

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ  
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»**

На правах рукописи

**Гальшева Наталья Валерьевна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ  
ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА У НОВОРОЖДЕННЫХ**

Специальность 14.00.09 — педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:  
Доктор медицинских наук, профессор  
Шилко Владимир Иванович**

Екатеринбург — 2009

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
<b>ГЛАВА 1</b>	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Малая масса тела, как фактор, приводящий к кардиальной патологии.....	13
1.2. Особенности ранней адаптации новорожденных с малой массой тела. Гипоксия, как основной повреждающий фактор.....	19
1.3. Клинико-диагностическая характеристика гипоксического повреждения сердца у новорожденных.....	26
<b>ГЛАВА 2</b>	
ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Состав исследуемой группы.....	36
2.2. Сопоставление результатов определения уровня общей КФК, и КФК-МВ активности с выявляемыми уровнями тропонина I в крови у новорожденных.....	40
2.3. Статистические методы обработки полученных данных.....	42
<b>ГЛАВА 3</b>	
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	44
3.1. Клиническая характеристика наблюдавшихся детей.....	44
3.2. Результаты клинико – инструментальных методов исследования.....	49
3.2.1. Значения кардиомаркера тропонина I у новорожденных детей, выявленные в раннем неонатальном периоде.....	49
3.2.2. Клинико- лабораторные сопоставления у новорожденных в зависимости от уровня выявляемого кардиомаркера тропонина I.....	51
3.2.3. Клинико-лабораторно-инструментальные сопоставления.....	60

3.2.4. Результаты проспективного наблюдения за новорожденными из исследуемых групп.....	70
3.2.5. Морфологические исследования сердечной мышцы при двух летальных исходах в группе тропонин положительных детей.....	72

#### **ГЛАВА 4**

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	78
ВЫВОДЫ.....	89
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	91
ПРИЛОЖЕНИЕ № 1.....	109

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВЖК	внутрижелудочковое кровоизлияние
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ВПС	врожденный порок сердца
ГМ	головной мозг
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗВУР	задержка внутриутробного развития
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИМ	инфаркт миокарда
ВСД	вегето-сосудистая дистония
ВУИ	внутриутробная инфекция
КК	креатинкиназа
КРДС	кардиореспираторный дистресс синдром
КФК	креатинфосфокиназа
КФК-МВ	креатинфосфокиназа – изофермент (В-мозговая субъединица, М-мышечная)
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ММТ	малая масса тела
ОАГА	отягощенный акушерско-гинекологический анамнез
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ПВИ	перивентрикулярная ишемия
ПВЛ	перивентрикулярная лейкомаляция
ПЖ	правый желудочек
ПИМ	постгипоксическая ишемия миокарда
ПП	правое предсердие

ППЦНС	перинатальное повреждение центральной нервной системы
СЗРП	синдром задержки внутриутробного развития
ССС	сердечно-сосудистая система
СЭК	субэпидимальное кровоизлияние
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХФПН	хроническая фетоплацентарная недостаточность
ЦНС	центральная нервная система
ЭКГ	электрокардиография

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** В последние годы развитие неонатальной реаниматологии и интенсивной терапии привело к снижению летальности при критических состояниях новорожденных, в том числе и при рождении детей с малой массой тела (Антонов А.Г., Володин Н.Н., Русанов С.Ю., Романенко В.А. 2003). Основную роль в этом процессе сыграли новации, связанные с совершенствованием респираторной поддержки (Смагин А.Ю.2004, Бабак О.А., Воронцова Ю.Н. 2007). Однако, многочисленными наблюдениями доказано, что маловесные дети формируют до 50% долговременной неврологической патологии, у большинства из них развиваются хронические болезни, повышенная восприимчивость к респираторным инфекциям, задержка психомоторного развития (Hask M.,1995; Баранов А.А.,1999; Бомбардинова Е.П.1999; Барашнев Ю.И., 2001). В настоящее время главная проблема развивающейся науки прогнозирования заключается в том, как снизить неопределенность и благодаря этому улучшить медицинскую и этическую стороны оказания помощи ребенку в начале его жизни. Следовательно, важно определить вероятность (высокая или низкая) инвалидизирующих заболеваний уже в неонатальном периоде жизни, что позволит более индивидуально проводить реабилитацию указанного контингента детей (Аронскинд Е.В. 2007, Цивьян П.Б. 2008).

Однако остается ряд проблем, связанных с диагностикой неотложных состояний и качеством оказания медицинской помощи, требующих коррекции нарушенных функций сердечно-сосудистой системы.

В литературе последних десятилетий детально обсуждаются вопросы клинических, электрокардиографических, а также ультразвуковых методов исследования. Имеются определенные успехи. Тем не менее, диагностика, как правило, сводится к фиксации уже имеющихся, сформировавшихся вариантов

патологии и бывает трудно уловить начальные этапы патологических процессов.

Все это диктует необходимость поиска дополнительных маркеров, критериев, позволяющих улучшить возможности диагностики, прогнозирования, а, следовательно, и успешности лечения патологии сердечно-сосудистой системы. Клиническая характеристика различных вариантов кардиопатий дает основание предполагать сложный этиопатогенез этих состояний, среди которых особое место занимает гипоксически - ишемическое воздействие.

Клинико-лабораторно-функциональные особенности гипоксии миокарда новорожденных изучены недостаточно и касаются преимущественно детей, миновавших ранний неонатальный период. По немногочисленным данным литературы (Белозеров Ю.М. 1990, Володин Н.Н. 1996, Осколкова М.К. 2001, Прахов А.В. 2004) у детей определяются такие электрокардиографические критерии как: изоэлектрический, инвертированный, низкоамплитудный зубцы Т, снижение амплитуды основных зубцов, смещения сегмента ST относительно изолинии, и другие, которые, в совокупности с клиническими проявлениями (глухость тонов, тахикардия или брадикардия) позволяют заподозрить явления ишемии миокарда. В настоящее время отсутствует «золотой стандарт» диагностики постгипоксических нарушений со стороны сердечно сосудистой системы. А между тем, возраст начала таких заболеваний, как миокардиодистрофия, атеросклероз, аритмия, инфаркт миокарда и т.д. считавшихся ранее прерогативой исключительно взрослых, значительно помолодел.

Возможности ранней диагностики, а в дальнейшем лечения и реабилитации этого контингента больных с использованием новых методик, включающих изучение концентрации тропонинов не исследованы и остаются актуальной проблемой педиатрической кардиологии. Справедливости ради следует сказать, что неоднократно предпринимались попытки применения

биохимических маркеров для диагностики патологии сердца. Так, в 70е-90е в практическую кардиологию вошли определение КФК-МВ или изоформ этого фермента, а также ЛДГ. Однако, их не высокая специфичность привела к утрате клинической значимости. В последние годы кардиологи (в большей степени работающие со взрослым контингентом) уделяют внимание определению в крови диагностически значимых концентраций маркеров гибели кардиомиоцитов – тропонинов. По мнению ряда авторов, повышение в крови кардиологических пациентов уровня тропонина I (Tn I) и тропонина T (Tn T) следует считать новым «золотым стандартом» в биохимической диагностике ишемии. Известны несколько областей применения исследования крови на кардиомаркер тропонин T в неонатологии: «Способ оценки тяжести поражения миокарда путем исследования сыворотки крови и выявления тропонина T» (патент № 2124207, РФ), и «Способ дифференциальной диагностики антенатальной и постнатальной ишемии миокарда у новорожденных детей с помощью применения тропонина T» (Патент № 21871115, РФ). Данных же по определению тропонина I у детей в отечественной педиатрической литературе нами не выявлено.

В.А. Таболиным с соавторами (2000) дана оценка сердечно-сосудистой системы у новорожденных, вследствие перенесенной внутриутробной, интранатальной, либо перинатальной гипоксии, транзиторной ишемии миокарда, развившихся на фоне врожденной инфекции, генетических отклонений, воспалительных заболеваний сердца и, как следствие, развитие сердечной недостаточности. Обладая новыми диагностическими подходами (использованием кардиомаркеров), было бы целесообразным уточнить, где, в указанных ситуациях имеет место гибель кардиомиоцитов, а в каких случаях изменения носят функциональный характер.

Совершенно не исследованным остается и то, какие из электрокардиографических критериев постгипоксических нарушений отражают гибель кардиомиоцитов, а какие являются малоспецифическими.

Одной из нерешенных проблем остается и выработка референтного интервала для тропонина I у новорожденных детей, так как подобные данные в литературе отсутствуют.

Учитывая полиморфизм клинических и неспецифичность электрофизиологических проявлений постгипоксических кардиопатий, поиск достоверного биохимического маркера, определение его референтного интервала, выявление связи с анамнестическими, клиническими и УЗ-изменениями, прогностическая характеристика метода, делает данную работу актуальной.

**Цель исследования.** Оптимизация комплекса диагностики постгипоксических изменений в сердце у маловесных новорожденных с применением методики определения тропонина I (Tn I) .

**Задачи исследования.**

1. Изучить, в какой степени тяжесть состояния маловесных детей в периоде новорожденности определяется органическим повреждением миокарда.
2. Определить референтный интервал для тропонина I у новорожденных, а так же его значения, сопряженные с патологией сердца.
3. Провести сравнительную оценку концентрации TnI и других кардиомаркеров (КФК) у маловесных детей после гипоксического воздействия.
4. Выявить группу маловесных детей, угрожаемых по развитию гипоксического повреждения миокарда для назначения им исследования крови на тропонин I с целью прогнозирования течения заболевания и исхода.
5. Оценить связь высоких уровней тропонина I в крови у новорожденных с электрокардиографическими критериями постгипоксической кардиопатии.

### **Научная новизна исследования.**

Впервые методика количественного определения уровня кардиомаркера тропонина I была применена у новорожденных детей с различной массой тела при рождении. Нами установлено, что уровень повреждения миокарда не зависит от гестационного возраста новорожденного, а более тесно связан с причинами, приводящими к внутриутробной задержке развития плода.

Найдены особенности адаптации новорожденных с высокими значениями тропонина при переходе от внутриутробных условий развития к внеутробной жизни.

Выявлена прямая зависимость между повышением уровня TnI и тяжестью органического поражения центральной нервной системы по данным ультразвуковой диагностики, позволяющая говорить о цереброкардиальном синдроме.

Определены электрокардиографические критерии постгипоксической кардиопатии, имеющие достоверную взаимосвязь с уровнем органического повреждения миокарда, а именно смещение сегмента ST в прекардиальных отведениях относительно изолинии на 1.5 и более миллиметров и повышение электрической активности миокарда левого желудочка.

Впервые приведены данные морфологического исследования миокарда новорожденных, скончавшихся в раннем неонатальном периоде, у которых при жизни были выявлены высокие значения тропонина I в крови. При повторном аутопсийном исследовании у них были зафиксированы признаки инфекционного поражения миокарда, а так же перенесенного гипоксического воздействия.

Впервые при количественном определении тропонина I с помощью метода дискриминантного анализа найден свойственный для Tn I референтный интервал - от 0 до 0,1 нг/мл, значения от 0,2 до 0,4 нг/мл признаны угрожающими в отношении развития ишемического поражения

миокарда. Значения 0,5 нг/мл и выше свидетельствуют о тяжелой степени повреждения миокарда.

**Практическая значимость работы.** В клинической практике педиатров, неонатологов, а также врачей-функционалистов определено перспективное направление диагностики кардиопатий у новорожденных.

Разработана угрозомерическая схема клинических, электрофизиологических (ЭКГ) и биохимических показателей, позволяющая выделить среди новорожденных группу риска по развитию ишемии миокарда, а так же поражения сердца неинфарктного происхождения.

Использование оптимизированного диагностического комплекса позволило прогнозировать развитие тяжелого течения периода новорожденности, особенно у маловесных детей.

Лабораторной педиатрической службе представлены данные концентраций Tn I, позволяющие быть ориентиром для трактовки нормы и патологии.

### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Предложенный метод оценки степени поражения миокарда различного генеза может быть расценен как высоко информативный, обеспечивающий диагностику с высокой специфичностью и прогностической значимостью.

2. Полученные параметры концентраций Tn I у новорожденных, позволяют считать уровень от 0 до 0,1 н/мл референтным интервалом, значения от 0,2 до 0,4 н/мл – настораживающими в отношении развития ишемического поражения. Значения 0,5 и выше свидетельствуют о гибели кардиомиоцитов, тяжелой степени повреждения миокарда.

3. Задержка внутриутробного развития плода, тяжелое поражение центральной нервной системы, нарушение процессов адаптации у новорожденного после рождения сопровождаются тяжелой степенью повреждения миокарда. На это указывают сочетание

электрокардиографических критериев, таких как повышение электрической активности миокарда левого желудочка, смещение сегмента ST в прекардиальных отведениях относительно изолинии на 1.5 и более миллиметров и повышение уровня Tn I. Эти изменения позволяют с первых суток заподозрить органическое повреждение сердечной мышцы и в совокупности с клиническими проявлениями прогнозировать тяжелое течение периода новорожденности.

