

Кардиомаркер тропонин I в ранней диагностике и определении тяжести постгипоксических повреждений миокарда у маловесных новорожденных детей

В. И. Шилко, Н. В. Гальшева, Е. В. Николина
ГОУ ВПО УГМА Росздрава, кафедра детских болезней лечебного факультета

Резюме

В статье представлены результаты количественного определения уровня кардиомаркера тропонина I в венозной крови, с ранжированием концентраций и последующим сопоставлением с особенностями анамнеза, ранней неонатальной адаптации, показателями ЭКГ и НСГ.

В группу риска по тяжелому гипоксически-ишемическому повреждению миокарда, сопровождающемуся максимально высоким уровнем тропонина I, входят маловесные новорожденные с клиническими признаками задержки внутриутробного развития, тяжелым ППНС, кардиореспираторным, а также судорожным и геморрагическим синдромами. По данным НСГ для детей с уровнем тропонина I более 0,5 нг/мл характерны глубокая незрелость мозговых структур, наружная и внутренняя гидроцефалия, атрофические изменения. При проведении электрокардиографического исследования особого внимания в плане риска тяжелых постгипоксических повреждений миокарда заслуживают маловесные дети с уровнем тропонина I в венозной крови выше 0,5 нг/мл смещением сегмента ST более чем на 1,5 мм в прекардиальных отведениях.

Таким образом, в комплекс диагностики тяжелых гипоксически-ишемических повреждений и инфарктов миокарда у маловесных новорожденных детей необходимо включать исследование кардиомаркера тропонина I. При этом уровень Tn 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. Показатели кардиомаркера тропонина I выше 0,5 нг/мл сопровождают тяжелое органическое повреждение миокарда, что в совокупности с другими проявлениями полиорганной недостаточности может привести к летальному исходу.

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

Введение

Одним из осложнений перинатальной гипоксии у новорожденных детей является транзиторная ишемия миокарда. Частота гипоксического поражения сердечно-сосудистой системы у маловесных новорожденных по литературным данным 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 [3]. В результате уже в первые часы и дни жизни может развиться очаговая дистрофия миокарда с последующим исходом в некроз и очаговый кардиосклероз. Другим осложнением вегетатив-

ной дисфункции у новорожденных являются стойкие вегето-висцеральные нарушения, приводящие позднее к функциональной кардиопатии и, по некоторым данным, к формированию церебро-кардиального синдрома [5].

До настоящего времени вопросы ранней диагностики глубины и тяжести постгипоксического 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 маловесных детей кардиопатия протекает на фоне морфо-функциональной незрелости и полиорганной недостаточности, что крайне затрудняет проведение дифференциального диагноза между функциональными и структурными нарушениями в миокарде. В «золотой стандарт» диагностики инфаркта миокарда у взрослых пациентов входит опреде-

В. И. Шилко — профессор;
Н. В. Гальшева — аспирант кафедры детских болезней
лечебного факультета;
Е. В. Николина — доцент кафедры детских болезней
лечебного факультета.

ление уровня высокоспецифичных кардиомаккеров 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. Характер изменений тропонинового комплекса при кардиологической патологии у детей находится в стадии изучения. [7, 8]. Отечественные авторы [2; 4] в своих сообщениях приводят данные с использованием качественных методов, что, как известно, позволяет получить лишь ориентировочные данные. Следует отметить, что и референтный интервал ТnI у новорожденных пока не определен. В научной литературе [9] приводятся значения медианы равной 0,03 нг/мл в пуповинной крови. Представители кардиологических клиник со взрослым контингентом [6] также отмечают, что для оценки уровня ТnI (в отличие от ТnT) до настоящего времени отсутствуют стандартизация и единый подход к определению пограничного значения.

Целью нашей работы явилось определение референтного интервала Тn I, позволяющего в ранние сроки после рождения выявить тяжелые гипоксически-ишемические повреждения миокарда у новорожденных детей.

Материалы и методы

Нами проанализированы анамнестические и клинические данные 103 маловесных детей с сочетанной гипоксией. Из 103 детей исследуемых групп 71 родился недоношенным с массой 2176,5±53,3 граммов; 32 ребенка родились в сроке 38–40 недель, с массой 2595,7±35,1 граммов.

Группу сравнения составили 17 доношенных новорожденных детей с массой 3377,8±56,4 граммов, не имевшие клинических признаков гипоксии при рождении. В последующем у части детей из группы сравнения наблюдались симптомы повышенной нервно-рефлекторной возбудимости и УЗ-признаки ППЦНС легкой степени.

Критерием исключения из исследования явилось наличие у детей хромосомных заболеваний, врожденных пороков сердца, кардиомиопатий и врожденных нарушений ритма.

