

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК 612.171.7:616-053.1

Раннее выявление критических врожденных пороков сердца у новорожденных с помощью NT-proBNP

В.Т. САИДОВА, Д.Р. САБИРОВА, Е.М. НЕМИРОВСКАЯ, Л.М. МИРОЛЮБОВ

Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

Казанская государственная медицинская академия

Казанский государственный медицинский университет

Саидова Венера Тальгатовнасоискатель кафедры госпитальной педиатрии с курсом постдипломного образования и поликлинической педиатрии
420138, г. Казань, ул. Оренбургский Тракт, д. 140, тел. 8-919-685-66-84, e-mail: saidovavenera@gmail.com

Критические пороки сердца периода новорожденности — врожденные пороки сердца (ВПС), при которых оказание кардиохирургической помощи показано в первые дни, а подчас в первые часы жизни ребенка. В статье представлены данные обследования 33 новорожденных с критическими ВПС, оценена возможность использования N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в неонатальном скрининге для диагностики критических ВПС в первые дни жизни.

Ключевые слова: новорожденные, NT-proBNP, врожденные пороки сердца.

Early diagnosis of critical congenital heart diseases in newborns with the use of NT-proBNP

V.T. SAIDOVA, D.R. SABIROVA, E.M. NEMIROVSKAYA, L.M. MIROLYUBOV

Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

Kazan State Medical Academy

Kazan State Medical University

Critical heart diseases in newborns are the congenital heart diseases whereby delivery of cardiac and surgery care is prescribed to be executed in the first days and sometimes in the first hours of life of a baby. The paper presents the diagnostic findings of 33 newborns with critical congenital heart diseases; is evaluated the feasibility of using N-terminal predecessor of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in neonatal screening for the diagnosis of critical cases of congenital heart diseases in the first days of life.

Key words: newborn, NT-pro-BNP, congenital heart defects.

Неонатальный скрининг — один из эффективных способов выявления наиболее распространенных врожденных и наследственных заболеваний у новорожденных детей, позволяющий обеспечить раннее выявление заболеваний и их своевременное лечение, остановить развитие тяжелых проявлений заболеваний, ведущих к инвалидизации. При выборе заболеваний для неонатального скрининга в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения учитываются такие факторы, как тяжесть заболеваний, частота их распространения, а также простота и достоверность применяемых методов диагностики, наличие доступных и эффективных средств лечения.

В рамках реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» (Приказ Минздравсоцразвития России от 22.03.2006 г. № 185 «О массовом обследова-

нии новорожденных детей на наследственные заболевания») с 2006 года в неонатальный скрининг начато внедрение диагностики таких заболеваний, как адреногенитальный синдром, галактоземия, муковисцидоз, фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз [1]. Распространенность этих заболеваний в популяции колеблется от 1:3800 до 1:15000 новорожденных [2].

По социально-медицинской значимости патология сердечно-сосудистой системы занимает второе место среди врожденных пороков развития, по ургентности стоит на первом месте. С учетом внутриутробных смертей и ранних выкидышей удельный вес ВПС среди пороков развития достигает 39,5%. На фоне аритмий и сложных ВПС у плода увеличивается число экстренных родоразрешений путем операции кесарева сечения и серьезных осложнений у матери и ребенка.

Основное количество пациентов погибает из-за быстрого развития критического состояния, которое характеризуется острым дефицитом сердечного выброса, быстрым прогрессированием сердечной недостаточности, кислородным голоданием тканей с развитием декомпенсированного метаболического ацидоза и нарушением функций жизненно важных органов.

В периоде новорожденности существует определенный круг пороков, которые потенциально могут угрожать жизни ребенка. Это так называемые критические пороки, при которых оказание кардиохирургической помощи показано в первые дни, а подчас в первые часы жизни ребенка [3].

Наиболее распространенные критические ВПС у новорожденных:

- транспозиция магистральных артерий;
- критическая коарктация аорты, гипоплазия и перерыв дуги аорты;
- резко выраженный аортальный стеноз;
- тотальный аномальный дренаж легочных вен;
- синдром гипоплазии левых отделов сердца;
- атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой;
- критический стеноз легочной артерии.