На основании предложенного алгоритма рекомендуется выявлять пациентов с большой долей вероятности имеющих органическое повреждение миокарда, для формирования групп риска, нуждающихся в приоритетном наблюдении и проведении профилактических и лечебных мероприятий с использованием энерготропной терапии.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### **1.1. Малая масса тела у новорожденных, как фактор, приводящий к кардиальной патологии**

Актуальной проблемой педиатрии является рост числа новорожденных детей, появившихся на свет с малой массой тела. Причины, приводящие к рождению детей с малой массой тела при рождении, зачастую ведут к серьезной перинатальной заболеваемости и смертности, и могут иметь серьезные отдаленные последствия для развития ребенка [7,13, 43,44,80]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ о малой массе тела говорят при значениях менее 2500г, и на сегодняшний день данная величина используется большинством исследователей в качестве критического порогового уровня. Выделяют так же очень низкую массу тела (менее 1500 г) и экстремально низкую массу тела (менее 1000г).

Следует отметить, что указанные критические значения носят достаточно условный характер и призваны привлечь внимание к той части новорожденных, которые характеризуются повышенным риском развития патологических состояний, связанных с нарушением естественного процесса внутриутробного развития. Несмотря на то, что масса тела новорожденных может отражать естественные генетические различия, особую роль в реализации механизмов, приводящих к рождению детей с малой массой тела, играют патологические средовые влияния (Falkner F., Tanner J.M. 1986).

Дети, родившиеся с недостаточной массой тела, также представляют собой гетерогенную группу. Малая масса тела у них может быть связана либо с рождением на более ранних сроках гестации, либо с замедленным процессом внутриутробного развития. В первом случае речь идет о

преждевременных родах и недоношенности, во втором – о задержке (замедлении) внутриутробного развития. Возможно и сочетание указанных факторов.

Причиной преждевременных родов могут быть как неблагополучие со стороны матери, так и страдания самого плода. Соматические болезни матери и патологические состояния плода приводят, в конечном итоге к дисбалансу в обеспечении ребенка питательными веществами и кислородом, нарушению эндокринной регуляции развития, замедлению созревания всех органов и систем, понижению устойчивости плода к перегрузкам, и, в конечном итоге, - к преждевременным родам. Недоношенность и выраженная морфо-функциональная незрелость являются ведущими факторами риска развития тяжелой патологии, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, как в раннем, так и в позднем постнатальном периодах [22,44,53,63,118,132, 137,140,152].

Изучение состояния здоровья недоношенных детей, а так же прогнозирование развития различных патологических процессов в будущем, является крайне важным и актуальным особенно с переходом Российского здравоохранения на новые критерии живорождения и мертворождения [4,6,18]. Основные моменты развития перинатологии, которые повлияли на выживаемость преждевременно родившихся детей это: внедрение кислородной терапии, затем разработка методов интенсивного ухода и обеспечение искусственной вентиляции легких, проведение кесарева сечения, применение дородовой стероидной терапии, ускоряющей созревание легких плода, использование сурфактанта. Кроме того, это организация 3-х уровневых перинатальных центров, позволяющих своевременно оказать помощь беременным женщинам из группы высокого медико-социального риска и их новорожденным, разработка и внедрение профилактических программ для предотвращения преждевременных родов, а также системы мониторинга за здоровьем беременной женщины и ребенка [104].

Тем не менее, последнее десятилетие в России характеризуется увеличением числа болезней новорожденных, регистрируемых при рождении. По данным ежегодного доклада Минздравсоцразвития РФ за 2005 год, у 7 из 10 новорожденных выявляется патология уже при рождении, а каждый 12 ребенок рождается с низкой массой тела. Из них 75% нуждаются в проведении интенсивной терапии. В группе маловесных детей на протяжении последних лет частота рождения недоношенных детей не увеличивается. В 2000 году преждевременные роды составляли 4,1%, в 2004 –3,4%, но, однако наблюдается рост числа новорожденных с задержкой внутриутробного развития [1,14,28].

В настоящее время, большинство отечественных и зарубежных специалистов диагностируют наличие СЗВУР в тех случаях, когда масса плода и новорожденного находится ниже 10 перцентиля или величины, равной двум стандартным отклонениям от средней (2SD) для соответствующего гестационного возраста. Данное состояние в литературе имеет множество определений: «задержка внутриутробного развития плода

(ЗВУР плода)», «синдром задержки роста плода», «внутриутробная гипотрофия», «плод с низкой массой тела, синдром задержки внутриутробного развития плода (СЗРП)», и даже «синдром, представляющий собой результат сложной поликаузальной реакции плода и плаценты, возникающий при самых различных патологических состояниях материнского организма». Однако большинство авторов отдают голоса термину «задержка внутриутробного развития плода» («intrauterine growth retardation (IUGR)»). Следует подчеркнуть, что практически во всех исследованиях последних лет четко разграничиваются понятия «задержка развития» и «плод с малой для данного срока массой тела». В определении «задержка развития» изначально подразумевается наличие патологических условий, в которых развивается плод [38,68,77,89].

Маловесность при рождении является сопутствующим диагнозом в 87% случаев младенческой смертности. Перинатальная заболеваемость детей, родившихся с ЗВУР, составляет 47-50%, а перинатальные потери 65-70%. Особенно высока перинатальная смертность среди недоношенных детей с ЗВУР [117,128].

Перинатальная смертность среди доношенных детей, родившихся с ЗВУР, в 3-8 раз выше, чем у детей с нормотрофией, и занимает второе место в структуре перинатальных потерь после недоношенности.

Среди причин, приводящих к рождению ребенка с малой массой тела можно выделить: возраст, социально-экономический статус, расово-этнические особенности, соматическое здоровье матери, неадекватное питание, курение, алкоголь, лекарственные средства, патологические состояния плаценты, внутриутробные инфекции и другие [138,139,140].

Имеются различия в том, как соотносятся между собой ММТ и ЗВУР в развивающихся и индустриально-развитых странах мира. Так для регионов с низким уровнем экономического развития типична линейная зависимость между частотой рождения детей с ММТ и ЗВУР. /Villar J., Belizan J.M., 1982/ В этих регионах частота рождения детей с ММТ слабо коррелирует с частотой преждевременных родов. В тоже время для индустриально развитых стран и регионов характерна обратная закономерность: частота рождения детей с ММТ коррелирует с частотой преждевременных родов и не коррелирует с частотой ЗВУР[44].

Преждевременные роды и нарушение процессов роста плода, проявлениями которого являются ММТ и ЗВУР, имеют, по мнению некоторых исследователей, различные последствия для роста и развития ребенка. Полагают, что частота преждевременных родов в значительно большей степени влияет на уровень младенческой смертности в индустриально развитых странах, чем частота ЗВУР. /Wilcox A.J., Skjaerven R., 1992/. С другой стороны, последствия ЗВУР в отношении нервно-

психического и физического развития ребенка оказываются более выраженными на отдаленных этапах онтогенеза, нежели в периоде новорожденности /Ounsted M., 1988/, тогда, как влияние недоношенности более отчетливо именно в неонатальном периоде.

В ряде случаев трудно определить причину преждевременных родов и отдельных форм задержки внутриутробного развития, что диктует необходимость использования массы тела новорожденного в качестве доступной, объективной, воспроизводимой и сопоставимой характеристики, отражающей итог внутриутробного развития плода, а также ближайший и отдаленный прогноз для ребенка. При этом речь не идет о доказанных причинно-следственных отношениях между массой тела при рождении и последующим риском патологических состояний, а об эпидемиологических ассоциациях [41,93].

Ближайшие последствия, связанные с малой массой тела, достаточно изучены. Их проявления, как правило, укладываются в рамки периода новорожденности и включают в себя повышенную неонатальную смертность, риск дыхательных расстройств, персистирование фетального кровообращения, гипогликемии, гипотермии, нарушений гемокоагуляции, инфекций [11,105,106,109].

Меньше известно о риске тех патологических состояний, ассоциированных с малой массой тела, которые по срокам реализации выходят за рамки периода новорожденности и не являются непосредственным осложнением перинатальной патологии. В частности, большого практического интереса заслуживает вопрос о том, в какой мере нарушения нормального внутриутробного развития плода могут влиять на отдаленную патологию сердечно-сосудистой системы. Логично предположить, что антенатальный стресс, лежащий в основе рождения ребенка с малой массой тела, не может не отразиться на морфологических и функциональных характеристиках сердечно-сосудистой системы, претерпевающей

интенсивный рост и ремоделирование на всех этапах морфогенеза, прежде всего в ходе внутриутробного развития [46,52,54] .

Проведенные исследования показали, что общий уровень заболеваемости у преждевременно родившихся детей раннего возраста (1-3 года) составлял 34.3% . Причем изучаемый показатель у детей с ЗВУР был в 1,6 и 1,8 раз выше, чем у пациентов, родившихся с массой соответствующей гестационному возрасту. По данным анализа структуры заболеваемости по классам болезней у досрочно родившихся детей было установлено: патология сердечно-сосудистой системы не являлась ведущей до периода 6-7ми лет [4].

Но уже в начальной школе болезни органов кровообращения и мочеполовой системы выходят на одно из первых мест. Среди органов кровообращения диагностируются функциональные кардиопатии, пролапс митрального и трикуспидальных клапанов, нарушения ритма и проводимости. Очевидно, что не все из этих состояний приобретены ребенком в период шести- семи лет, большая часть, несомненно, берет начало в периоде новорожденности. Однако сложности диагностики не позволяют выявить данную патологию или склонность ребенка к формированию в дальнейшем того или иного патологического состояния и адекватно профилактировать его. При этом, если в возрасте одного года и трех лет, дети родившиеся с низкой массой тела обследуются и наблюдаются различными специалистами (педиатрами, неврологами, окулистами и др.), то в дошкольном возрасте эти дети снимаются с диспансерного учета, и сформировавшаяся патология (кардиомиопатия, нарушение ритма и проводимости и др.) если и диагностируется , то является случайной находкой и, как правило, не имеет логической связи с неонатальным возрастом. [4,5,7,24,31]. Поэтому заболевания сердечно-сосудистой системы выявляются фактически при манифестации.

Очевидно, с точки зрения предупреждения отсроченных проявлений кардиоваскулярной и респираторной патологии у детей, родившихся с малой

массой тела, важнейшим направлением является совершенствование первичных профилактических мероприятий в перинатальном периоде.

По данным литературы, вопрос о возможной связи неонатальной незрелости детей и риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте, привлекает ученых во многих странах мира. Достоверные сведения были получены о том, что риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний снижался по мере увеличения массы тела при рождении. Закономерности в отношении коронарной патологии были сходны с таковыми применительно к общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Смертность имела тенденцию к снижению по мере увеличения значений массы тела при рождении от 2500г до 4300г. [116]. Именно в связи с этими данными вопрос диагностики и ранней коррекции кардиальных проявлений, а также особого режима наблюдения становится особенно актуальным для новорожденных с малой массой тела.

## **1.2. Особенности ранней адаптации новорожденных с малой массой тела.**

### **Гипоксия, как основной повреждающий фактор**

У новорожденных сердце пока еще недостаточно адаптировано к увеличению как постнагрузки, так и преднагрузки, что связано со структурными особенностями миокарда и его метаболизма.

Сосудистая система большого круга кровообращения у новорожденных подвержена энергичному росту. Постепенно нарастает эластичность магистральных сосудов.

Особенностью кровообращения у новорожденных является его централизация и выраженная лабильность. Централизация кровообращения сопровождается высоким периферическим сосудистым сопротивлением и характеризуется неадекватной реакцией на раздражители./В.И.Бураковский, 1970/ /Е.П.Затикян, 1996/

При различного рода патологии в течение беременности и родов, приблизительно у 10% плодов и новорожденных, отстает формирование холинергических и особенно адренергических нервных сплетений, которые имеют свои окончания в синусовом и атриовентрикулярном узлах. У здоровых новорожденных преобладает влияние симпатических нервов. Кроме того, у новорожденных снижена способность симпатических рецепторов к захвату и связыванию катехоламинов [95]. Все это делает сердечно-сосудистую систему маловесных новорожденных особенно уязвимой при воздействии неблагоприятных факторов, одним из которых является гипоксия-ишемия.

Существенные изменения кровообращения в норме происходят в первые часы и дни после рождения ребенка: усиление кровотока в малом круге кровообращения, закрытие венозного и артериального протоков, овального окна, устранение шунтирования крови через данные образования, устранение функционирования плаценты. Плацентарная трансфузия прекращается во время перевязывания или наложения скрепки на пуповину после рождения. И, наконец, происходит становление эффективного легочного обмена. [9,23,31,49,51,65,71]. Перечисленные анатомо-физиологические особенности, безусловно, характеризуют раннюю неонатальную адаптацию, как неустойчивую.

Однако известны и факторы, которые влияют на длительность переходной гемодинамической адаптации, основными из них являются: степень зрелости сердечно-сосудистой системы, пренатальная и постнатальная асфиксия, гестационные факторы, неблагоприятные случаи во время беременности, тип родов (вагинальный или кесарево сечение).

