А.А. Андреева,
Ж.Н. Тумасова, Д.С. Додхоев
НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ И АКТИВНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО ИЗОФЕРМЕНТА КРЕАТИНКИНАЗЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

■ **Изучено состояние сердечно-сосудистой системы и активность сердечного изофермента креатинкиназы (СК-МВ) у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). Установлено, что у детей с тяжелой формой ЗВУР имеются эхокардиографические признаки сердечной недостаточности, что сочетается с повышением активности сердечной фермента креатинкиназы. Показана необходимость углубленного обследования состояния сердечно-сосудистой системы у таких детей для раннего выявления патологии и своевременной ее коррекции.**

■ **Ключевые слова:** новорожденный, задержка внутриутробного развития (ЗВУР), сердечный изофермент креатинкиназы (СК-МВ), сердечно-сосудистая система

Рост частоты задержки внутриутробного развития, обусловленной хронической плацентарной недостаточностью, ведет к увеличению числа новорожденных с нарушением функций сердечно-сосудистой системы, что требует разработки объективных критериев контроля тяжести этих нарушений и своевременной коррекции.

Известно, что у новорожденных с транзиторной постгипоксической ишемией миокарда в плазме повышается активность сердечного изофермента креатинкиназы (СК-МВ), который является внутриклеточным энзимом кардиомиоцитов [3, 4, 14]. Увеличение активности СК-МВ в сыворотке крови указывает на нестабильное состояние мембран кардиомиоцитов, что может приводить к нарушениям сократительной способности миокарда [2].

Данные литературы о содержании сердечного изофермента креатинкиназы у новорожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) единичны [2, 9], а сопоставление этого показателя с состоянием центральной гемодинамики отсутствует.

Цель работы — выяснить особенности состояния гемодинамики и активность сердечного изофермента креатинкиназы у новорожденных детей с ЗВУР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 76 новорожденных детей, из которых только 2 родились при сроке 36 недель гестации, остальные были доношенными. В зависимости от тяжести перенесенной гипоксии вследствие хронической плацентарной недостаточности дети были разделены на две группы.

В первую вошли 18 детей с ЗВУР (8 с асимметричной формой ЗВУР (гипотрофия III степени) и 10 с симметричной формой), масса тела 2328,5 ± 60,2 г, рост 46,9 ± 0,4 см, оценка по шкале Апгар 7-8 баллов у 14 детей, 6 баллов — у четырех.

Вторую группу составили 10 новорожденных, перенесших хроническую гипоксию, но не имевших признаков ЗВУР, масса тела 3290,0 ± 110 г, рост 50,6 ± 0,6 см, оценка по шкале Апгар 7-8 баллов.

Контрольную группу составили 48 доношенных новорожденных. Масса тела 3420,8 ± 112,4 г, рост 51,8 ± 0,5 см, оценка по шкале Апгар 8 баллов. Внутриутробное развитие, рождение детей и ранний постнатальный период протекали без осложнений.

Продолжительность и тяжесть внутриутробного страдания ребенка оценивали на основании изучения особенностей течения беременности, родового акта, а также результатов гистологического исследования последа.

Клиническое состояние новорожденных оценивали в динамике в сопоставлении с результатами лабораторных исследований (клинический анализ крови, показатели кислотно-основного состояния, уровень сахара, электролитов, билирубина в крови и т. п.).

Учитывали результаты НСГ, ЭКГ, эхокардиографических и рентгенографических исследований, а также микробиологических и вирусологических обследований, включавших выявление грамотрицательной и грамположительной флоры, микоплазм, хламидий, вирусов простого герпеса, цитомегалии.

Параметры гемодинамики регистрировали с помощью эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) (эхокардиографа «Concept/S», производство Великобритания) в режиме M-B mode спектрального сканирования датчиком 7,5 МГц. Исследования проводили по общепринятой методике во время спокойного бодрствования ребенка на 5–7 дни жизни. Оценивали следующие показатели: конечный диастолический и систолический объемы (Vд, Vс) левого желудочка, ударный и минутный объемы крови (УО, МОК), сердечный индекс (СИ), фракцию изгнания (ФИ), удельное периферическое сопротивление (УПС). Тип гемодинамики определяли с использованием сердечного индекса (СИ).