К сожалению, своевременная диагностика критических ВПС нередко опаздывает, становясь причиной тяжелых осложнений и летального исхода. В некоторых случаях дети с недиагностированными критическими ВПС не только не переводятся в специализированный стационар, но и выписываются домой.

Правильная тактика ведения беременных с кардиальной патологией у плода, включающая своевременную и точную диагностику, тщательное динамическое наблюдение с оценкой анатомических, функциональных и гемодинамических параметров, адекватную медикаментозную терапию, помогает снизить летальность, частоту развития осложнений и улучшить результаты хирургической коррекции ВПС [4].

Диапазон выявляемости ВПС у плода широк и колеблется от 4,5 до 96%, средний показатель — 15-22%. Такой разброс связан как со сложностью и вариабельностью ВПС, так и с различием технологических возможностей и методологического подхода к исследованию. При проведении рутинной ЭхоКГ плода возможно выявить лишь до 35% критических ВПС [5]. В этих условиях имеет значение определение универсальных диагностических маркеров для выявления критического ВПС в первые дни после рождения.

Одним из лабораторных маркеров сердечной недостаточности является N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [6]. В настоящее время установлено, что в норме максимальная его концентрация отмечается сразу после рождения, составляя в среднем 3183 пг/мл, что отражает физиологический переход от фетального типа кровообращения к взрослому, сопровождается увеличением легочного кровотока и повышением периферического сосудистого сопротивления. С 3-4-го дня жизни содержание NT-proBNP начинает снижаться, к концу второй недели жизни достигая в среднем 2210 пг/мл. Затем снижение концентрации NT-proBNP в плазме крови происходит постепенно, составляя к году 141 пг/мл, к 2 годам 126 пг/мл, к 6 годам — 70 пг/мл, к 14 годам — 52 пг/мл [7].

В настоящее время наиболее точным и доступным к использованию в условиях многопрофильной детской больницы является определение NT-proBNP методом электрохемилюминесценции тест-системой Elecsys® proBNP на приборах линии Elecsys (Roche Diagnostic GmbH, Манхайм, Германия). Elecsys® proBNP содержит поликлональные антитела, которые распознают эпито-

пы, расположенные в N-концевой части (1-76) proBNP. На анализ не влияют такие состояния, как гемолиз, желтуха, липемия. NT-proBNP может определяться как в сыворотке, так и в гепаринизированной плазме. Для выполнения анализа новорожденному ребенку достаточно 0,5 мл сыворотки.

Цель исследования — оценить возможность использования NT-proBNP в неонатальном скрининге на критические врожденные пороки сердца периода новорожденности.

Материалы и методы исследования

На базе отделения кардиохирургии и кардиореанимации ДРКБ МЗ РТ обследовано 33 ребенка с наиболее распространенными критическими ВПС периода новорожденности. Всем пациентам проводилось ЭХО-КС для верификации диагноза, взят анализ крови на NT-proBNP до хирургической коррекции ВПС, также исследовалось наличие пренатальной диагностики. Группа контроля — 11 условно здоровых новорожденных без патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием непараметрических критериев (критерий Манна – Уитни, хи-квадрат). Для оценки диагностической значимости тестов проводился Receiver Operating Characteristic (ROC) — анализ с построением ROC-кривой и расчетом площади под кривой (AUC). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