На сегодняшний день является общепризнанным положение о том, что ведущим фактором в формировании патологии новорожденных является гипоксия (Ратнер Ю.А., 1991; Яцык Г.В., 1992; Шабалов Н.П., 1999). Важно подчеркнуть, что гипоксическое воздействие на организм плода и

новорожденного ведет к нарушению функций не только нервной системы, но и сердца, легких, иммунной и эндокринной систем, а так же почечной ткани и несмотря на успехи в диагностике и лечении перинатальной патологии остается высоким уровень осложнений и остаточных явлений со стороны всех органов и систем не только в раннем детстве, но так же и в последующие возрастные периоды (Ратнер А.Ю., 1990; Кельмансон И.А.,1999). В связи с чем, широко дискутируется вопрос о длительности и схемах восстановительного лечения детей с перинатальным гипоксическим воздействием на организм новорожденного.

При гипоксии в организме плода не остается ни одного органа, ни одной ткани, которая не отреагировала бы на нее. В результате перенесенной гипоксии в организме ребенка может развиваться и острая транзиторная или необратимая утрата гомеостатических функций почек, обусловленной обеднением кислородом почечной ткани с последующим преимущественным повреждением канальцев и отеком интерстициальной ткани. Клинически это может проявляться острой почечной недостаточностью. [37,63,78,92,93].

По данным кафедры неврологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии (Гузева В.И.,1998) , причиной перинатального повреждения мозга в 47 % случаев является гипоксия-ишемия. Возможно при гипоксически-ишемическом воздействии и сочетанное поражение ЦНС и ССС - так называемый «церебро-кардиальный синдром» [3,127,145].

Остается высокой частота внутриутробных инфекций (ВУИ), которые также непосредственно участвуют в формировании перинатальных повреждений органов и систем. При инфицировании в первом и втором триместре беременности недифференцированные ткани эмбриона и плода отвечают лишь альтернативно-пролиферативной реакцией на инфекционный агент, что приводит к развитию пороков тканей. Если же инфекция развивается в третьем триместре, то ее патогенетические механизмы будут

реализовываться через воздействие бактериальных токсинов, которые оказывают прямое или косвенное влияние на клеточные элементы развивающегося организма, приводит к тканевой гипоксии с последующей неспецифической реакцией воспаления. [55,76].

Гипоксия, развившаяся в результате осложненного течения беременности и родов, вызывает в организме плода и новорожденного ребенка глубокие биохимические и патофизиологические нарушения. В условиях гипоксии происходит перестройка кровообращения, обеспечивающая преимущественное снабжение кислородом мозга и сердца в ущерб другим органам – печени, скелетным мышцам и почкам. [16,56,69,84,86].

Страдание центральной нервной системы в результате гипоксически-ишемического воздействия в настоящее время достаточно хорошо изучено. Доказан и параллелизм в формировании постгипоксических нарушений центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. В головном мозге в результате грубого нарушения процессов внутриклеточного взаимодействия и патологических метаболических реакций происходит гибель нейронов [70,81,115]. Таким образом, гипоксия-ишемия является пусковым механизмом ряда эндогенных процессов, приводящих к острой и отсроченной гибели нейронов. В первом случае речь идет о некрозе как завершении глубокой и необратимой дегенерации нейрона. Во втором случае осуществляется программа отсроченной гибели, контролируемая геномом клетки [79,111,120].

Структуры головного мозга обладают разной переносимостью кислородного голодания. Это связано с тем, что темпы созревания различных регионов мозга различны и сцепленность кровотока с интенсивностью обмена веществ варьирует в зависимости от топографической зоны мозга и от гестационного возраста ребенка [37]. Таким образом, перивентрикулярная область, как система, наиболее интенсивно функционирующая на ранних стадиях онтогенеза, одновременно является и наиболее ранимой,

чувствительной как к воздействию неблагоприятных средовых факторов, так и к влиянию мутационных процессов [82,122]. Перивентрикулярная лейкомаляция представляет собой локальный или распространенный асептический некроз белого вещества больших полушарий головного мозга, расположенного вдоль наружно-верхних отделов боковых желудочков [41]. Проведенные ультразвуковые исследования выявили определенную последовательность изменений. В первые трое суток жизни, (реже до второй недели) отмечаются участки повышенной эхогенности (оцененные как очаги некроза). С конца второй недели в этих местах появляются кистозные изменения, прогрессирующие в течение 2-х месяцев. Одновременно с трансформацией «псевдокист» наблюдается прогрессирующее расширение боковых желудочков в прилегающей к ПВЛ зоне [119,123,145,148]. При выявлении, в результате проведенной нейросонографии, признаков перивентрикулярной лейкомаляции или атрофического расширения боковых желудочков, можно судить о степени гипоксического воздействия на головной мозг, а так же на весь организм новорожденного в целом.

Сердечно-сосудистая система – основная система, обеспечивающая реализацию компенсаторных механизмов при развитии гипоксии в организме. Она реагирует централизацией кровообращения в критических ситуациях, а адаптация ее деятельности к условиям нехватки кислорода обуславливает полноценную работу практически всех органов и систем. Именно от степени поражения сердца будет зависеть уровень адаптации всего организма в целом. Неонатальная кардиология в настоящее время – быстро развивающийся раздел педиатрии. Это в значительной степени связано и с предположением о том, что определенная часть заболеваний сердца детей старшего возраста и взрослых имеет свои истоки в неонатальном периоде. Перинатальные повреждения сократительного миокарда, проводящей системы сердца и коронарных сосудов, несмотря на высокую степень восстановительных процессов в детском организме, могут оставаться на долгие годы в виде

дефектов, расположенных на микроструктурном уровне, являясь той благоприятной почвой, на которой при определенных обстоятельствах развиваются серьезные заболевания сердца. Исходя из вышесказанного, одной из важнейших проблем кардиологии является углубление знаний о механизмах гипоксического поражения миокарда у новорожденных. Последнее, как известно, встречается довольно часто у 40 –70 % детей, родившихся в асфиксии. [19,58,60,73,80,87].

В литературе существует большое количество синонимов для обозначения данного патологического состояния: постгипоксическая кардиомиопатия, вторичные кардиомиопатии, миокардиальная дисфункция (Adams J.M., 1990 , Лукина Л.И., Котлукова Н.П. 1994), кардиопатии периода новорожденности (Голикова Т.М. и соавт, 1983), функциональные кардиопатии новорожденных (Ломако Л.Т., 1990) преходящая ишемия миокарда или синдром асфиксии сердца у новорожденных (Emmanouilides G.C., Baylen B.G., 1994), транзиторная ишемия миокарда (Rowe R.D., Hoffman T., Bucciarelli R.L., Nelson R.M., 1977, Finley J.P., Hoffman-Giles R.B., Gilday D.L., 1979 , Прахов А.В. Шиленок И.Г., Мурашко , 1996), синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы (Симонова Л.В 1999).

Патогенетическими факторами, способствующими формированию транзиторной постгипоксической ишемии миокарда у новорожденных являются, местные нарушения микроциркуляции, которые возникают в определенных зонах миокарда в результате воздействия на сердечную мышцу комплекса метаболических и гемодинамических факторов. Среди них наибольшее значение имеют метаболический ацидоз, гипогликемия, вторичные дизэлектролитные нарушения, изменения коагуляционных и реологических свойств крови, гиперкатехоламинемия, а также перинатальные гемодинамические нарушения, создающие дополнительную функциональную нагрузку на поврежденные отделы сердца [10,15,17,21,27,32,54,120,126].

По данным ряда авторов [8,18,20,33,34,50,66] функциональные и метаболические изменения у новорожденных со стороны сердечно сосудистой системы, которые приводят к нарушениям адаптации вплоть до развития признаков недостаточности кровообращения можно выделить в постгипоксический синдром дезадаптации ССС. Выделяют 4 клинко-патогенетических варианта патологии:

-неонатальная легочная гипертензия и персистирование фетальных коммуникаций;

-транзиторная дисфункция миокарда с дилатацией полостей и с нормальной или повышенной сократительной способностью сердечной мышцы;

-транзиторная дисфункция миокарда с дилатацией полостей и со сниженной сократительной способностью миокарда одного или обоих желудочков и недостаточностью атриовентрикулярных клапанов;

-нарушения ритма и проводимости

В практике также встречается сочетание нескольких вариантов дезадаптации сердечно-сосудистой системы у одного больного [84].

Основными патогенетическими механизмами, при которых транзиторная ишемия трансформируется в инфаркт, являются недостаточность поступления кислорода и недостаточность выведения продуктов метаболизма. Смерть миокардиальной клетки наблюдается тогда, когда артериальный кровоток падает ниже уровня, необходимого для снабжения миокардиоцита основными субстратами (кислородом, глюкозой, жирными кислотами и др.)

Инфаркт миокарда у новорожденных может быть разделен на 2 морфологические категории:

- субэндокардиальный (нетрансмуральный) инфаркт. При этом типе повреждения имеет место некроз субэндокардиального и/или интрамурального миокарда без распространения на глублежащие слои к

эпикарду. Особенно часто субэндокардиальный инфаркт возникает у новорожденных и детей раннего возраста в силу того, что эти участки миокарда находятся в наихудших условиях кровоснабжения;

- трансмуральный инфаркт – при этом морфологическом типе некротизируются все слои миокарда стенки желудочка. Трансмуральный и субэндокардиальный инфаркты вызываются различными этиологическими факторами, так трансмуральный инфаркт в основном возникает при тромбозе или окклюзии коронарных артерий. В то время, как субэндокардиальный инфаркт связан с относительной коронарной недостаточностью, гипоксией и реже обусловлен частичной окклюзией сосуда.

Проблема поражения сердечно-сосудистой системы у новорожденных вследствие перенесенной ими хронической внутриутробной, интранатальной или сочетанной (перинатальной) гипоксии до конца не изучена, и вызывает в настоящее время большой интерес еще и по тому, что обладает клиническим полиморфизмом, создающим серьезные дифференциально-диагностические трудности [49,50,53].

### **1.3. Клинико-диагностическая характеристика гипоксического повреждения сердца у новорожденных**

В соответствии с критериями ВОЗ одним из необходимых компонентов диагностической триады гипоксического поражения миокарда (ИМ), помимо клинической картины и электрокардиографических изменений является транзиторное повышение в периферическом кровотоке веществ, высвобождающихся из поврежденных кардиомиоцитов,- так называемых биохимических маркеров некроза [47,91,92,102,103,116].

Таким образом, остро стоит проблема своевременной диагностики повреждения миокарда. Многие из традиционно использовавшихся биомаркеров ИМ, такие как исследования активности АСТ, КК, ЛДГ (Wroblewski 1954 , Wermer 1957, Чазов Е.И. 1967г.) отличаются невысокой

чувствительностью и специфичностью и на сегодня во многом утратили клиническую значимость [42,91,98,114]. В 70-е – 90-е годы в практику здравоохранения вошли определение изофермента КК-МВ или изоформ этого изофермента, исследование уровня белка миоглобина (Stone 1975, Староверов И.И.1980 г.). Определение КФК в течение многих лет было своего рода «золотым стандартом» в диагностике ишемических повреждений сердца. Однако и эти тесты не были лишены недостатков (Adams J.E. et al , 1993)

Последнее десятилетие охарактеризовано значительными достижениями клинической биохимии в диагностике ишемических повреждений миокарда и в особенности инфаркта миокарда. Новые методики позволяют диагностировать инфаркт миокарда в первые часы его возникновения, проводить дифференциальную диагностику обратимого и необратимого поражения кардиомиоцитов. Те из них, на которых мы предполагаем остановиться подробнее, основаны на определении в крови диагностически значимых концентраций органоспецифических и неспецифических белков – так называемых маркеров гибели кардиомиоцитов. Ими могут быть клеточные ферменты или сократительные и регуляторные белки. Концентрация и время появления их в периферической крови зависят от массы поврежденных клеток миокарда, и в большей степени от их локализации в клетке. Таким образом, последнее время большое внимание кардиологов уделяется выявлению в крови регуляторных белков тропонина Т (ТнТ) и тропонина I (Тн I). Ряд авторов (Hutchins 1982; Wu 1990; Gassolo 1994; Hartmann 1998; Chapelle 1999) считают их «золотым стандартом» в биохимической диагностике ишемии.

Доказано, что тропонин – универсальный для поперечнополосатой мускулатуры белок, локализующийся на тонких миофиламентах ее сократительного аппарата. Тропониновый комплекс состоит из трех компонентов ТнС, ТнТ и ТнI и после связывания с ионами Ca<sup>2+</sup> посредством конформационных изменений обеспечивает сократительную функцию

кардиомиоцитов. Аминокислотная последовательность миокардиального ТнС идентична содержащемуся в скелетной мускулатуре. ТнТ и ТнІ существуют в специфичных для миокарда изоформах, отличающихся от изоформ скелетных мышц. Их синтез кодируется определенными генами, эти белки имеют уникальную аминокислотную последовательность. Именно этим объясняется абсолютная специфичность используемых методов обнаружения миокардиальных изоформ тропонинов. Тропоины содержатся в клетках преимущественно в структурно-организованной форме, но небольшое их количество находится в цитоплазме в свободном виде 6 – 8 процентов [121,134,151].