У всех новорожденных в первые 6–12 часов проводили забор венозной крови для определения общей активности креатинкиназы и ее сердечного изофермента в сыворотке с применением диагностических наборов «Konelab» (Финляндия). Метод идентификации изоферментов СК основан на определении В-субъединиц и использования поликлональных антител к М-СК мономеру фермента, которые полностью ингибируют активность мышечной (СК-ММ) изоформы и на половину активность сердечной изоформы фермента [15].

Полученные данные обрабатывали с использованием статистического пакета SPSS 8,0 на персональном компьютере Intel Celeron 850. Достоверность различий средних величин определяли с помощью непараметрического Т-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни. Качественные различия признаков оценивали по точному методу Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что все дети I и II группы развивались в неблагоприятных условиях, о чем свидетельствовало наличие у матерей хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы и мочевыделительного тракта. Беременность у всех матерей протекала с неоднократной угрозой прерывания на фоне нефропатии I–II степени. Все перенесли хроническую гипоксию, что подтверждалось наличием хронической плацентарной недостаточности по данными патогистологического исследования последов. У детей I группы в 61% случаев плацентарная недостаточность носила субкомпенсированный характер.

Характер перинатальной патологии у обследованных новорожденных представлен в табл. 1. Видно, что у большинства детей основных групп имелось нарушение мозгового кровообращения разной степени тяжести. У 7 детей первой группы и 2 второй была диагностирована внутриутробная инфекция.

Анализ клинического состояния новорожденных I группы показал, что большинство детей имели при рождении состояние средней тяжести (61%) и тяжелое (39%). Тяжесть состояния была обусловлена нарушениями со стороны нескольких функциональных систем. Все дети имели неврологическую симптоматику, что у 6 выражалось синдромом гипервозбудимости ЦНС, у остальных наблюдалось угнетение функций. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечался длительно сохраняющийся периоральный и акроцианоз, «мраморный рисунок» кожных покровов, приглушенность сердечных тонов и систолический шум (табл. 2). По данным ЭКГ исследования определялись признаки повышения электрической активности правых отделов сердца, нарушение проведения по типу неполной блокады правой ножки пучка Гисса, обменные нарушения в миокарде. Эхокардиографические исследования выявили у каждого третьего ребенка дилатацию правого желудочка и снижение сократительной способности миокарда левого желудочка.

Что касается детей второй группы, то у 7 из них общее состояние расценивалось как средней тяжести, поскольку имелся синдром гипервозбудимости ЦНС. Три ребенка были практически здоровы. Как видно из таблицы 2, клинические симптомы нарушений функций сердечно-сосудистой системы наблюдались редко. Только у одного ребенка мы отметили снижение сократительной способности миокарда левого желудочка.

Таблица 1

Перинатальная патология у обследованных новорожденных детей

Группы / Диагноз	I группа (n=18)	II группа (n=10)	Контрольная группа (n=48)
НМК	11(61%) (2)	5 (50%)	–
ВУИ	7 (39%)	2 (20%)	–
Здоров	–	3 (30%)	48 (100%)

Примечание: НМК — нарушение мозгового кровообращения, ВУН — внутриутробная инфекция; в скобках указано сопутствующее заболевание.

Изучение состояния гемодинамики у новорожденных детей, перенесших хроническую гипоксию, показало, что у каждого второго ребенка наблюдался гипокинетический тип гемодинамики, тогда как у новорожденных контрольной группы — нормокинетический (табл. 3). Вероятно, наличие гипокинетического типа гемодинамики у этих детей является компенсаторно-приспособительной реакцией как наименее энергоемкий в условиях дефицита кислорода [7, 6, 11].

Учитывая тот факт, что большинство детей имели гипокинетический тип гемодинамики, мы сопоставили показатели с таковыми у здоровых детей (табл. 4). Из таблицы видно, что у детей как первой, так и второй группы имелось увеличение удельного периферического сопротивления (УПС), уменьшение ударного объема (УО) за счет снижения конечно-диастолического (Vд) и конечно-систолического (Vc) объемов. Следует отметить, что эти изменения были больше выражены у детей с ЗВУР, что сочетается со снижением сократительной способности левого желудочка (ФУ). Эти нарушения можно расценивать как проявление скрытой сердечной недостаточности [9].

