

О.П. Ковтун, Н.Е. Громада, А.В. Карпова, Т.В. Бушуева

**ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ
С ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА,
ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЕ
ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава

Резюме

Установлена взаимосвязь между активностью провоспалительных интерлейкинов ФНО- α и ИЛ-6 и развитием постгипоксической ишемии миокарда у новорожденных, перенесших ишемически-гипоксическое перинатальное поражение ЦНС. Гиперэкспрессия ФНО- α и ИЛ-6 вызывает нарушение регуляции клеточного метаболизма и участвует в процессах дезадаптации сердечной мышцы у детей с данной патологией.

Ключевые слова: перинатальное ишемически-гипоксическое поражение ЦНС, новорожденные, интерлейкины ФНО- α , ИЛ-6, транзиторная ишемия миокарда.

Согласно литературным данным, у детей, перенесших перинатальную гипоксию, частота транзиторной ишемии миокарда составляет 15-40%. Указанные нарушения сопровождаются дистрофическими изменениями в сократительном миокарде и проводящей системе сердца [2.4.5.8]. Перинатальная гипоксия и родовой стресс приводят к «сбою» генетической программы развития сердца в виде задержки созревания ферментативных систем, нарушению энергетического обмена кардиомиоцитов [7,8]. Гиперэкспрессия ФНО- α и ИЛ-6 вызывает нарушение регуляции клеточного метаболизма с усилением процессов фосфорилирования мембранных белков и изменением внутриклеточного кальциевого энергообмена. Это может быть причиной изменения электрогенеза и нарушения реполяризации миокарда [1.6].

Цель исследования: определить активность провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 и их влияние на развитие постгипоксической ишемии миокарда у новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

Пациенты и методы

Обследовано 58 доношенных новорожденных детей (группа 1), перенесших перинатальную гипоксию с наличием признаков гипоксической ишемии миокарда, 55 доношенных новорожденных (группа 2) без признаков гипоксической ишемии миокарда. В группу контроля вошли 50 здоровых доношенных детей.

Критериями исключения из исследования были: наличие ВПР (множественных) и ВПР головного мозга; травматическое повреждение ЦНС; врожденная эндокринная патология; дети из двоен; недоношенные дети; новорожденные с ВУИ и гнойно-септическими заболеваниями; дети, которым проводили переливание компонентов крови до забора крови на иммунологическое исследование.

Группы сравнения были сопоставимы по гестационному возрасту, полу, антропометрическим и клиничко-анамнестическим данным. Исследование проводилось в динамике в течение 1 года. Новорожденные дети находились в отделении патологии № 1 ГДБ № 5.

Использовали следующие методы исследования: клинико-anamnestический, объективное исследование, нейросонографию ("Aloka 3500 plus"), электрокардиографию по стандартной методике с учетом регистрации ЭКГ у новорожденных. Допплерэхокардиография осуществлялась при помощи ультразвукового сканера Aloka SSD – 500. Определение концентрации интерлейкинов в сыворотке крови выполнено на тест-системах ELISA-TNF α , ELISA-6, производства ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург, методом твердофазного ИФА.

Статистическая обработка результатов исследования производилась при помощи программы Microsoft Excel 2000 с использованием парного критерия Стьюдента, непараметрического критерия Манна-Уитни и метода Фишера.

Результаты и обсуждение

Средний возраст матерей обследованных детей составил $32 \pm 3,8$ года. У большинства матерей обеих групп (1 и 2) беременность протекала на фоне экстрагенитальной патологии, которая способствовала развитию хронической гипоксии плода. Наиболее часто у матерей отмечалась анемия (38,2%), гестозы (42,4%), артериальная гипертензия (28,5%).

У новорожденных обеих групп (1 и 2) были выявлены клинические признаки гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Синдромы умеренной церебральной ишемии были представлены преимущественно синдромом нервно-рефлекторной возбудимости у 12,5% обследованных детей. Церебральная гипоксия тяжелой степени сопровождалась клиническими проявлениями в виде синдрома угнетения ЦНС, адинамии (63,6%), вегетовисцеральных нарушений (34,3%), судорожного синдрома (2,1%). По результатам нейросонографии церебральная ишемия II – III ст. определялась у 52,5% новорожденных. Респираторный дистресс-синдром наблюдался у 61,5% детей. В состоянии интранатальной асфиксии родилось 69,8% детей.