Для диагностических целей значимо то, что у здоровых лиц известными нам методами тропоины в крови не выявляются (Hartmann F., Kampmann M., 1998)

В периферический кровоток тропоины поступают как в свободном, так и в связанном с другими компонентами тропоинового комплекса. В венозной крови тропоины появляются спустя 4,5-5 часов и достигают своего пика через 12-24 часа от начала ишемического воздействия и сохраняются на протяжении 5-7 дней, а по данным некоторых авторов до 14 дней. Появляются в кровотоке эти белки даже при минимальном повреждении миокарда [78]. Высокая чувствительность и специфичность тропоиновых тестов привлекает все большее внимание и детских кардиологов, следует при этом отметить, что внедрение в диагностический алгоритм постгипоксических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы надежного биохимического метода могло бы быть крайне полезно для неонатальной кардиологии [134]. Однако внедрение этого теста в педиатрическую практику запаздывает.

Чувствительность метода определения тропоинов Т и І близка к 100%, минимально фиксируемый уровень – 0,1 мкг\мл. Абсолютная диагностическая чувствительность для кардиального тропоина продолжается 125-129 часов

после повреждения миокарда, что во многом определяет его преимущество, в то время, как КФК –22 часа, ЛДГ –70 часов, миоглобина 48 часов [2].

Определение кардиомаркеров во взрослой практике в настоящее время все более расширяется. Широкое распространение метод получил при постановке диагноза ишемического повреждения миокарда у пациентов со скудной электрокардиографической картиной, и для оценки прогноза и исхода ишемии миокарда [39,47,78,90,97,101,108,147].

Высокие чувствительность и специфичность тропониновых тестов привлекают все большее внимание и детских кардиологов, хотя надо отметить и существование многих нерешенных вопросов. Это отбор детей в группу риска по развитию постгипоксических изменений в миокарде из общего числа новорожденных для проведения данного «недешевого» исследования, не определен референтный интервал Tn I для детей, нет корреляции с другими методами диагностики.

Поскольку к моменту родов и в зависимости от исхода патологический процесс может либо останавливаться, либо иметь дальнейшее продолжение, то уровень и степень повреждения организменных систем компенсаторного характера будут неодинаковы. Гипоксическое поражение сердечно-сосудистой системы может проявляться либо персистированием фетальных коммуникаций и неонатальной легочной гипертензией, либо дисфункцией миокарда с дилатацией полостей, либо транзиторной ишемией миокарда, либо классическим инфарктом, либо нарушением регуляции сердечной деятельности с формированием вегето-висцеральных нарушений и нарушениями ритма сердца. Таким образом, перед нами – исходы, однако причины не всегда очевидны. В каких случаях изменения носят функциональный характер, а в каких случаях они более глубокие, затрагивающие структуру кардиомиоцита? Этот вопрос, по нашему мнению и может быть решен с помощью внедрения в комплексную диагностику определения компонентов тропонинового комплекса.

Детская кардиохирургия, онкология - это отрасли, где уже доказана высокая диагностическая ценность определения уровня кардиомаркеров тропонинового ряда, в большей степени ТnT.

Предварительные результаты исследований связи уровня тропонина Т и тяжести повреждения миокарда при кардиохирургических вмешательствах показали, что определение уровня ТnТ более 7,5 мкг/мл в течение 72 часов после операции свидетельствует о тяжелом поражении миокарда и вероятном осложненном послеоперационном периоде (Grant, 1992). Надо сказать, что в кардиохирургии, при крайне высоких значениях уровня ТnТ избирается тактика метаболической коррекции, улучшения питания миокарда и только после снижения уровня ТnТ рекомендуется оперативное вмешательство (Kaplan, 1997)

Накоплены данные о появлении в крови высоких уровней тропонинов, при проведении радиочастотной аблации аритмий у детей [47].

В детской онкологии метод используется для выявления дилатационной кардиомиопатии сформировавшейся под влиянием кардиотоксического действия антрациклинов (Lipshultz, 1997).

При трансплантации сердца доказано, что низкий уровень тропонина I в крови доноров ассоциирован с лучшим уровнем выживаемости реципиентов в возрасте до одного года (Hirsch, 1996).

Одно из первых применений в неонатологии описано Genser N.1994 и другими авторами. У 35 новорожденных из 150 была зафиксирована острая гипоксия, что было подтверждено определением рН пуповинной крови менее 7,2. У всех этих детей уровень тропонина в крови был значимо выше, чем у остальных.

Мякишевой О.А. [62] в 1998 году была предпринята попытка качественного определения тропонина Т в крови новорожденных детей родившихся от матерей с тяжелым гестозом. Автором использовался качественный метод Boehringer – Mannheim. Исследования проводились в

условиях родильного отделения среди доношенных новорожденных, перенесших хроническую и острую гипоксию.

В печати появляются единичные работы по применению данного метода у новорожденных детей с последствиями ишемического воздействия [30].

Однако исследований Тп I у детей с различной массой тела при рождении и определением референтного интервала до сих пор проведено не было. Не было проведено и клиничко-лабораторно-диагностических сопоставлений, также нет сравнительных данных о чувствительности методов определения КФК и тропонинов у новорожденных. В доступной литературе нет указания на морфологические изменения в сердечной мышце новорожденных с высокими концентрациями тропонина I, выявленными при рождении.

Клинические проявления страдания сердечно-сосудистой системы у новорожденных минимальны: они сводятся к определению глухости тонов сердца при нормальной частоте сердечных сокращений, иногда выслушивается систолический шум над областью легочной артерии (Слущкая Г.М., Вязгина В.Г. 1984). Это происходит тогда, когда зона ишемии достаточно мала, и неповрежденный миокард справляется с существующей гемодинамической нагрузкой, в значительной степени компенсируя утраченную функцию поврежденной сердечной мышцы. У части новорожденных транзиторная ишемия миокарда сопровождается картиной острой сердечной недостаточности с расширением границ сердца, легочно-венозным застоем, тахикардией, цианозом, расстройствами дыхания (Figler Rinley J et all 1979 Ziegler R 1956). При этом может наблюдаться тотальная правожелудочковая или левожелудочковая недостаточность [147]. Такая ситуация возникает в том случае, если существующая функциональная нагрузка превышает сократительные возможности оставшегося неповрежденным миокарда. Голикова Т.М. (1983г) выделяет следующие симптомы, свидетельствующие о гипоксическом поражении миокарда:

одышка, цианоз, затруднение вскармливания, нечеткость контуров сердечной тени на рентгенограмме грудной клетки, расширение сердечной тени средостения, увеличение печени, периорбитальные отеки, нарушение частоты и ритма сердца, фиксированный ритм сердца с частотой 110 – 140 ударов в минуту не изменяющийся во время записи ЭКГ в течение 3х минут, а также при крике, беспокойстве или физической активности ребенка, тахикардия, брадикардия. Ломако Л.Т. добавляет к этим симптомам общую бледность или мраморность кожи, локальный цианоз, приглушенность или глухость тонов сердца, реже их усиление, появление систолического шума. Однако, по данным Прахова А.В., полученным на основании исследования 283 новорожденных, транзиторная постгипоксическая ишемия протекает бессимптомно в 60 % случаев, а у маловесных и недоношенных, еще и маскируясь симптомами сопутствующих патологических состояний. Полученные данные остро ставят проблему диагностики гипоксически-ишемического повреждения миокарда на одно из первых мест в неонатальной кардиологии. Не стоит забывать и о повреждении миокарда при врожденных инфекциях.

Известным и доступным методом диагностики повреждения миокарда является электрокардиографическое исследование. Изменения на ЭКГ отражают электрическую и косвенно биохимическую активность поврежденного миокарда, таким образом, возникает еще одна проблема, а именно необходимость биохимических и ЭКГ сопоставлений. При гипоксии кардиомиоцитов в течение нескольких минут воздействия наблюдается ингибирование ферментных транспортных систем мембран (Натрий-Калий АТФазы) [49]. Ингибирование калий-натриевого насоса приводит к снижению скорости восстановления разности концентраций ионов натрия и калия по разные стороны мембраны и уменьшению потенциала покоя [53,61,114], что ведет к значительному снижению возбудимости и скорости проведения возбуждения по ишемизированной области. В

зависимости от степени повреждения отдельных групп сердечных клеток в зоне ишемии возможно формирование очагов большего или меньшего мембранного потенциала и поражение кабельных свойств кардиомиоцитов. Таким образом, зона ишемии в поврежденном миокарде представляет собой мозаичную карту участков, в которых поражение электрических свойств меняется от незначительных до полной потери электрической активности [83]. При ишемическом повреждении в миокарде токи действия функционально измененного участка отличаются по своей величине от токов действия нормальных участков этого отдела. [64,126]. Различия в степени поляризованности нормального и поврежденного участков на ЭКГ проявляются смещением от изолинии отрезка ST и зубца T [36,44,74].

В миокарде могут появиться очажки, не возбуждающиеся и не участвующие в сокращении [72,127]. Этот процесс отражается на ЭКГ деформацией зубца T [8,12,75,77]. Сегмент ST соответствует периоду равномерной негативизации миокарда, когда в сердце отсутствует разность потенциалов. Для умеренного изменения сегмента ST достаточно, чтобы в пределах данного отдела сердца имелся функционально измененный участок, потенциал действия которого отличался бы по своей величине от тока действия нормальных участков этого отдела [83].

По данным ЭКГ трудно отдифференцировать очаговую дистрофию обратимого характера от мелкоочагового инфаркта миокарда, так как в том и другом случае на ЭКГ обнаруживают нарушение процесса реполяризации в виде изменения сегмента ST и зубца T. Если в зону поражения вовлечены элементы проводящей системы, то на ЭКГ можно зарегистрировать блокадные комплексы. Так в некоторых случаях при ишемическом повреждении обнаруживают блокаду правой ножки пучка Гиса [12,26].

Тем не менее, изменения ЭКГ не всегда отражают глубину повреждения миокарда. Даже у взрослых пациентов оптимальная диагностика достигается в 54% случаев (Ганелина И.Е, 1977). В случае же инфаркта миокарда

изменения на ЭКГ фиксируются в 60-85%, остальные случаи трактуются как неясные признаки повреждения. У детей вероятность правильного диагноза еще меньше [34]. Комплексное использование для исследования постгипоксического повреждения ССС определения кардиомаркеров повреждения миокарда (в частности тропонинов) совместно с электрокардиографическим исследованием может повышать диагностическую ценность обоих методов, однако верность этого утверждения для неонатальной кардиологии пока не очевидна.

Ультразвуковое исследование сердца в диагностике ПИМ и инфарктов позволяет изучить сократительную способность миокарда левого желудочка и основные показатели центральной гемодинамики, которые в совокупности с другими данными отражают степень нарушения метаболических процессов в сердечной мышце. По мнению Лукиной Л.И. и Котлуковой Н.П. (1994) , новорожденные с постгипоксическим поражением миокарда имеют нарушения сократимости сердечной мышцы в виде снижения фракции выброса. Ломако Л.Т. (1990) также отмечает снижение сократительной способности миокарда желудочков у новорожденных, перенесших тяжелую гипоксию.

Значение эхокардиографии в неонатальной кардиологии трудно переоценить. Однако на первых порах, новорожденный, особенно новорожденный с низкой и крайне низкой массой тела, зачастую находящийся на управляемом дыхании, мало мобилен, а проведение эхокардиографии в родовой и палате новорожденного, т.е. непосредственно у «постели больного» сопряжено с рядом трудностей. Но в рамках диспансерного наблюдения, данный метод незаменим. То же касается метода продленного мониторинга электрокардиограммы по Холтеру [57]. Оба эти метода хорошо зарекомендовали себя в рамках специализированных кардиологических отделений, но как скрининговые методики для родильных домов и реанимаций новорожденных пока мало приемлемы.

Таким образом, современные данные медицинской литературы свидетельствуют об имеющихся клинических и ЭКГ признаках острой ишемии и даже инфаркта миокарда у новорожденных, а так же неинфарктных повреждениях сердца.

Однако, в доступной литературе мы не нашли информации о том, каких новорожденных нужно выделять в группу риска по развитию стойких изменений в миокарде различного генеза. Также нет сведений о том, в какой степени страдает у них ранняя адаптация после рождения. Слабо освещены вопросы диагностических параллелей повреждения сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Из имеющихся электрофизиологических критериев постгипоксической ишемии миокарда не отобраны те, которые имеют достоверную взаимосвязь с повреждением кардиомиоцита. И, как уже было сказано выше, мы не нашли данных о степени морфологических изменений в миокарде погибших новорожденных, у которых при жизни были выявлены высокие концентрации тропонина I в крови.