Учитывая полученные данные, мы изучили активность в плазме крови изофермента креатинкиназы сердечной фракции у детей с ЗВУР и сопоставили с показателями гемодинамики. Оказалось, что у детей с ЗВУР имелась тенденция к повышению активности изофермента креатинкиназы в плазме (133,60 ± 38,39 Ед/л), тогда, как в контроле она составила 77,5 ± 15,2 Ед/л ($p > 0,05$). Индивидуальный анализ показал, что наиболее высокие показатели активности СК-МВ были у новорожденных с ЗВУР, которая явилась осложнением внутриутробной инфекции (169,21 ± 61,65 (Ед/л) против 77,5 ± 15,2 (Ед/л) в контрольной группе, $p<0,05$).

Проведенный корреляционный анализ показателей гемодинамики и активности креатинкиназы у детей с ЗВУР показал, что чем выше активность СК-МВ, тем в большей степени выражено снижение сократительной способностью миокарда левого желудочка ($r_{ФИ/СК\text{-}МВ} = -0,6$ ($p=0,02$), $r_{ФУ/СК\text{-}МВ} = -0,52$ ($p=0,03$).

Поскольку повышение активности СК-МВ отмечалось в большей степени у детей с внутриутробной инфекцией, мы сопоставили степень выраженности изменений в плаценте (инволютивно-дистрофических, циркуляторных, компенсаторно-приспособительных и воспалительных изменений) и активность СКМВ. Оказалось, что активность СК-МВ тем выше, чем больше вы-

Таблица 2

Частота (в %) клинико-лабораторных признаков нарушений функций сердечно-сосудистой системы у детей I и II групп

Признаки	Группа	I группа	II группа
Длительно сохраняющийся периоральный и акроцианоз		10 (55,5%)*	1 (10%)
Приглушенность сердечных тонов		6 (33,3%)	
Систолический шум в первые дни жизни		3 (16,7%)	
«Мраморный рисунок» кожных покровов		8 (44,4%)	3 (3 0%)
ЭКГ	Перегрузка правых отделов	10 (55,5%)*	1 (10%)
	Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	14 (77,8%)	3 (30%)
	Обменные нарушения	6 (33,3%)	
ЭХОКГ	Дилатация правого желудочка	5 (27,8%)	
	Открытое овальное окно	1 (1,8%)	
	Снижение сократительной способности левого желудочка	5 (27,8%)	1 (10%)

** — достоверность различий между группами (p <0,05).*

Таблица 3

Частота представленности различных типов гемодинамики у новорожденных обследованных групп

Группы / Тип гемодинамики	Гипокинетический	Нормокинетический	Гиперкинетический
1. ЗВУР (n=18)	50%	40%	10%
2. Хроническая гипоксия (n=10)	50%	16,6%	33,3%
3. Здоровые (n=48)	12,5 %	68,75 %	18,75 %
$P_{2\text{-}3}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05
$P_{1\text{-}3}$	= 0,05	= 0,032	> 0,05
$P_{1\text{-}2}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05

ISSN 1684-0461

Таблица 4

Показатели гемодинамики у детей различных групп (гипокинетический тип)

Показатели / Группы	Vд	Vс	УО	МОК	ФИ	СИ	ФУ	УПС	Р
1. ЗВУР (n=9)	7,6±0,3	3,2±0,36	4,0±0,2	489,1±25,8	55,9±2,3	3,2±0,1	26,7±1,4	20,3±1,05	122,0±2,6
2. Хроническая гипоксия(n=5)	8,6±0,3	3,9±0,3	4,7±0,1	532,0±19,3	58,4±2,9	3,1±0,2	26,3±1,3	20,3±1,1	113,2±3,2
3. Контрольная (n=6)	10,2±0,3	5,4±0,6	6,0±0,2	742,8±21,7	60,4±3,2	3,5±0,1	35,5±2,5	15,5±1,0	123,8±3,1
P_{1-3} P_{2-3} P_{1-2}	<0,001 <0,01 <0,05	<0,01 >0,05 >0,05	<0,001 <0,001 <0,01	<0,001 <0,001 >0,05	>0,05 >0,05 >0,05	>0,05 >0,05 >0,05	<0,01 <0,05 >0,05	<0,01 <0,05 >0,05	>0,05 <0,05 >0,05