Всем 120 детям (исследуемые и группа сравнения), отобранном методом случайной выборки, в родильном доме в первые-четвертые сутки жизни определяли уровень кардиомаккера тропонина I, проводили электрокардиографию и ультразвунографию.

Последующее наблюдение и обследование проводилось на втором этапе выхаживания. Всем пациентам проводилась в динамике ультразвунография. У 20 из них повторно определялся уровень тропонина I. 28 детей обследованы эхокардиографически.

Уровень тропонина I определяли в венозной крови прямым иммунохимическим методом на анализаторе AXSYM system (Abbot Diagnostics).

Статистическая обработка результатов проводилась на ПЭВМ с помощью программного пакета статистической обработки данных «Microsoft Excel» и «Biostat». Оценивали статистические различия в зависимости от формы распределения с использованием параметрических и непараметрических критериев. Достоверность различий при нормальном распределении оценивалась с помощью критерия Стьюдента, при непараметрическом распределении — Манна-Уитни. Дискретные величины сравнивались с использованием критерия χ^2 с поправкой Йейтса. При статистической обработке полученных данных применялись методы распознавания образов. Необходимость использования дискриминантного анализа была обусловлена слабыми корреляционными связями уровня тропонина I с клинико-анамнестическими данными и диагностическими параметрами. Поэтому для достижения поставленной нами цели из компьютерной базы данных были выбраны наиболее информативные признаки и проанализирована их взаимосвязь с уровнем тропонина методами математического анализа. По результатам математического анализа вероятность правильного распределения для первой исследуемой группы с Тn в интервале 0–0,1 нгр/мл (чувствительность решающего правила «на низкий тропонин») составила 77%, для третьей исследуемой группы с Тn I выше 0,5 нгр/мл (чувствительность решающего правила «на высокий тропонин») — 76%, чувствительность на средний уровень тропонина в интервале 0,2–0,4 нгр/мл оказалась низкой — всего 31%. Соответственно правило прогноза достаточно уверенно работало для случаев высокого и низкого уровней тропонина I, в то время, как для среднего уровня имел место большой риск ошибки прогноза.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ данных анамнеза показал, что маловесные дети рождались от матерей с экстрагенитальной патологией (45%), предыдущие беременности заканчивались выкидышами и медицинскими абортми в (33%) случаях, течение настоящей беременности осложнялось гестозом (21,3%), хронической фетоплацентарной недостаточностью (49,5% случаев). Статистически значимого влияния вышеперечисленных особенностей анамнеза на показатели тропонина I в крови новорожденных детей не выявлено. В то же время 23,1% матерей, ро-

дивших маловесных детей с уровнем Тп выше 0,2 нгр/мл, не наблюдались в женской консультации и к моменту родов не были обследованы ($p < 0,05$). Женщины, родившие детей из данных групп, в большинстве своем не работали во время беременности и не наблюдались в женской консультации, поэтому трудно считать их социально адаптированными. Среди матерей, дети которых родились маловесными, но имели уровень тропонина I ниже 0,2 нгр/л, не обследованными к моменту родов оказались лишь 9,8%. Среди матерей доношенных детей, родившихся с нормальными показателями массы, не обследованных не было.

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

Из табл. 1 видно, что у маловесных доношенных и недоношенных детей параллельно увеличению уровня Тп в крови возрастала частота признаков ЗВУР, клинических проявлений ППНС средней и тяжелой степени, су-

дорожного и геморрагического синдрома, тяжелого кардиореспираторного дистресс-синдрома и, соответственно, необходимость в ИВЛ. У детей с уровнем тропонина в крови выше 0,5 нгр/мл различия были достоверны по отношению к детям с более низкими показателями. В то же время частота таких клинических признаков гипоксически-ишемического повреждения миокарда, как приглушение тонов, тахили или брадикардия, акроцианоз, диффузный цианоз, систолический шум и т.д. распределялась в анализируемых группах относительно равномерно.

Особого внимания заслуживают два случая смерти детей с уровнем тропонина I выше 0,5 нгр/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 мышцы сердца.

Для оценки выраженности гипоксически-ишемических нарушений детям в динамике проводилось ультразвуковое исследование головного мозга. Результаты нейросонографии представлены в табл. 2.