## ГЛАВА 2

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Состав исследуемой группы

Работа выполнялась на кафедре детских болезней лечебно-профилактического факультета Уральской государственной медицинской академии (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Шилко В.И.), клинических базах: Областная Детская больница №1 (главный врач - к.м.н. Боярский С.Н.), Муниципальное учреждение Детская городская больница № 10 (главный врач – д.м.н. Аронскинд Е.В.).

Комплексное клинико- функциональное и лабораторно-инструментальное обследование было проведено 120 детям в возрасте от первых суток и включало анализ анамнестических и клинических данных 103 маловесных детей с сочетанной гипоксией, группу сравнения составили из 17 доношенных новорожденных. Всем новорожденным, наряду с общими клинико-лабораторными анализами, начиная с первых суток, проводилось исследование крови для определения уровня кардиомаркера тропонина I. У двадцати детей мы смогли проследить за изменением уровня тропонина I в динамике.

Из 103 детей с малой массой тела при рождении 71 родился недоношенным (в среднем гестационный возраст составил 33 недели) с массой  $2176,5 \pm 53,3$  граммов; 32 ребенка родились в сроке 38 - 40 недель, с массой  $2595,7 \pm 35,1$  граммов. В качестве группы сравнения были обследованы 17 доношенных новорожденных детей с массой  $3377,8 \pm 56,4$  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.

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

Длительность наблюдения за детьми составила от одного месяца до шести, что позволило проследить особенности развития новорожденных и охарактеризовать состояние основных функциональных систем, в том числе – сердечно-сосудистой системы.

При обследовании детей были использованы клинические, электрофизиологические, ультразвуковые методы исследования. Для изучения анамнестических данных были разработаны индивидуальные регистрационные карты, в которые вносили сведения о состоянии здоровья матери, течении беременности, родов. Для определения возможных факторов риска развития патологии сердечно-сосудистой системы проводилось изучение генеалогического, медико-биологического и социального анамнезов. Особое внимание обращалось на состояние здоровья родителей, членов семьи, акушерский анамнез и течение беременности у матери. Анализировались интранатальный и неонатальный периоды жизни ребенка, а также первые шесть месяцев жизни.

Отбор детей велся методом случайной выборки. Обследование детей начиналось со сбора анамнеза, затем проводился осмотр педиатром, клинические лабораторные исследования и исследование крови на кардиомаркер тропонин I, а также на КФК. Затем осуществлялись необходимые диагностические мероприятия. Дети осматривались по унифицированной методике с определением антропометрических показателей, контролем основных возрастных физиологических параметров. В рамках работы проводилась и оценка неврологического статуса.

Из 103 новорожденных 99 чел. (97 %) были переведены на второй этап выхаживания в больницы города и 4 чел. (3 %) выписаны домой под наблюдение участкового педиатра. По общему состоянию новорожденных,

17 чел. (16,5%) детей были переведены в условия реанимационного отделения. Двое из 103 (1,94%) детей умерли, в связи с чем, в работу были включены материалы патолого-анатомических исследований и подробная морфологическая характеристика ткани сердца и других органов умерших. Морфологические исследования проводились в Лаборатории ЦНИЛ УГМА к.б.н. Крохиной Н.Б. и на кафедре патологической анатомии ММА им. Сеченова профессором, д.м.н. Куликовым Л.С.

Выделенные группы новорожденных и их биохимические, электрофизиологические данные анализировались нами в связи с поставленными целями и задачами: а именно, в какой степени причины, приводящие к малой массе тела при рождении, влияют на органическое поражение сердечной мышцы и выявить оптимальные диагностические критерии этих повреждений.

Методы исследования включали в себя:

экспертную оценку регистрируемой документации; обменную карту, историю родов, историю болезни (форма №3), историю развития ребенка (форма № 112), выписные документы из родильного дома и отделений патологии новорожденных.

Проведение клинического осмотра педиатром, неврологом. Вопрос об осмотре другими специалистами решался индивидуально по показаниям.

Лабораторные клинические методы исследования проводились всем детям при поступлении и в динамике не реже двух раз за время пребывания в родильном доме (в среднем около 5 суток). Общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимическое исследование крови с определением уровня общего белка, альбуминов, глюкозы, мочевины, билирубина, трансаминаз проводились на базе лаборатории МУ ДГБ № 10.

Из кардиотропонинового комплекса нами определялся тропонин I (ТnI) в венозной крови. Использовался прямой иммунохемолуминисцентный метод на анализаторе AXSYM system (Abbot). Программа была откалибрована на

определение значений тропонина I с точностью до десятых долей нг/мл. Следует отметить, что нормативного уровня ТnI у новорожденных в настоящее время нет. Для взрослых пациентов уровень тропонина I при котором выставляется диагноз «инфаркт миокарда» составляет 0,5 нг/мл. Анализ крови выполнялся в условиях биохимической лаборатории Областной детской клинической больницы № 1. Для сравнения диагностической ценности определения кардиомаркера тропонина I и КФК – общей и КФК – MB у 37 новорожденных из опытной группы нами были выполнены параллельные исследования (Заведующий лабораторией - кандидат медицинских наук Савельев Л.И.).

В план обследования всем детям входило ультразвуковое исследование головного мозга, а так же органов брюшной полости и почек.

Изучение головного мозга мы осуществляли с помощью метода нейросонографии. Использовались датчики секторального сканирования с частотой 5,0 мГц и линейные датчики с частотой 7 мГц. Сканирование проводилось во взаимно перпендикулярных плоскостях (сечениях) – фронтальных (коронарных), сагиттальных и парасагиттальных. В коронарных и парасагиттальных плоскостях в результате последовательного поворота датчика получали стандартные сечения (К.В.Ватолин, 1995). При транскраниальной вентрикулометрии (через височную кость), по методике предложенной А.С.Иовой оценивались размеры наружных и внутренних ликворных пространств.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и мочевого пузыря нами проводилось для уточнения топографии и особенностей строения органов мочевого выделения, а так же с целью выявления пороков развития и для определения морфо-функциональной зрелости структур. Ультразвуковые исследования были проведены на ультразвуковом сканере Vivid 3 (Дженерал Электрик, США) с использованием конвексного датчика с частотой 2,5-5МГц. Исследование выполнялось полипозиционно с

продольным и поперечным сканированием в сагиттальной и фронтальной плоскостях. В В-режиме определяли длину, толщину, ширину почек. Проводили измерение толщины паренхимы и коркового слоя почки. Ультразвуковые методы осуществлялись в отделении лучевой диагностики.

Электрокардиографическое исследование осуществляли с использованием одноканального электрокардиографа ЭК1Т «Малыш». Запись велась нами по стандартной методике: 6 отведений от конечностей (3 стандартных и 3 усиленных), и 6 грудных, для оценки variability ритма применялась удлиненная запись во втором стандартном отведении. Осуществлялось динамическое отслеживание ЭКГ параметров во время пребывания ребенка в стационаре, и после выписки в сроке 3, 6,9 месяцев и в год.

Большая часть ультразвуковых, все электрокардиографические исследования на втором этапе выхаживания, все катamnестические наблюдения, а также сбор данных анамнеза, анализ обменных карт, историй родов и историй болезни новорожденных, выполнен непосредственно автором.

## **2.2. Сопоставление результатов определения уровня общей КФК, КФК-МВ активности с выявляемыми уровнями тропонина I в крови у новорожденных**

В настоящее время продолжается определение активности кардиоспецифического изофермента МВ-креатинфосфокиназы (МВ-КФК) в сыворотке крови у новорожденных, чем и ограничивается специфичная маркерная диагностика. Впервые активность КФК-МВ в периоде новорожденности была изучена Jouppila R. et all (1978). По их данным у здоровых новорожденных детей не было обнаружено подъема активности КФК-МВ в течение раннего неонатального периода. Среди детей, родившихся в асфиксии, у половины было обнаружено повышение активности КФК-МВ. Nelson R. et all считают, что такие новорожденные дети имели легкую форму

миокардиальной дистрофии. В 1980 Guestas R. Также показал высокий подъем активности КФК-МВ у новорожденных, перенесших асфиксию. Primhak R. et all (1985) изучавшие активность КФК-МВ в динамике первых дней жизни регистрировали высокую и длительную активность изофермента у новорожденных, родившихся в асфиксии. Однако, авторы ряда работ, написанных в последнее, время ссылаются на низкую специфичность тестов (Калмыкова А.С., 1997, Царегородцева Л.В., 2004). В связи со сказанным, мы решили провести ряд клиничко-лабораторных сопоставлений, сравнивая положительные и отрицательные результаты у обследуемых пациентов.

Для 37 новорожденных, из числа обследованных на тропонин I, определялся уровень общей активности КФК, КФК-МВ активности. Образцы крови для определения данных параметров были из идентичных, параллельных с TnI проб.

Результаты сопоставления. В группе детей, не имевших признаков гипоксического воздействия, с уровнем сTn I в крови 0-0,1 нг/мл - 9,35% детей имеют достоверное повышение уровня КФК в крови. В группе с высоким тропонином I уровень общей КФК был менее 700, однако значительно больше 6% отмечалось соотношение КФК-МВ к общей КФК, т.е. в группе с доказанным гипоксическим воздействием достоверного повышения КФК нами выявлено не было.

При проведении клиничко - лабораторно инструментальных сопоставлений мы не выявили четкой взаимосвязи повышения уровня КФК ни с задержкой внутриутробного развития, ни с гипоксическим повреждением головного мозга, а так же не нашли ЭКГ критериев, сопровождающих гипоксическое повреждение миокарда.

Полученные данные дают нам возможность предположить, что метод определения активности общей креатинфосфокиназы в сыворотке крови у новорожденных имеет ограниченные возможности при диагностике ишемии миокарда гипоксического генеза, так как он отражает повреждение не столько

мышцы сердца, сколько гипоксические повреждения других тканей организма, в частности скелетной мускулатуры и головного мозга. Поэтому в диагностическом алгоритме предпочтение должно быть отдано методике определения тропонина I, а от определения КФК следует отказаться.

### **2.3. Статистические методы обработки полученных данных**

Математическая обработка полученных результатов проводилась на компьютере Pentium 4 с применением программного пакета «Excel 2007» и «Biostat». Для удобства подготовки массива клинико-биохимических параметров детей и их матерей была разработана формализованная карта, на основании которой создана компьютерная база данных. 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 и Крускала-Уоллиса. Дискретные величины сравнивались с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

В качестве методов статистического анализа факторов риска повышения тропонина у новорожденных детей в нашей работе использованы методы базовой статистики и линейный дискриминантный анализ Фишера.

Дискриминантный анализ является статистическим методом, который позволяет изучать различия между двумя и более группами объектов по нескольким переменным одновременно. Дискриминантный анализ для двух групп называется линейным дискриминантным анализом Фишера после работы Фишера (Fisher, 1936).

Основным предположение дискриминантного анализа является то, существуют две или более группы, которые по некоторым переменным отличаются от других групп. Дискриминантный анализ помогает выявлять различия между группами и дает возможность классифицировать объекты по

принципу максимального сходства. Основная идея заключается в том, чтобы определить отличаются ли совокупности по среднему какой-либо переменной (или линейной комбинации переменных), и затем использовать эту переменную, чтобы предсказать для новых объектов их принадлежность к той или иной группе.

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 I методами математического анализа. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Клиническая характеристика наблюдавшихся детей

В соответствии с поставленными задачами проведено полное клиническое обследование 120 новорожденных. Из них 103 ребенка с малой массой тела при рождении (основная группа). Группа была гетерогенна и состояла из недоношенных новорожденных ( $n=72$ ) и детей, родившихся в срок, но с ЗВУР, т.е. имеющих на момент рождения дефицит массы тела и недостаточные ростовые показатели ( $n=31$ ). Кроме того, полученные данные сравнивались с группой условно здоровых детей, т.е. родившиеся в срок и без дефицита массы тела ( $n=17$ ). Среди обследованных детей мальчиков было 16 человек (51,6%) в группе маловесных детей; 50% (36 человек) в группе недоношенных детей; и 8 человек (47,1%) в группе сравнения. Таким образом, группы были практически равными по половому составу.

*Недоношенные дети* появились на свет в среднем на 33 неделе гестации, их вес в среднем составил 2176 граммов, а средний рост 45 см.

Маловесные дети родились на 38 – 40 неделе, массу тела при рождении имели в среднем 2595 гр., а рост 48 см.

Средние показатели доношенных новорожденных следующие: 39-40 недели гестации, вес 3377 граммов, рост 51 см.

Как уже было сказано выше, группа недоношенных детей состояла из 72 детей. Средний возраст матерей недоношенных детей был несколько выше, чем в остальных двух группах и составил 29 лет.

Особенностями анамнеза были следующие: влияние профессиональной вредности во время беременности отмечалось у матерей 20-ти новорожденных (27,7 %), практически столько – же, 19 матерей (26,4%) имели вредные

привычки (курение во время беременности, употребление спиртных напитков и наркотических средств).