Примечание: Уд — конечно-диастолический объем левого желудочка (ЛЖ) (мл); Ус — конечно-систолический объем ЛЖ (мп); УО — ударный объем; МОК — минутный объем крови (мп); ФИ — фракция изгнания (%); СИ — сердечный индекс (л/м2мин), ФУ — фракция укорочения (%); УПС — удельное периферическое сопротивление (усл. ед); Р — частота сердечных сокращений (уд./мин).

ражены патологические изменения последа (r = =0,5 (p<0,05)).

В качестве примера приводим данные истории развития доношенного ребенка с симметричной формой ЗВУР. Мальчик Е-в. родился от IV беременности, I родов с массой тела 2170 г, ростом 46 см. Оценка по шкале Апгар 8 баллов. Беременность у матери протекала с угрозой прерывания на 14, 26, 34, 36 неделе беременности. На 26 неделе отмечалось обострение герпетической инфекции, после чего по данным УЗИ была диагностирована гипотрофия плода. С 34 недель отмечался гестоз (повышение артериального давления, отеки, протеинурия).

Результаты исследования последа показали значительные циркуляторные нарушения, воспалительные изменения (децидуит, мононуклеарный васкулит), признаки хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности.

Ребенок родился в удовлетворительном состоянии, однако уже с первых часов появились симптомы возбуждения ЦНС, а в дальнейшем синдром угнетением функции ЦНС. Имелась задержка формирования познотонических и рефлекторных реакций на 2 недели. По данным НСГ длительно (до 7 дня жизни) сохранялся отек перивентрикулярной области мозга.

Наряду с этим у ребенка уже с первых дней жизни отмечались нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (приглушенность сердечных тонов, периоральный цианоз, «мраморный рисунок» кожных покровов). Дважды на 4 и 5 день жизни наблюдались кратковременные приступы общего цианоза без апноэ и брадикардии. По данным ЭКГ имелись метаболические нарушения в миокарде. ЭхоКГ исследование показало гипокинетический тип гемодинамики, снижение ударного объема, повышение удельного периферического сопротивления, за счет чего сохранялись нормальные показатели артериального давления. Определялось значительное снижение сократительной способности миокарда левого желудочка. Лабораторные исследования выявили в крови ДНК цитомегаловируса. Выставлен диагноз внутриутробной инфекции, которая явилась причиной задержки внутриутробного развития.

Исследование активности сердечного изофермента креатинкиназы выявило его повышение более, чем в два раза — 167,4 Ед/л (норма 77,5 ± ±15,2 Ед/л), что можно считать маркером поражения сердечной мышцы вследствие инфекции и длительной гипоксии.

Следовательно, клинические симптомы и данные лабораторных исследований свидетельствовали о нарушении состояния сердечно-сосудистой системы и самой сердечной мышцы, что потребовало проведения терапии, направленной на улучшение микроциркуляции, нормализации состояния клеточных мембран и антиоксидантной активности крови у данного ребенка.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что у детей, развивавшихся в условиях хронической гипоксии и имевших ЗВУР, наблюдаются патологические изменения функции сердечно-сосудистой системы, обусловленные глубокими нарушениями на клеточном уровне.

В литературе имеются указания на повышение активности СК-МВ у детей, перенесших острую гипоксию [8, 9, 13]. Можно полагать, что в генезе этих нарушений существенная роль принадлежит повышению продукции окиси азота, которая, как мы ранее показали, длительно со-

храняется у детей, перенесших хроническую гипоксию и при наличии внутриутробной инфекции [1]. Это приводит к нарушению тканевого дыхания, энергетического обмена клеток, усилению окисления белков и запуску процессов генетически детерминированной гибели клеток — апоптозу и как следствие повышение активности СК-МВ [12]. Кроме того, имеются данные, указывающие на транзиторную дисфункцию миокарда у детей с ЗВУР [5, 10].