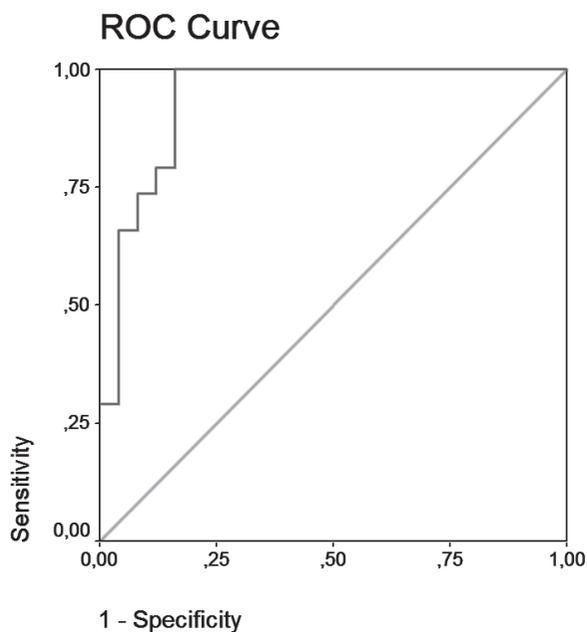
Средний возраст новорожденных с критическими ВПС составил 9,8 дней (3-28 дней). Распределение по диагнозам было следующим: транспозиция магистральных артерий (ТМС) — 11 детей, ТМС с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) — 3 детей, коарктация аорты — 3 детей, гипоплазия дуги аорты — 3 детей, ТМС с гипоплазией дуги аорты — 1 ребенок, гипоплазия дуги аорты с ДМЖП — 4 детей, синдром гипоплазии левых отделов сердца — 3 детей, тотальный аномальный дренаж легочных вен — 3 детей, ДМЖП со стенозом аорты — 1 человек, атрезия легочной артерии — 1 человек.

В группе контроля средний возраст детей — 12,3 дня (4-15 дней). Диагнозы детей в контрольной группе: перинатальное поражение центральной нервной системы, неонатальная желтуха, недоношенность — 34-35 недель.

Уровень NT-proBNP в группе новорожденных с критическими ВПС в среднем составил 27052 пг/мл (5695-78616 пг/мл), что значительно выше по сравнению с новорожденными из группы контроля (в среднем 1577 пг/мл; 427-2478 пг/мл) ($p < 0,001$). При использовании ROC-анализа AUC (площадь под кривой) составила 1,0, что означает 100%-ную точность данного теста для диагностики критического ВПС для данной выборки больных.

Расчетный оптимальный уровень отсечения (cut-off) NT-proBNP для дифференциации пациентов с критическими ВПС от здоровых новорожденных составил 4068 пг/мл.

Пренатально диагноз критического ВПС был выставлен 10 новорожденным, что обусловило более ранний перевод в кардиохирургическое отделение в относительно компенсированном состоянии. Средний возраст детей этой группы при поступлении составил в среднем 2,5 дня (1-5 дней). У пациентов без пренатальной диагностики отмечалось запоздалое поступление в стационар, в декомпенсированном состоянии с признаками застойной сердечной недостаточности и кардиогенного шока. Средний возраст при переводе — 12,4 дня (2-28 дней). При анализе уровня NT-proBNP у этих групп паци-



ентов не было статистически значимых различий между сравниваемыми группами ($p=0,714$). Таким образом, содержание NT-proBNP у детей с критическими ВПС периода новорожденности значительно повышено уже в первые дни жизни.

Выявлено также, что самый высокий уровень NT-proBNP определяется у пациентов с обструктивными поражениями дуги аорты (коарктация аорты, гипоплазия дуги аорты), т.е. с теми пороками сердца, при которых пренатальная и постнатальная диагностика представляет наибольшие сложности [8]. У этой группы пациентов он составляет в среднем 46595 пг/мл, статистически значимо отличаясь от пациентов с критическим ВПС без признаков поражения дуги аорты (средний уровень NT-proBNP — 24796 пг/мл) ($p=0,01$).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что уровень NT-proBNP в сыворотке крови позволяет с высокой вероятностью выявить критический врожденный порок сердца уже в первые дни жизни. Так, уровень его в сыворотке крови более 5000 пг/мл, диктует необходимость проведения углубленного исследования сердечно-сосудистой системы.

Исследования, посвященные диагностике критических ВПС у новорожденных, показали, что изучение анамнеза, клинических проявлений достоверно повышает выявляемость критических ВПС. Однако учитывая изменяющуюся симптоматику в течение нескольких дней жизни, не исключается вероятность несвоевременной диагностики [9, 10].

Попытки использования пульсоксиметрии на 4 конечностях как метод выявления критических ВПС у новорожденных показали их значимость для выявления цианотических пороков сердца, но невысокую достоверность и специфичность у новорожденных с критическими нецианотическими пороками сердца [11, 12].