У новорожденных детей гипоксическая ишемия миокарда проявлялась нарушением процессов реполяризации в миокарде по данным ЭКГ и гемодинамическими нарушениями. Среди клинических признаков наиболее часто встречались бледность и «мраморность» кожных покровов в сочетании с носогубным цианозом, приглушенностью сердечных тонов, наличие систолического шума во втором и третьем межреберье вдоль левого края грудины, гепатомегалией, пастозностью тканей. Определялась тахи- или брадиаритмия.

К электрокардиографическим критериям транзиторной ишемии миокарда относили деформацию комплекса QRS, расширение, зазубренность его зубцов, инверсию зубца Т с депрессией и элевацией сегмента ST. Нарушение реполяризации характеризовалось полиморфизмом. Нарушение проводимости в виде замедления проведения по волокнам Пуркинье или неполная блокада пучка Гиса наблюдались у 12,9% детей. Определялись гемодинамические нарушения с повышением среднего гемодинамического давления в легочной артерии и диастолической дисфункцией левого желудочка.

Транзиторная ишемия миокарда у новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (группа 1) сопровождалась достоверным повышением концентрации ФНО- α ($170,5 \pm 9,2$ пг/мл) и ИЛ-6 ($38,4 \pm 2,2$ пг/мл) на 5-7-й день жизни по сравнению с группой 2 и группой контроля ($p < 0,001$). Эти данные согласуются с предположениями исследователей о том, что высокие концентрации ФНО- α и повышение ИЛ-6, на фоне гипоксии, запускают каскад передачи гормонального импульса с дальнейшим

фосфорилированием мембранных белков, нарушением внутриклеточного кальциевого баланса [1,3,6]. Активированное фосфорилирование Ca^{2+} - Mg^{+} АТФ-азы и инозитолтетрафосфата индуцирует вход кальция в клетку. Это ведет к изменению ионного баланса, нарушению пассивного и активного транспорта катиона, нарушению электрогенеза и реполяризации миокарда. Экспрессия ФНО- α и ИЛ-6 повышает деградацию внеклеточных белков в связи с активацией металлопротеиназ, индуцирует разрушение фибриллярного коллагенового матрикса. Кардиотоксическое действие ФНО- α связано с его способностью снижать синтез и усиливать катаболизм белка [1,3,6,7]. Не исключено, что наряду с системным (эндокриноподобным) действием провоспалительных цитокинов, не менее важное значение имеют их локальные эффекты, обусловленные синтезом ФНО- α и ИЛ-6 непосредственно в сердечной мышце. Одним из факторов усиления локального синтеза указанных цитокинов может быть гипоксическое поражение миокарда. Высокие концентрации ИЛ-6 увеличивают синтез кардиоспецифических клеточных белков, индуцируют поступление кальция в клетку, что ведет к росту количества Ca^{2+} - тропониновых комплексов [1,3,7,8].

Снижение ИЛ-6 в крови ($10,1 \pm 1,2$ пг/мл) у новорожденных в группе 2 с церебральной гипоксией без клинико-инструментальных признаков ишемии миокарда по сравнению с группой 1 и контроля ($p < 0,001$) можно рассматривать как компенсаторный фактор, направленный на обеспечение адаптации сердца к ишемии.

В течение первого полугодия жизни наблюдалось снижение ФНО- α и ИЛ-6 у детей группы 1 с ишемией миокарда на фоне церебральной гипоксии, что ассоциировалось с регрессом клинических проявлений данной патологии и неврологической симптоматики.

В возрасте 1 года у детей 1 и 2 групп показатели ФНО- α и ИЛ-6 имели нормативные значения ($14,2 \pm 1,8$; $32,9 \pm 1,2$ пг/мл) и ($12,8 \pm 1,1$; $33,1 \pm 1,4$ пг/мл) соответственно.