Отягощенный акушерский анамнез отмечался у 25 женщин (34,7%) .

Течение беременности осложняли следующие патологические факторы: угроза прерывания - 33,3%, наличие хронической фетоплацентарной недостаточности у 45,8%, не обследовались и не наблюдались во время беременности 13,8 % женщин. Гестоз беременности отмечен у 43,1 % женщин, гестоз 2 половины беременности у 19,4 %. Анемия наблюдалась у 52,7 % женщин. Указание на патологическое состояние плаценты имелось у 33,3 %. Маловодие и многоводие выявлялись у 1,38% и 12,5% женщин соответственно. Резус – конфликтные состояния возникли в 9,7% родов. Такое - же количество женщин страдало во время беременности расстройствами со стороны эндокринной системы (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет). Патология почек была выявлена у 36,1% женщин.

Следует отметить, что среди близких родственников недоношенных новорожденных, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, а именно, ранняя смертность от острого коронарного синдрома встречалась в 38,9% случаев, достоверно чаще в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Длительный безводный период осложнил течение родового акта у 13,8% женщин.

Путем кесарева сечения на свет появились 29 новорожденных (40,3%), что статистически достоверно отличает группу недоношенных детей от группы сравнения. Тогда, как в среднем, по России эта цифра составляет от 15 до 17%, и только в крупных перинатальных центрах, где кумулируются женщины с патологически протекающей беременностью, процент оперативных родов достигает 40%.

Матери недоношенных новорожденных во время беременности страдали кольпитом неясной этиологии 26,4%, уреоплазмозом 9,7%,

герпетической инфекцией 11,1%, хламидиозом 8,3%, токсоплазмозом 2,7%, цитомегаловирусной инфекцией 5,5%, кандидозом 9,7%, микоплазмозом 4,2%, трихомонадозом и гепатитом в 1,4% случаев.

Оценка по шкале Апгар на 1 минуте составила в данной группе: от 1-го до 4-х баллов - 16,7%, 5-6 баллов 42 %, 7 баллов - 25% новорожденных.

Общее состояние оценивалось, как тяжелое у 34,7%, из них 8(11,1%) были взяты на искусственную вентиляцию в родовом зале. Состояние 38,9% детей – квалифицировались как средне - тяжелое, а 3 ребенка (4,2%) находились в состоянии средней тяжести, ближе к удовлетворительному, и были на 5-6 сутки выписаны из родильного дома под наблюдение участкового врача. Остальные 95,8% новорожденных были переведены на второй этап выхаживания.

Среди симптомов и синдромов, определяющих тяжесть состояния после рождения, преобладали: гипербилирубинемия, ППЦНС тяжелой степени, судорожный и геморрагический синдром. Наблюдались также гемодинамические и кардиореспираторные нарушения от легкой степени до тяжелых проявлений, от кислородной зависимости до ИВЛ. В клинической картине были отмечены симптомы сердечной недостаточности: брадикардия, апноэ, цианоз, одышка, а так же, у части детей выслушивался систолический шум неорганического характера.

При нейросонографическом исследовании у новорожденных этой группы были выявлены морфологическая незрелость головного мозга. При этом преобладала перивентрикулярная ишемия второй и третьей степени выраженности, атрофические изменения в головном мозге, субэпидимальные кровоизлияния первой и второй степени, формирование в отсроченном периоде внутренней и наружной гидроцефалии. УЗИ почек выявило признаки морфологической незрелости у 43,1% новорожденных, гипоплазию почек у 26,4% и пиелозктазию у 22,2% новорожденных. Реактивные изменения

печени отмечались нами у 13,8% детей, а УЗ признаки гипотонии желчного пузыря у 4,1% новорожденных.

Два ребенка из данной группы (2,7%) были в отсроченном периоде (на 9 и 10 сутки) переведены в отделение реанимации с проявлениями сепсиса и тяжелой неврологической симптоматики, где произошла остановка сердца и была зафиксирована биологическая смерть. Летальность составила 2,7%. Подробное описание этих двух случаев будет представлено в четвертой главе.

*Группа детей, родившихся в срок, но с дефицитом массы тела* (31 новорожденный) характеризовалась следующим. Средний возраст матерей – 25 лет. Профессиональная вредность встречалась в данной группе в 38,7%, отягощенная наследственность по заболеваниям ССС – 22,5%, вредные привычки – 35,4%.

Особенности протекания беременности были следующими: угроза прерывания – 38,7%, ХФПН – 58%, процент женщин, не обследованных и не наблюдавшихся во время беременности 9,6. Гестозы первой и второй половин беременности наблюдались у 41,9% и 25,8% соответственно, анемия составила – 58%, многоводие встречалось в 16,1% случаях.

Длительный безводный период – 19,3%, резус – конфликт – 12,9%. У 38,7% матерей отмечена патология мочевыводящей системы.

Процент оперативного родоразрешения составил - 22,5%.

Оценка по шкале Апгар на 1 минуте равнялась в данной группе: от 1-го до 4-х баллов - 16,1%, 5-6 баллов 22,6%, 7 баллов - 61,3% % новорожденных.

Тяжелое общее состояние при рождении отмечалось у 32,3% новорожденных, 54,8% младенцев имели средне тяжелое состояние, а удовлетворительными были признаны 12,9% детей.

Клиническими симптомами, преобладающими у новорожденных этой группы были симптомы интоксикации, неврологические нарушения средней степени тяжести, дисфункция желудочно–кишечного тракта, геморрагический синдром. Гемодинамические и кардиореспираторные нарушения в данной

группе также имели место, как и в группе недоношенных детей, но проявлялись чаще в легкой и средне-тяжелой степени. Только один ребенок из данной группы был взят на аппарат искусственной вентиляции легких, и у одного ребенка было отмечено резкое ухудшение состояния к концу первых суток жизни в виде брадикардии, разлитого цианоза, приглушенности тонов и кислородной зависимости.

В итоге - 87,1% новорожденных были переведены на второй этап выхаживания, а 12,9% детей были выписаны домой под наблюдение участкового врача.

При нейросонографическом исследовании у детей данной группы преобладала перивентрикулярная ишемия первой и второй степеней. Субэпидимальные кровоизлияния первой степени встречались с той же частотой, что и в группе недоношенных детей. Значительно чаще у этих детей в отсроченном периоде формировалась наружная гидроцефалия. Среди изменений в ультразвуковой картине почек нельзя не отметить преобладание пиелоектазий и гидронефротических трансформаций почек у детей данной группы.

Из выявленных ЭКГ критериев можно отметить лишь изоэлектрические зубцы Т, которые встречались достоверно чаще, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Летальности, среди детей данной группы, отмечено не было.

Клиническая характеристика условно здоровых новорожденных (17 детей) характеризовалась тем, что дети родились от матерей, средний возраст которых составлял 25 лет.

Отличиями данной группы можно считать частую встречаемость ХФПН - 52,1%, анемии 65,2% и обвития пуповиной - 30,4%. Наше мнение, что этот фактор и привел к появлению минимальной неврологической симптоматики у части детей. Однако следует отметить, что данные патологические симптомы быстро купировались.

Оценка по шкале Апгар на 1 минуте составила в группе: от 1-го до 4-х баллов - 4,3%, (один ребенок, родившийся с тугим обвитием пуповиной, однако к 5 минуте его состояние улучшилось, и оценка выросла до 6 – 7 баллов), 5-6 баллов - 21,7%, 7 баллов и выше - 74%

Летальности, среди доношенных новорожденных, отмечено не было.

## **3.2. Результаты клинико-инструментальных методов исследования**

### **3.2.1. Значения кардиомаркера тропонина I у новорожденных детей**

Как было указано выше, одной из задач нашей работы было изучить, в какой степени тяжесть состояния в периоде новорожденности определяется повреждением миокарда. Для этого необходимо было определить уровень кардиомаркера тропонина I у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде. Также, мы произвели сопоставление уровня тропонина I в группах недоношенных и маловесных детей и с группой сравнения. Необходимо отметить, что при обследовании доношенных новорожденных без задержки внутриутробного развития нами дважды были зафиксированы положительные значения тропонина I (более 0,5 нг/мл). В первом случае у новорожденного, мать которого не состояла на учете в женской консультации во время беременности, а после родов самовольно ушла из родильного дома, что не позволило нам проанализировать причину высокого значения сTnI. В другом случае у новорожденного при дообследовании был выявлен порок сердца (дефект межпредсердной перегородки). Оба эти ребенка были исключены из группы сравнения, хотя работа по исследованию уровня тропонина I у новорожденных, и доношенных в том числе, вероятнее всего должна быть продолжена, и возможно будут найдены закономерности, позволяющие объяснить эти находки.

Подавляющее большинство детей в нашем исследовании были обследованы с первых по четвертые сутки, в связи, с чем сравнения выполнялись в данном периоде. Нами было принято следующее обозначение:

недоношенные дети – группа 1, маловесные дети, родившиеся в срок – группа 2, группа сравнения - 3.

Для первого дня исследования в группах 1, 2 и 3 имелись 5,4 и 1 ребенок соответственно. Следовательно, можно провести сравнение первой и второй группы. Сравнение с третьей группой невозможно, так ребенок всего один и дисперсия равна 0. Из непараметрических критериев для сравнения двух групп, как уже говорилось выше, мы использовали критерий Манна-Уитни, который выявил, что статистически значимого отличия уровня тропонина I в группах 1 и 2 нет ( $p=0,06$ ).

Для второго дня исследования в группах 1, 2 и 3 имеется 19,7 и 10 детей соответственно. Следовательно, можно провести сравнение всех трех групп. Из непараметрических критериев для сравнения трех групп был использован критерий Крускала – Уоллиса, который так же показал, что статистически значимых различий уровня тропонина между группами нет ( $p=0,172$ ).

Для третьего дня исследования: в группах 1, 2 и 3 имеется 16, 7 и 7 детей соответственно, так - же используем критерий Крускала – Уоллиса. Таким образом, вновь не было получено статистически значимых различий уровня тропонина I между группами ( $p=0,166$ ).

Из описания вычислений следует, что для всех дней исследования и во всех группах уровень значимости был более 0,05. Последнее, свидетельствует об идентичном рассеивании показателей в сравниваемых группах. Тем не менее, учитывая данные литературы, свидетельствующие о связи тяжелой кардиальной патологии (ИМ) с высокими значениями тропонина I [126,140] нам представилось существенным выявить факторы, способствующие появлению высоких значений сТпИ в крови новорожденных детей. Возможно, при дальнейшем анализе объяснить их повреждающее действие на кардиомиоцит.

### 3.2.2. Клинико-лабораторные сопоставления у новорожденных в зависимости от уровня выявляемого кардиомаркера тропонина I

В имеющейся медицинской литературе кардиологического направления мы не встретили четких градаций уровня тропонина в крови, тем более с учетом массы тела младенцев. Поэтому, воспользовались следующими рядами параметров 0-0,1 нг/мл, 0,2-0,4 нг/мл, и 0,5 нг/мл и выше.

Применив данную градацию к нашим новорожденным, мы получили 3 подгруппы. Подгруппа А – самая многочисленная представлена 71 новорожденным ребенком, подгруппа Б состоит из 13 человек, третья подгруппа – С - 19 человек. В качестве группы сравнения, мы по прежнему, рассматривали доношенных новорожденных с нормальной массой тела и с уровнем тропонина I 0 - 0,1 нг/мл (n=17). Однако основные статистические действия предпринимались нами в отношении групп с тропонином 0,2-0,4 нг/мл, 0,5 и более нг/мл в сопоставлении с группой 0 – 0,1 нг/мл. По нашему мнению, подобный анализ позволил бы так же вычислить и референтный интервал для новорожденных.

При оценке полового состава в подгруппах было отмечено, что в группе сравнения, и в подгруппе А количество мальчиков и девочек примерно одинаково. В подгруппах же с более высокими значениями тропонина I количество девочек уже значительно превышало количество мальчиков 77% и 23%; 63,1% и 36,9% соответственно.

Характер течения беременности и родов, а так же соматическая патология матерей представлены в таблице 3.1.