ЭХО-КС, являющаяся «золотым стандартом» в верификации диагноза критического ВПС, не всегда возможна в роддоме из-за отсутствия специалиста по детской эхокардиоскопии.

Таким образом, определение NT-proBNP в сыворотке является быстрым, точным и достоверным инструментом для раннего выявления критического ВПС у новорожденных.

Для иллюстрации использования NT-pro-BNP для диагностики критического ВПС приводим клинический пример.

Пациент Г., рожден 18.03.13, по Апгар 9/9 баллов, выписан домой из роддома на 4-е сутки в удовлетворительном состоянии. На 7-й день жизни с жалобами на отказ от еды, беспокойство, затрудненное дыхание доставлен бригадой скорой медицинской помощи в отделение патологии новорожденных с предварительным диагнозом: Инвагинация кишечника? Менингоэнцефалит? Сепсис? Диагноз при поступлении: Церебральная ишемия 2–3-й степ. Внутрочерепное кровоизлияние? Кома 3. Септический шок? Пневмония? Кровоизлияние в надпочечник? Через 1,5 часа после поступления в терминальном состоянии, с явлениями полиорганной недостаточности, грубыми метаболическими и водно-электролитными нарушениями переведен в отделение реанимации новорожденных. Уровень NT-proBNP в сыворотке крови составил более 35000 пг/мл. При проведении эхокардиоскопии заподозрена коарктация аорты. Начата терапия PGE1. Для уточнения диагноза проведена РКТ органов грудной клетки — выявлена критическая коарктация аорты, гипоплазия дуги аорты. На 9-й день жизни проведена операция «пластика дуги аорты с резекцией коарктации аорты».

Выводы

1. У новорожденных с критическими ВПС N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида значительно повышен по сравнению со здоровыми новорожденными.

2. N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида может использоваться в неонатальном скрининге для диагностики критических ВПС в первые дни жизни.

3. Критические врожденные пороки сердца с обструктивными поражениями дуги аорты характеризуются более высоким уровнем NT-proBNP по сравнению с пороками без признаков поражения дуги аорты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 1.06.2010 г. N 409н г. Москва «Об утверждении Порядка оказания неонатологической медицинской помощи» // Российская газета. — 2010. — № 5259.
2. Гинтер Е.К. Медицинская генетика: учебник. — М., 2003. — 448 с.
3. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца. Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. — М., 2005. — 384 с.
4. Беспалова Е. Диагноз до рождения / Е. Беспалова // Мед. газета. — 2009. — № 86.
5. Сухарева Г.Э. Пренатальная диагностика и постнатальные исходы врожденной патологии сердечно-сосудистой системы у детей // Материалы конференции «Новые технологии в педиатрической науке, практике и образовании» 8-9 апреля 2010 г. — Одесса, 2010. — С. 44.
6. Januzzi J.L. Natriuretic peptide testing: A window into the diagnosis and prognosis of heart failure // Cleveland. Clin J Med. — 2006. — № 73. — P. 149-157.
7. Nir A., Lindinger A., Rauh M. et al. NT-proB-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies // В Pediatr Cardiol. — 2009. — № 30. — P. 3-8.
8. Затилян Е.П. Реальные возможности эхокардиографической диагностики коарктации аорты у плода // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 8. — С. 51-55.
9. Миролубов Л.М. Врожденные пороки сердца у новорожденных и детей первого года жизни / Л.М. Миролубов. — Казань: Медицина, 2008. — 152 с.
10. «Неонатальный скрининг с целью раннего выявления критических врожденных пороков сердца». Методические рекомендации № 12 / под ред. М.А. Школьниковой. — М., 2012.
11. Sendelbach D.M., Jackson G.L., Lai S.S. et al. Pulse oximetry screening at 4 hours of age to detect critical congenital heart defects // Pediatrics. — 2008. — Vol. 122, № 4.
12. Reich J.D., Miller S., Brogdon B. et al. The use of pulse oximetry to detect congenital heart disease // J Pediatr. — 2003. — Vol. 142, № 3. — P. 268-272.