Выводы

1. Транзиторная ишемия миокарда у новорожденных с церебральной перинатальной гипоксией характеризуется электрокардиографическими изменениями и расстройством центральной гемодинамики.

2. Гиперэкспрессия ФНО- α и ИЛ-6 вызывает нарушение регуляции клеточного метаболизма, что является причиной изменения электрогенеза и нарушения реполяризации миокарда у детей с транзиторной ишемией миокарда на фоне перинатального гипоксического поражения ЦНС.

3. Можно предположить наличие параллельных механизмов изменения уровня ИЛ-6, обусловленных предотвращением выхода цитокина за пределы места его выработки и быстрым удалением его из организма.

Список использованной литературы

1. Иммунологические медиаторы повреждения миокарда у детей с хронической сердечной недостаточностью / Ю.В.Шматкова, Т.В.Бершова, Е.Н.Басаргина [и др.] // Педиатрия .- 2008 .- Т.87, №2 .- С.6-10.
2. Котлукова Н.П. Дифференциальная диагностика поражения миокарда у детей первого года жизни / Н.П.Котлукова // В кн.: Физиология и патология сердечно-сосудистой

- системы у детей первого года жизни. Под ред. М.А.Школьниковой, Л.А.Кравцовой .- М.: Медпрактика-М, 2002 .- С.113-116.
3. Особенности энергетического обмена клетки и цитокинового статуса у детей с хронической сердечной недостаточностью / Ю.В.Шматкова, Т.В.Бершова, Е.Н.Басаргина [и др.] // Педиатрия .- 2006 .- №2 .- С.17-21.
 4. Постгипоксическая дезадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей / Л.В.Симонова, Н.П.Котлукова, Н.В.Гайдукова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2001 .- Т.46, №2 .- С.8-12.
 5. Прахов А.В. Неонатальная кардиология / А.В.Прахов .- Н. Новгород: Издательство Нижегородской госмедакадемии, 2008 .- 388с.
 6. Роль фактора некроза опухоли α и интерлейкина β в патогенезе недостаточности кровообращения у детей с кардиомиопатиями / Т.В.Бершова, М.И.Баканов, И.В.Чибисов [и др.] // Педиатрия .- 2005 .- №2 .- С.8-12.
 7. Роль функциональных методов исследования и определения кардиоспецифического тропонина Т сыворотки крови в диагностике гипоксической ишемии миокарда у новорожденных / С.Ф.Гнусаев, А.Н.Шибяев, О.Б.Федерякина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии .- 2005 .- Т.50, №1 .- С.28-33.
 8. Шарыкин А.С. Перинатальная кардиология. / А.С.Шарыкин .- М.: «Волшебный фонарь», 2007 .- 264с.

М.Ю. Шишмакова, С.Ю. Захарова, А.М. Чердниченко

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ЕГО ИСХОДАМИ. ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава
Городской детский кардиоревматологический центр МУ ДГБ № 11

Резюме. Приведены данные по наблюдению за 104 детьми с первых месяцев жизни до трех лет с церебральной ишемией, травматическими поражениями шейного отдела позвоночника, церебральными кровоизлияниями с исходом в выздоровление, резидуальную цереброорганическую недостаточность, гипердинамическое расстройство детства. У всех детей изучены показатели артериального давления, данные электрокардиографии, эхокардиографии. Показано, что у детей, перенесших церебральные кровоизлияния, имело место повышение и систолического, и диастолического давления. На ЭКГ были зарегистрированы нарушения сердечного ритма и проводимости (синусовая тахикардия, брадиаритмия, суправентрикулярная экстрасистолия, эпизоды синоатриальной блокады II ст., суправентрикулярная миграция водителя ритма и предсердный ритм, атриовентрикулярная блокада I ст.), а также нарушения процессов реполяризации миокарда, удлинение интервала QT. Данные ЭХО-КГ указывали на наличие у большинства больных