При проведении УЗ-сонографии было выявлено возрастание частоты перивентрикулярной ишемии — степени тяжести одномоментно с повышением уровня тропонина I в венозной крови. У каждого пятого ребенка в группе с максимально высокими уровнями Тп преобла-

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

Клинические проявления	Донош. с нормальной массой, n=17	Маловесные дети (доношенные и недоношенные), n=103		
	Тп I 0-0,1, нгр/мл	Тп I 0-0,1, нгр/мл, n=71	Тп I 0,2-0,4, нгр/мл, n=13	Тп I 0,5 и ↑, нгр/мл, n=19
Признаки ЗВУР	0	20 (28,1%)	4 (30,7%)	11 (57,8%)*
ППНС лег. ст.	13 (76,4%)	5 (7,0%)	0	1(5,2%)
ППНС ср. тяж.	2 (11,7%)	49 (69,0%)	4 (30,7%)	9 (47,3%)
ППНС тяж. ст.	0	16 (22,5%)	6 (46,1%)	9 (47,3%)
Судороги	0	2 (2,8%)	1 (7,6%)	4 (21,0%)*
Геморрагический с-м	0	1 (5,8%)	6 (8,4%)	5 (26,3%)*
Приглушение тонов	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%)
Респират. поддержка	0	10 (14,1%)	1 (7,6%)	6 (31,5%)*
Из них ИВЛ	0	5 (7,1%)	1 (7,6%)	2 (10,5%)
Летальность	0	0	0	2 (10,1%)

Примечание. * — $p < 0,05$ для детей с уровнем тропонина I выше 0,5 нгр/мл по отношению к детям с более низкими показателями.

Таблица 2. Результаты НСГ у маловесных детей и их взаимосвязь с уровнем тропонина I в венозной крови

Симптомы, синдромы	Уровень тропонина	Маловесные дети (доношенные и недоношенные), n=103			
	Донош. с нормальной массой, n=17	Tn I 0-0,1, нгр/мл, n=71	Tn I 0,2-0,4, нгр/мл, n=13	Tn I 0,5 и ↑, нгр/мл, n=19	
Глубокая незрел. ГМ	0	8 (11,2%)	0	4 (21,1%)	
ПВИ I-II ст.	0	29 (40,8%)	6 (46,1%)	4 (21,1%)	
ПВИ II-III ст.	0	41 (57,7%)	6 (46,1%)	14 (73,6%)	
СЭК I ст.	0	18 (25,3%)	0	2 (10,5%)	
СЭК II ст.	0	10 (14,0%)	1 (7,6%)	5 (26,3%)	
Атрофич. изменения	0	13 (18,3%)	1 (7,6%)	10 (52,6%)*	
Внутр. гидроцефалия.	1 (5,8%)	4 (5,6%)	0	4 (21,1%)*	
Наруж. гидроцефалия	2 (11,7%)	4 (5,6%)	0	4 (21,1%)	

Примечание. * — $p < 0,05$ для детей с уровнем тропонина I выше 0,5 нгр/мл по отношению к детям с более низкими показателями.

дала глубокая незрелость мозговых структур, хотя глубоко недоношенных новорожденных в этой группе не было. В динамике у большей части детей именно этой группы выявлены атрофические изменения, признаки внутренней и наружной гидроцефалии. Сочетание признаков глубокой незрелости, нарастания гидроцефалии и атрофических изменений с высокими цифрами кардиомаркера тропонина свидетельствует о перенесенной детьми тяжелой внутриутробной гипоксии, сопровождающейся органическим повреждением одновременно мозговых структур и миокарда, вероятно создающим предпосылки к формированию цереброкордиального синдрома.

Изменения в электрокардиографической картине выглядели следующим образом. Электрическая активность левого желудочка была повышенной у 17,6% новорожденных группы сравнения, 9,8% маловесных детей с уровнем тропонина I в интервале 0-0,1 нгр/мл и 31,5% маловесных новорожденных с тропонином выше 0,5 нгр/мл ($p < 0,05$). В результате проведения эхокардиографии у большей части этих детей обнаружены дополнительные хорды в полости левого желудочка, по всей видимости также оказали влияние на электрическую активность миокарда левого желудочка. Учитывая значимость смещения интервала ST для диагностики инфаркта миокарда у взрослых пациентов, данный показатель был проанализирован в нашем исследовании. Оказалось, что смещение сегмента ST более чем на 1 мм в стандартных отведениях встречалось в единичных случаях, как в исследуемых группах, так и в группе сравнения. Смещение ST более чем на 1,5 мм в прекардиальных отведениях было зафиксировано: в группе сравнения в 11,7% случаев; у маловесных детей Tn 0-0,1 нгр/мл в 4,2%; при Tn 0,2-0,4 нгр/мл в 7,6%; при Tn

выше 0,5 нгр/мл — в 21,1% случаев. Таким образом, среди детей исследуемых групп данный показатель достоверно выше при максимально высоком уровне тропонина I ($p < 0,05$), но достоверных различий с группой сравнения не выявлено. Таким образом, смещение сегмента ST в прекардиальных отведениях коррелирует с высоким уровнем тропонина I и с высокой степенью риска органического повреждения миокарда.

