	10 (14,1)	1 (7,6)	6 (31,5)
Продленная искусственная вентиляция легких	0	5 (7,0)	1 (7,6)	2 (10,5)
Летальность	0	0	0	2 (10,5)*

*Примечание.* Здесь и в табл. 2: представлено количество детей: абс. (%). \* —  $p < 0,05$  для детей с уровнем тропонина I выше 0,5 нг/мл по отношению к детям с более низкими показателями.

тразвуковое исследование головного мозга в динамике. Результаты нейросонографии представлены в табл. 2. Они свидетельствуют о возрастании частоты перивентрикулярной ишемии II—III степени тяжести параллельно повышению уровня тропонина I в венозной крови. У каждого пятого ребенка в группе с максимально высоким уровнем тропонина I преобладала глубокая незрелость мозговых структур, хотя глубоконодоношенных среди них не было. В динамике у большей части детей именно этой группы нарастали атрофические изменения, признаки внутренней и наружной гидроцефалии. Сочетание признаков глубокой незрелости, нарастания гидроцефалии и атрофических изменений с высокими показателями кардиомаркера тропонина I свидетельствует о перенесенной детьми тяжелой внутриутробной гипоксии, сопровождающейся органическим повреждением одновременно мозговых структур и миокарда, что, вероятно, создает предпосылки к формированию цереброкордиального синдрома.

Изменения в электрокардиографической картине проявлялись следующим образом. В нашей работе смещение сегмента ST более чем на 1 мм в стандартных отведениях встречалось в единичных случаях как в исследуемых, так и в группе сравнения, в отличие от взрослых пациентов, у которых этот показатель значим для диагностики инфаркта миокарда. В прекардиальных отведениях у детей 3-й группы (высокий уровень тропонина I) смещение ST более чем на 1,5 мм фиксировалось в 21,1% слу-

чаев, т.е. достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем в 1-й (4,2%) и 2-й (7,6%) группах. В то же время не выявлено достоверных различий по данному электрофизиологическому показателю между исследуемой 3-й группой и группой сравнения, где он составил 11,7%. Следовательно, сочетание показателя тропонина I выше 0,5 нг/мл со смещением сегмента ST более чем на 1,5 мм в прекардиальных отведениях свидетельствует о высоком риске органического повреждения миокарда. У каждого третьего ребенка с уровнем тропонина I в крови выше 0,5 нг/мл регистрировалась повышенная электрическая активность левого желудочка ( $p < 0,05$ ). В результате проведения эхокардиографии во всех этих случаях были обнаружены дополнительные хорды в полости левого желудочка, по всей видимости, повлиявшие на электрическую активность миокарда.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что в первые часы и дни жизни новорожденного оценка тяжести гипоксически-ишемического повреждения миокарда представляет определенные трудности, поскольку на первый план выступают клинические проявления незрелости, неврологической симптоматики, кардиореспираторного дистресс-синдрома. Группу риска по раннему формированию тяжелых постгипоксических повреждений миокарда составляют дети от матерей, не состоявших на учете в жен-

Таблица 2. Результаты нейросонографии у детей с малой массой тела и их взаимосвязь с уровнем тропонина I в венозной крови

Данные нейросонографии	Группа сравнения (n=17)	1-я группа (n=71)	2-я группа (n=13)	3-я группа (n=19)
	уровень тропонина I			
	0—0,1 нг/мл	0—0,1 нг/мл	0,2—0,4 нг/мл	0,5 нг/мл и выше
Глубокая незрелость	0	8 (11,2)	0	4 (21,1)
Перивентрикулярная ишемия I—II степени	0	29 (40,8)	6 (46,1)	4 (21,1)
Перивентрикулярная ишемия II—III степени	0	41 (57,7)	6 (46,1)	14 (73,6)
Субэпидимальное кровоизлияние:				
I степень	0	18 (25,3)	0	2 (10,5)
II степень	0	10 (14,0)	1 (7,6)	5 (26,3)
Атрофические изменения	0	13 (18,3)	1 (7,6)	10 (52,6)*
Внутренняя гидроцефалия	1 (5,8)	4 (5,6)	0	4 (21,1)*
Наружная гидроцефалия	2 (11,7)	4 (5,6)	0	4 (21,1)*

ской консультации и не обследованных к моменту родов, а также дети с задержкой внутриутробного развития. Глубокая незрелость головного мозга, нарастание атрофических изменений и гидроцефалии в динамике одновременно с показателями тропонина I в крови в референтном интервале выше 0,5 нг/мл свидетельствуют о высоком риске формирования тяжелых гипоксически-ишемических повреждений миокарда, что повысит вероятность летального исхода. В плане риска тяжелых постгипоксических повреждений миокарда особого внимания заслуживают дети с уровнем тропонина I в крови выше 0,5 нг/мл в сочетании со смещением сегмента ST в прекардиальных отведениях более чем на 1,5 мм.

Учитывая отсутствие в ряде случаев типичных клинических проявлений, в комплекс диагностики тяжелых гипоксически-ишемических повреждений и инфарктов миокарда у новорожденных детей необходимо включать исследование кардиомаркера тропонина I в крови. При этом уровень тропонина I в интервале 0—0,1 нг/мл следует расценивать как нормальный; интервал 0,2—0,4 нг/мл может свидетельствовать о гипоксически-ишемическом повреждении миокарда. Показатели кардиомаркера тропонина I выше 0,5 нг/мл сопровождают органическое повреждение миокарда, что в совокупности с другими проявлениями полиорганной недостаточности обуславливает риск летального исхода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Прахов А.В. Ишемия и инфаркты миокарда у новорожденных детей. Нижний Новгород 1998; 105.
2. Котлукова Н.П., Симонова Л.В., Жданова Л.И. и др. Современные представления о механизмах развития кардиоваскулярной патологии у детей раннего возраста. Рос вестн перинатол и педиат 2003; 3: 28—33.
3. Ажкамалов С.И., Белопасов В.В. Цереброкардиальный синдром у детей раннего возраста (дифференциальная диагностика). Рос вестн перинатол и педиат 1998; 43: 5: 26—28.
4. Шалаев С.В., Семухин М.В., Панин А.В. Определение компонентов тропонинового комплекса кардиомиоцитов. Кардиология 2001; 3: 84—88.
5. Clark S., Newland P., Yoxall C.W. et al. Concentrations of cardiac troponin T in neonates with and without respiratory distress. Arch. Dis Child Neonatal 2004; 4: 348—352.
6. Panteghini M., Agnoletti G., Pagani F. et al. Cardiac troponin T in serum as marker for myocardial injury in newborns. Am Ass Clinical Chemistry IMS 1997; 1455.
7. Мякишева О.А. Особенности адаптации сердца новорожденных, антенатально развивающихся в условиях длительного гестоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург 2001; 27.
8. Корюнина И.А., Сюзева Е.А. Качественное определение тропонина T в диагностике острого миокардита при острой респираторной вирусной инфекции у детей. Конгресс педиатров России, 9-й: Материалы. М 2004; 216.
9. Trevisanuto D., Zaninotto M., Altinier S. et al. High serum cardiac troponin T concentrations in preterm infants with respiratory distress syndrome. Acta Pediat 2000; 89: 9: 1134—1136.

Поступила 05.06.08