Таким образом, результаты наших исследования указывают на необходимость углубленного обследования состояния сердечно-сосудистой системы у детей с задержкой внутриутробного развития в целях раннего выявления патологии и своевременной ее коррекции.

Литература

1. *Андреева А.А.* Продукция окиси азота и состояние центральной гемодинамики у новорожденных детей, здоровых и перенесших гипоксию: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 1999. – 19 с.
2. *Бекалова В.А., Князева Ю.А., Сенькевич О.А. и др.* Гормональная регуляция гликемии и метаболической адаптации новорожденных с внутриутробной гипотрофией // Педиатрия. – 1995. – № 5. – С. 16–21.
3. *Карпищенко А.И., Бутко А.Л., Принцев Н.Д.* Инфаркт миокарда // Медицинская лабораторная диагностика / Под ред. Карпищенко А.И. – СПб., 1997. – С. 21–29.
4. *Коровин Б.Ф.* Ферменты в диагностике инфаркта миокарда. – М., 1965. – С. 112.
5. *Медведев М.В., Стрижаков Н.А., Агеева М.И.* Допплерэхокардиографическое изучение внутрисердечной гемодинамики при внутриутробной задержки развития плода // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 8. – С. 22–27.
6. *Меерсон Ф.В.* Адаптация, дезадаптации и недостаточности. – М.: Медицина, 1977. – С. 344.
7. *Меерсон Ф.В.* Механизмы формирования основ адаптации на примере гипертрофии сердца. Актуальные проблемы физиологии и патологии кровообращения. – М., 1976. – С. 27–44.
8. *Прахов А.В., Гапоненко А.В., Игнашина Е.Г.* Болезни сердца плода и новорожденного ребенка. – Н. Новгород, 2001. – С. 126–127.
9. *Симонова А.В., Котлукова Н.П., Ерофеева М.Е. и др.* Постгипоксический синдром дезадптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста // Педиатрия. – 2001. – № 3. – С. 17–21.
10. *Степаненко С.М., Джадарова Т.Д. Неудахин В.Е. и др.* Эхокардиографические характеристики сердечной деятельности при гипотрофии у детей грудного возраста // Вопросы охраны материнства и детства. – 1990. – № 10. – Р. 40–44.
11. *Яковлев Г.М., КарповВ.А., Дьяконов М.М. и др.* Типы кровообращения здорового человека // Физиология человека. – 1991. – № 4. – С. 88–104.
12. *Berger R., Garnier Y.* Pathophysiology of perinatal brain damage // Brain Res. – 1999. – Vol. 30, N 2. – P. 107–134.
13. *Carson A., Bricher I.T., Me Namara D.G.* The science and practice of pediatric cardiology // Neonatology. Philadelphia, London. – 1993. – N 3. – P. 2477–2489.
14. *Wu A.* Cardiac markes. New Jersey. – 1998. – P. 225.
15. *Wu A. H.B. et al.* Evaluation and comparison of immunoinhibition and immunoprecipi-tation methods for differentiating MB and BB macroforms of creatin kinas isoenzymes in patients and healthy individuals // Clin. Chem. – 1982. – N 29. – P. 2017–2023.

PECULIARITIES OF HEMODYNAMICS AND ACTIVITY OF MYOCARDIAL ISOENZYME OF CREATINE KINASE IN NEONATES WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

Andreeva A.A., Tumasova Zh.N., Dodkhoev D.S.

■ **Summary:** It was investigated the hemodynamic condition and activity of myocardial band of creatine kinase (CK-MB) in neonates with intrauterine growth retardation (IUGR). It was determined that neonates with grave condition of IUGR had echocardiography characters of heart failure and it was associated with high activity of CK-MB. It was identified the neces-sity of meticulous examination of cardiovascular system of the same neonates for the early detection pathology and early treatment.

■ **Key words:** neonate or newborn, intrauterine growth retardation (IUGR), myocar-dial band of creatine kinase (CK-MB), cardiovascular system.