Неблагоприятные факторы прогенеза и структура экстрагенитальной патологии матерей наблюдаемых детей

Анализируемые признаки	А		Р	С	
	Тп I 0 - 0,1 нг/мл n=71	Тп I 0,2 - 0,4 нг/мл n=13		Тп I 0,5 и выше нг/мл n=19	Р
Проф. вредность	20(28,1%)	7(53,8%)	0,22	4(21,05%)	0,63
Вредные привычки	21(29,5%)	3(23,1%)	0,72	6(31,05%)	0,90
Угроза прерывания	25(35,2%)	5(38,4%)	0,88	6(31,05%)	0,84
ОАГА	25(35,2%)	2(15,3%)	0,29	7(36,8%)	0,93
ХФПН	35(49,2%)	7(53,8%)	0,86	9(47,3%)	0,93
Не обследовались	7(9,8%)	3(23,1%)	0,25	4(21,05%)	0,25
Гестоз 1 половины	31(43,6%)	6(46,1%)	0,92	7(36,8%)	0,73
Гестоз 2 половины	14(19,7%)	3(23,1%)	0,82	5(26,3%)	0,62
Анемия	43(60,5%)	6(46,1%)	0,61	7(36,8%)	0,30
Многоводие	8(11,2%)	1(7,6%)	0,73	5(26,3%)	0,17
Маловодие	2(2,8%)	1(7,6%)	0,41	0	0,47
Длительный безводный период	11(15,4%)	3(23,1%)	0,58	2(10,5%)	0,63
Патологическая прибавка массы	3(4,2%)	0	0,46	0	0,37
Патология плаценты	20(28,1%)	3(23,1%)	0,77	4(21,05%)	0,63
Оперативные роды	23(32,3%)	7(53,8%)	0,33	6(31,05%)	0,96
Патология почек у матери	29(40,8%)	5(38,4%)	0,18	4(21,1%)	0,26
Нарушение гормонального статуса	6(8,4%)	3(23,1%)	0,18	0	0,21

Из анализа представленных в таблице данных видно, что значимого влияния на рождение детей с повышенным уровнем тропонина I не имел ни один из факторов.

В то же время 44,15% матерей (из подгрупп В и С), родивших маловесных детей с уровнем сТп I более 0,2 нг/мл не наблюдались в женской консультации и к моменту родов не были обследованы ( $p < 0,05$ ). Женщины, родившие детей из данных подгрупп, в большинстве своем не работали во время беременности и не наблюдались в женской консультации, поэтому трудно считать их социально-адаптированными. Среди матерей доношенных детей, родившихся с нормальными показателями массы, необследованных не было. Значительное влияние социально-демографических характеристик на возникновение и исход патологии сердечно-сосудистой системы, отмечено еще Воронцовым И.М. с соавт. (1997) и подтверждается данными нашего исследования.

Из особенностей течения родового акта можно отметить, что оперативные роды в подгруппах А и С регистрировались примерно с одинаковой частотой (32,3% и 31,5%). В группе сравнения оперативное родоразрешение встречалось на уровне 11,7%, а самый высокий процент отличал подгруппу В новорожденных (53,8%), возможно, именно проведение экстренного кесарева сечения в связи со страданием младенца, позволило избежать повреждения миокарда, а следовательно и высоких цифр тропонина I. С нашей стороны это предположение. Однако, исследования о выборе акушерской тактики при рождении детей с малой массой тела, по нашему мнению должны быть продолжены.

Нами был проведен анализ родословной в семьях детей из исследуемых групп. Значимых результатов получено не было, но нельзя не обратить внимание на то, что высокий процент кардиологической патологии среди близких родственников отмечался в подгруппах А и С (38,02% и 42,1%), т.е. в подгруппе с наибольшим количеством недоношенных новорожденных, и

подгруппе с высокими цифрами тропонина I. В группе сравнения и в подгруппе В наследственность по кардиологической патологии не была отягощена.

Учитывая то, что именно внутриутробные инфекции являются одной из ведущих причин высокой заболеваемости и смертности среди маловесных детей, а так же являются фактором, влияющим на фетоплацентарную недостаточность, а следовательно на перинатальную гипоксию, мы проанализировали спектр инфекционной патологии у женщин из числа матерей, наблюдаемых нами детей до и во время беременности. Данные представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Инфекционные заболевания, выявленные у женщин во время беременности

Анализируемые признаки	A	B	P	C	P
	Tn I 0 - 0,1 нг/мл n=71	Tn I 0,2 - 0,4 нг/мл n=13		Tn I 0,5 и выше нг/мл n=19	
Кольпит неясной этиологии	21(29,5%)	2(15,3%)	0,41	6(31,5%)	0,90
Уреоплазмоз	7(9,8%)	1(7,6%)	0,82	2(10,5%)	0,91
Герпетическая инфекция	9(12,6%)	2(15,3%)	0,82	0	0,13
Хламидиоз	6(8,4%)	0	0,30	3(15,7%)	0,40
Токсоплазмоз	2(2,8%)	0	0,55	0	0,47
ЦМВ	4(5,6%)	1(7,6%)	0,79	0	0,30
Кандидоз	9(12,6%)	0	0,20	2(10,5%)	0,82
Микоплазмоз	3(4,2%)	0	0,46	3(15,7%)	0,10
Сифилис	0	1(7,6%)	0,16	1(5,2%)	0,22
Трихомониаз	1(1,4%)	0	0,67	0	0,65
Гепатит	1(1,4%)	0	0,67	0	0,65

Как видно из представленных данных, в настоящее время нет возможности связать уровень тропонина I в крови с выявленной у женщин инфекционной патологией и возможным внутриутробным инфицированием. Нам кажется, этот факт говорит о том, что необходимо охватывать обследованием всех беременных женщин, в том числе и слабо адаптированные социально слои. Возможно, в алгоритм обследования беременных женщин надо включить и подробное вирусологическое исследование. Не можем не обратить внимание и на то, что в подгруппы В и С попали новорожденные, которые родились от матерей с перенесенным сифилисом в анамнезе (период 2 года). Оба эти случая отличаются высокими значениями сТn. Несомненно, это очень любопытные данные и они должны быть проверены при наблюдении большего количества беременных пациенток с данным специфическим инфекционным заболеванием.

В рамках работы нами были проанализированы особенности клинической адаптации детей из наблюдаемых групп в раннем неонатальном периоде. Данные представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Структура заболеваний в периоде новорожденности у наблюдаемых больных

Анализируемые признаки	А	В	Р	С	Р
	Тn I 0 - 0,1 нг/мл n=71	Тn I 0,2 - 0,4 нг/мл n=13		Тn I 0,5 и выше нг/мл n=19	
1	2	3	4	5	6
ЗВУР	20(28,1%)	4(30,7%)	0,89	11(57,8)	<b>0,028</b>
ППЦНС легкой степени	5 (7,0%)	-	0,34	1(5,2%)	0,80
ППЦНС среднетяжелой степени	49 (69,0%)	4 (30,7%)	0,17	9 (47,3%)	0,40

Продолжение таблицы 3.3

1	2	3	4	5	6
ППНС тяжелой степени	16 (22,5%)	6 (46,1%)	0,20	9 (47,3%)	<b>0,044</b>
КРДС легкой степени	21 (29,5%)	3 (23,1%)	0,72	9 (47,3%)	0,32
КРДС средне-тяжелой степени	15 (21,1%)	1(7,6%)	0,33	3(15,7%)	0,67
КРДС тяжелой степени	5 (7,1%)	1(7,6%)	0,94	2(10,5%)	0,64
Судороги	0	1 (7,6%)	0,16	2 (10,5%)	<b>0,050</b>
Геморрагический синдром	7 (9,8%)	-	0,31	5 (26,3%)	0,06
Синдром интоксикации	12 (16,9%)	4 (30,7%)	0,59	11 (57,8%)	<b>0,022</b>
Гипербилирубинемия	38 (53,5%)	9 (69,2%)	0,59	14 (73,6%)	0,43
Тахи- или брадикардия	25 (35,1%)	5(38,4%)	0,88	7 (36,8%)	0,93
Диффузный цианоз	20 (28,1%)	5 (38,4%)	0,59	7 (36,8%)	0,60
Приглушение тонов сердца	58 (81,0%)	9 (69,2%)	0,72	12 (63,1%)	0,53
Систолический шум	23 (32,3%)	1 (7,6%)	0,15	2 (10,5%)	0,13
Увеличение печени	8 (11,2%)	0	0,23	3 (15,7%)	0,64
Респираторная поддержка	10 (14,1%)	1 (7,6%)	0,57	6 (31,5%)	0,15
Продленная ИВЛ	5 (7,0%)	1 (7,6%)	0,90	2 (10,5%)	0,64
Летальность	0	0	-	2 (10,5%)	<b>0,05</b>

Как видно из таблицы, неблагополучие раннего неонатального периода отмечалось во всех подгруппах. Преобладающей патологией было перинатальное повреждение центральной нервной системы и дыхательные расстройства.

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.) По данным проведенного анализа, очевидно, что в подгруппе с уровнем тропонина 0-0,1 нг/мл преобладали новорожденные с массой тела, соответствующей сроку гестации. В подгруппе С статистически значимая часть детей были доношенные с высокой степенью гипотрофии ( $p < 0,05$ ). Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что задержка внутриутробного развития влияет на уровень тропонина I в крови новорожденных детей, а возможно и на степень повреждения миокарда.

Что касается неврологической симптоматики, то в той или иной степени она описывалась практически у всех новорожденных, в том числе и в группе сравнения. Более того, неврологические симптомы зачастую маскировали проявления других патологических состояний. Такая конкретизация связей высоких титров ТпI с церебральными нарушениями интересовала нас с позиции существования цереброкардиального синдрома, описанного в медицинской литературе.

В группе маловесных детей с низкими значениями тропонина I у 7% детей отмечалась неврологическая симптоматика легкой степени, у 69% детей преобладали симптомы средней степени тяжести, а у 22% новорожденных степень неврологических проявлений была тяжелой.

болезни детей из подгруппы С, погибших в процессе проведения наблюдений при экспертной оценке, не было найдено предположений о заинтересованности сердца в патологическом процессе. Последнее говорит о том, что в настоящее время отсутствует определенная настороженность неонатологов в плане развития нарушений со стороны сердца, и наличие в их диагностическом арсенале достоверного биохимического маркера, указывающего на распад кардиомиоцитов, оказало бы значительную помощь в оценке состояния и прогноза новорожденного.

Нам показалась интересной связь высоких показателей тропонина I в крови новорожденных детей с малой массой тела при рождении и оказании этим детям респираторной поддержки. Частота кислородной зависимости возрастала параллельно с повышением значений тропонина I в крови. Причем, значительной части новорожденных из подгруппы С интенсивная терапия оказывалась не непосредственно в родильном зале в связи с дыхательными расстройствами, а отсрочено – при появлении симптомов сердечной недостаточности. Последнее, могло быть клиническим проявлением ишемии миокарда.

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 мышцы сердца.

Проведенные повторные исследования не позволяют нам сделать серьезных выводов из-за неправильного распределения. Однако, некоторые данные могут быть взяты во внимание. Так, у 12 человек и при первом, и при повторном анализах уровень тропонина I был 0 нг/мл. У пяти человек при первом исследовании на 2 сутки уровень тропонина отмечался от 0,5 нг/мл и выше, при повторном же обследовании на пятые-шестые сутки уровень понижался до 0 – 0,1 нг/мл. У трех новорожденных при повторном

исследовании значения тропонина I выросли по сравнению с первым анализом. Показательными, в данном случае могут быть истории болезни новорожденных З. из монохориальной и биамниотической двойни. У которых на вторые сутки значения тропонина отмечались на уровне 0,5 нг/мл, при повторном же исследовании на шестые сутки у одной девочки уровень возрос до 0,7 нг/мл, а у второй упал до нормативного значения. Примечательно, что именно ребенок с возросшими значениями тропонина потребовал перевода в отделение реанимации на вторые сутки, забегая вперед, скажем, что именно у этого новорожденного отмечалось глубокое смещение сегмента ST относительно изолинии, наблюдавшееся весь период наблюдения.

### 3.2.3. Клинико-лабораторно-инструментальные сопоставления

В рамках комплексного клинико-диагностического обследования всем новорожденным проводилось ультразвуковое исследование внутренних органов, почек и головного мозга для оценки выраженности гипоксически-ишемических изменений. Результаты исследований представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Изменения в эхографической картине у наблюдаемых больных

Анализируемые признаки	А	В	Р	С	Р
	Тп I 0 - 0,1 нг/мл n=71	Тп I 0,2 - 0,4 нг/мл n=13		Тп I 0,5 и выше нг/мл n=19	
1	2	3	4	5	6
Глубокая незрелость ГМ	8(11,2%)	0	0,23	4(21,05%)	0,34
Морфологическая незрелость ГМ	48(67,6%)	8(61,5%)	0,85	10(52,6%)	0,56
ПВИ I-П	29(40,8%)	6(46,1%)	0,82	4(21,05%)	0,26
ПВИ II-III	41(57,7%)	6(46,1%)	0,67	14(73,6%)	0,55

Продолжение таблицы 3.4

1	2	3	4	5	6
Атрофические процессы в ГМ	13(18,3%)	1(7,6%)	0,41	10(52,6%)	<b>0,028</b>
СЭК I	18(25,3%)	0	0,074	2(10,5%)	0,25
СЭК II	10(14%)	1(7,6%)	0,57	5(26,3%)	0,30
Исход в п/кисты	5(7,04%)	0	0,34	2(10,5%)	0,64
ВЖК	5(7,04%)	0	0,34	2(10,5%)	0,64
ВУИ	16(22,5%)	0	0,092	3(15,7%)	0,60
Внутренняя гидроцефалия	4(5,6%)	0	0,39	4(21,1%)	<b>0,05</b>
Наружная гидроцефалия	4(5,6%)	0	0,39	4(21,1%)	<b>0,05</b>
Морфологическая незрелость почек	31(43,6%)	3(23,1%)	0,34	9(47,3%)	0,91
Гипоплазия	20(28,1%)	1(7,6%)	0,20	3(15,7%)	0,38
Пиелозктазия	17(23,9%)	5(38,4%)	0,42	4(21,05%)	0,89
Реактивные изменения печени	10(14,1%)	1(7,6%)	0,57	3(15,7%)	0,94
Гипотония желчного пузыря	5(7,04%)	0	0,34	1(5,2%)	0,80

При проведении УЗ-сонографии было выявлено возрастание частоты перивентрикулярной ишемии II-III степени тяжести, субэпидимальных кровоизлияний II степени по Levene одновременно с повышением уровня тропонина I в венозной крови. У каждого пятого ребенка в подгруппе с максимально высокими уровнями Tn I преобладала глубокая незрелость мозговых структур, хотя глубоко недоношенных новорожденных в ней не было. Вероятнее всего это связано с патологическими процессами, происходящими во время беременности и родов, приводящими к полиорганности поражения (как это было показано выше) и, в том числе, к

морфологической незрелости и органическому повреждению миокарда с выделением в кровь повышенных концентраций тропонина I.