Заключение

Проведенное исследование показало, что группу риска по раннему формированию тяжелых постгипоксических повреждений миокарда составляют дети от матерей, не состоявших на учете в женской консультации, и не обследованных к моменту родов. В первые часы и дни жизни оценка тяжести гипоксически-ишемического повреждения миокарда у маловесных детей представляет определенные трудности, поскольку маскируется клиническими проявлениями незрелости, неврологической симптоматики, кардиореспираторного дистресс-синдрома, дети часто находятся на продленной ИВЛ. Глубокая незрелость головного мозга, атрофические изменения и гидроцефалия по данным нейросонографии одновременно с показателями тропонина I в референтном интервале выше 0,5 нгр/мл свидетельствуют о высоком риске формирования тяжелых гипоксически-ишемических повреждений миокарда, тем самым повышая вероятность летального исхода в раннем неонатальном периоде. При проведении электрокардиографического исследования особого внимания в плане риска тяжелых постгипоксических повреждений миокарда заслуживают маловесные дети с уровнем тропонина I в венозной крови выше 0,5 нгр/мл.

Учитывая отсутствие в ряде случаев типичных клинических проявлений гипоксически — ишемических повреждений, в комплекс диагностики постгипоксических изменений миокарда у маловесных новорожденных детей необходимо включать исследование кардиомаркера тропонина I. При этом уровень Tn I в интервале 0–0,1 нгр/мл следует расценивать как нормальный; интервал 0,2–0,4 нгр/мл мо-

жет означать как вариант нормы, так и свидетельствовать о тяжелом постгипоксическом повреждении миокарда.

Показатели кардиомаркера тропонина I выше 0,5 нгр/мл сопровождают органическое повреждение миокарда, что в совокупности с другими проявлениями полиорганной недостаточности может привести к летальному исходу.

Литература

1. Прахов А. В. Ишемия и инфаркты миокарда у новорожденных детей. Нижний Новгород, 1998.
2. Корюнина И. А., Сюзева Е. А. Качественное определение тропонина Т в диагностике острого миокардита при острой респираторной вирусной инфекции у детей. В кн. Материалы IX конгресса педиатров России, 216.
3. Котлукова Н. П., Симонова Л. В., Жданова Л. И. и др. Совр. представления о механизмах развития кардиоваскулярной патологии у детей раннего возраста Рос. вестник перинатологии и педиатрии 2003; 3: 28–33.
4. Мякишева О. А. Особенности адаптации сердца новорожденных, антенатально развивающихся в условиях длительного гестоза. Дис.канд.мед.наук. Екатеринбург 2001, 137.
5. Ажкамалов С. И., Белопасов В. В. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 1998; 43: 5: 26–28.
6. Шалаев С. В., Семухин М. В., Панин А. В. Определение компонентов тропонинового комплекса кардиомиоцитов. Кардиология 2001; 3: 84–88.
7. Clark S. et al. Concentrations of cardiac troponin T in neonates with and without respiratory distress. Arch. Dis child Neonatal 2004; 4: 348–352.
8. Manro Panteghini et al. Cardiac troponin T in serum as marker for myocardial injury in newborns American Association clinical chemistry IMS, 1997; 1455.
9. Trevisanuto D et al. High serum cardiac troponin T concentrations in preterm infants with respiratory distress syndrome. Acta Paediatr. 2000 sept. 89 (9); 1134–6.

Всероссийское научное общество кардиологов
Департамент здравоохранения Тюменской области
Тюменская областная клиническая больница
Областной кардиологический диспансер
Тюменский отдел Южно-Уральского научного центра РАМН
Тюменская государственная медицинская академия

Уважаемые коллеги!

приглашаем Вас принять участие

в III съезде кардиологов Уральского федерального округа,

который состоится в г. Тюмени 19–20 февраля 2008 г.

Требования к оформлению тезисов:

Тезисы должны быть представлены в Тюменский отдел Южно-Уральского научного центра РАМН не позднее 30 ноября 2007 г. Объем тезисов не должен превышать одну страницу формата А4. Печатать через один интервал. Поля: сверху и снизу 2 см, справа и слева 3 см, шрифт Times New Roman, № 14). В заголовке указывается название работы (заглавными буквами), с новой строки — инициалы и фамилии авторов, далее название организации, город. В тексте необходимо выделить следующие разделы: цель, методы исследования, результаты, заключение или выводы. Тезисы принимаются только в электронном виде на адрес petrik@tokb.ru с пометкой «съезд кардиологов». Ограничений по количеству представляемых работ нет.

Адрес и контактные телефоны оргкомитета:

– Тюменский отдел Южно-Уральского научного центра РАМН,
тел/факс (3452) 32–91–35, e-mail: petrik@tokb.ru, shalaev@tokb.ru