Косвенные признаки инфекционного поражения головного мозга у новорожденных по данным ультразвуковой диагностики (псевдокисты сосудистых сплетений, очаги гиперэхогенности, микрокальцинаты, в проекции стенок боковых желудочков, по ходу стриарных артерий и в таламусах) выявлялись чаще у детей подгруппы А (TnI 0-0,1 нг/мл).

При исследовании головного мозга в динамике так же, у новорожденных подгруппы С достоверно чаще лоцировались нарушения ликвородинамики в виде затруднения резорбции ликвора, и расширения наружных и внутренних ликворных пространств с формированием наружной и внутренней гидроцефалии.

Признаки лейкомаляции, атрофические изменения в головном мозге по данным нейросонографии, достоверно чаще выявлялись в подгруппе С. Сочетание признаков глубокой незрелости, нарастания гидроцефалии и атрофических изменений с высокими цифрами кардиомаркера тропонина I, свидетельствует о перенесенной детьми тяжелой внутриутробной гипоксии, сопровождающейся повреждением одновременно мозговых структур и миокарда, вероятно и создающим предпосылки к формированию цереброкардиального синдрома.

Во всех группах наблюдения имелись признаки гипоксически-ишемических изменений в почках. Однако более выражены эти изменения были у новорожденных подгрупп А и С, среди менее гестационно зрелых детей (подгруппа А) и у пациентов с высокими уровнями тропонина в крови (подгруппа С), что подтверждает тот факт, что сердце и почки в равной степени являются органами-мишенями гипоксически-ишемического воздействия.

У наблюдаемых пациентов чаще, в отличие от детей группы сравнения встречались такие изменения как морфологическая незрелость структур почек, гипоплазия почек и пиелэктазия почек.

Проведенные исследования подтверждают необходимость полного клинико-диагностического обследования ребенка при остром или хроническом воздействии гипоксии, для оценки степени выраженности постгипоксических изменений наиболее уязвимых органов.

Всем детям проводилась стандартная электрокардиография, по результатам которой нами установлено, что практически у всех наблюдаемых детей, регистрировались различные патологические ЭКГ признаки (таблица 3.5).

Таблица 3.5

## Структура электрокардиографических изменений в подгруппах А, В и С

Анализируемые признаки	А	В	Р	С	Р
	Tn I 0 - 0,1 нг/мл n=71	Tn I 0,2 - 0,4 нг/мл n=13		Tn I 0,5 и выше нг/мл n=19	
1	2	3	4	5	6
Активность ПЖ	25 (35,2%)	3 (23,1%)	0,53	6 (31,5%)	0,83
Активность ЛЖ	7 (9,8%)	0	0,26	6 (31,5%)	<b>0,049</b>
Активность ПП	1 (1,4%)	0	0,67	0	0,65
Активность ЛП	0	0	-	0	-
Изоэлектрический Т	20 (28,1%)	3 (23,1%)	0,77	8 (42,1%)	0,41
Инвертированный Т	57 (80,2%)	7 (53,8%)	0,42	8 (42,1%)	0,13
Низкоамплитудный Т	42 (59,1%)	6 (46,1%)	0,64	8 (42,1%)	0,46
Т менее 1/8 в прекардиальных отведениях	34 (47,8%)	4 (30,7%)	0,46	7 (36,8%)	0,59

Продолжение таблицы 3.5

1	2	3	4	5	6
T менее 1/6 в стандартных отведениях	32 (45%)	4 (30,7%)	0,48	7 (36,8%)	0,61
Высокий T	2(2,8%)	0	0,55	2(10,5%)	0,20
ST смещение на 1 мм и > в стандартных отведениях	2 (2,8%)	0	0,55	2 (10,5%)	0,20
ST смещение на 1,5 мм и > в прекардиальных отведениях	3 (4,2%)	1 (7,6%)	0,61	4 (21,05%)	<b>0,045</b>

Как видно из таблицы, по мере увеличения уровня кардиомаркера тропонина I на ЭКГ более часто встречается изоэлектрический зубец T, высокий остроконечный зубец T, миграция водителя ритма, удлинение интервала PQ.

Особое значение приобретают изменения в электрокардиографической картине, которые характеризовались повышением электрической активности миокарда левого желудочка у 31,5% маловесных новорожденных с тропонином выше 0,5 нг/мл ( $p < 0,05$ ). В результате проведения эхокардиографии у 70% этих детей обнаружены дополнительные хорды в полости левого желудочка, которые и оказали, по всей видимости, влияние на электрическую активность миокарда.

Учитывая значимость смещения интервала ST для диагностики инфаркта миокарда у взрослых пациентов, данный показатель был проанализирован нами дифференцированно. 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 при Tn I выше 0,5 нг/мл - в 21,1% случаев. Таким образом, данный показатель встречался достоверно чаще при максимально высоком уровне тропонина I ( $p < 0,05$ ). Учитывая вышеизложенное, можно говорить, о том, что у новорожденных смещение сегмента ST в прекардиальных отведениях соотносится с высоким уровнем тропонина I и с высокой степенью риска повреждения миокарда.

В ходе исследования мы фиксировали и другие отклонения показателей ЭКГ: низкоамплитудные зубцы T, снижение амплитуды основных зубцов, появление патологического зубца Q и другие, но уровни значимости при статистическом анализе были выше 0,05. При изучении нарушений ритма также не было выявлено достоверных сдвигов в сторону тахикардии или брадикардии. Следовательно, эти ЭКГ характеристики в периоде новорожденности малоинформативны, однако в более позднем периоде жизни изменение именно этих параметров часто свидетельствует о перенесенном гипоксическом воздействии.

Обращал на себя внимание ряд особенностей проведения возбуждения по миокарду. Нами документировано присутствие на ЭКГ блокады правой ножки пучка Гиса – в подгруппе А у 8,4% пациентов, в подгруппе В - у 23,07% новорожденных, и в подгруппе С - 10,5%. В группе сравнения данный вариант патологии не встречался. Замедление проведения возбуждения по желудочкам – встречалось нами также во всех подгруппах, кроме группы сравнения, и практически на одном уровне, от 21,05% до 23,07%. Изменения же в проведении возбуждения от предсердия к желудочкам отмечались в равной степени во всех наблюдаемых подгруппах.

Имея широкий диапазон клинических, электрокардиографических изменений при различных уровнях TnI, и для решения поставленной задачи –

определения референтного интервала тропонина I мы воспользовались методом дискриминантного анализа.

Дискриминантный анализ является разделом многомерного статистического анализа, который позволяет изучать различия между двумя и более группами объектов по нескольким переменным одновременно. Дискриминантный анализ состоит из нескольких статистических процедур. Эти процедуры можно разделить на методы интерпретации межгрупповых различий — дискриминации и методы классификации наблюдений по группам. При интерпретации нужно ответить на вопрос: возможно ли, используя данный набор переменных, отличить одну группу от другой, насколько хорошо эти переменные помогают провести дискриминацию, и какие из них наиболее информативны.

В терминах процедуры дискриминантного анализа исследуемый массив данных (материал обучения, обучающая выборка) разделен на три группы по значениям фактора классификации – уровню тропонина (фактор принимает значения 1, 2, 3). Каждая группа содержит вектор наблюдений из 89 признаков, принимающих конкретные значения для объектов (детей), входящих в группу. Необходимо по обучающей выборке сформировать решающее правило прогноза (классификации), относящее с наименьшей ошибкой каждый элемент к группе истинной принадлежности, определить информативность каждого из выбранных признаков, оценить вероятность правильной классификации для каждой группы. Данные представлены в таблице 3.6.

Таблица определения вероятности правильной классификации  
для каждой группы

Признак	Информативность	Коэффициенты решающего правила	
		1	2
Y10 (не обследовался)	0,004	0,02	-0,46
Y13 (анемия)	0,220	0,86	0,25
Y14 (СЗВРП)	0,749	-1,24	-0,71
Y33 (сифилис)	0,529	-2,40	2,99
Y40 (запоздалые роды)	0,063	-0,13	6,97
Y48 (смешанное вскармливание)	0,377	-0,79	0,46
Y49 (грудное вскармливание)	0,229	-0,70	0,31
Y50 (масса при рожд.)	0,193	0,0002	-0,0008
Y56 (атрофия ПВМ)	1,000	-1,18	-1,32
Y76 (инвертированные)	0,233	1,14	-0,25
CONSTANT	-	-0,41	1,90

Наибольшую информативность для прогнозирования (1,000) имеет признак Y56 – (атрофия ПВМ), Y14 (СЗВРП) – уровень информативности 0,749 и т.д.

Расчет решающего правила прогноза.

Вычисляется S1:

$$S1 = Y_{10} * 0,02 + Y_{13} * 0,86 - Y_{14} * 1,24 - Y_{33} * 2,40 - Y_{40} * 0,13 - Y_{48} * 0,79 - Y_{49} * 0,70 + Y_{50} * 0,0002 - Y_{56} * 1,18 + Y_{76} * 1,14 - 0,41$$

Вычисляется S2:

$$S2 = -Y_{10} * 0,46 + Y_{13} * 0,25 - Y_{14} * 0,71 + Y_{33} * 2,99 + Y_{40} * 6,97 + Y_{48} * 0,46 + Y_{49} * 0,31 - Y_{50} * 0,0008 - Y_{56} * 1,32 - Y_{76} * 0,25 + 1,90$$

Если  $S1 > 0$  и  $S2 < 0$ , то объект относится к группе 1 (низкий уровень тропонина)

Если  $S1 < 0$  и  $S2 > 0$ , то объект относится к группе 2

Если  $S1 < 0$  и  $S2 < 0$ , то объект относится к группе 3 (высокий уровень тропонина)

По данным таблицы 3.6, вероятность правильной классификации для группы 1 (чувствительность решающего правила на низкий тропонин) составляет 77%, для группы 3 (чувствительность решающего правила на высокий тропонин) составляет 76%, чувствительность на средний уровень тропонина низкая – всего 31%.

Таким образом, правило прогноза достаточно уверенно работает для случаев высокого и низкого уровней тропонина, для среднего уровня имеет место большой риск ошибки прогноза.

Применительно к нашим данным, можно сказать, что уровень тропонина I 0 - 0,1 нг/мл является нормальным, уровень тропонина от 0,2 до 0,4 нг/мл

расценивается нами как настораживающий, в отношении развития патологии ССС. Уровень тропонина I более 0,5 нг/мл является патологическим, сопровождается органическим повреждением миокарда, и в совокупности с другими патологическими факторами, тяжелое поражение ЦНС, геморрагический и судорожный синдромы, глубокая полиорганная незрелость, может привести к летальному исходу.

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 симптоматикой, кардиореспираторным дистресс-синдромом. Дети часто находятся на длительной ИВЛ. Глубокая незрелость головного мозга, атрофические изменения и гидроцефалия по данным нейросонографии одновременно с показателями тропонина I в референтном интервале выше 0,5 нг/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 нг/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 нг/мл следует расценивать как нормальный; интервал 0,2 - 0,4 нг/мл признан угрожающим по развитию

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

### **3.2.4. Результаты проспективного наблюдения за новорожденными из исследуемых групп**

В отсроченном периоде удалось проследить до 6-х месяцев за 15,5% детей, в подгруппе В – 7,7%, в подгруппе С 26,3%.

На прием в 6 месяцев обратились 11,3% детей в подгруппе А и 21,1% в подгруппе С дети же из подгруппы В, после трех месяцев на повторные приемы не являлись. Необходимо отметить, что как ранее было описано, в подгруппе А было наибольшее количество недоношенных детей. Состояние их после рождения было чаще расценено, как тяжелое, что обуславливалось морфо-функциональной незрелостью, В подгруппе С большая часть детей была с задержкой внутриутробного развития, тяжелое состояние их после рождения было обусловлено выраженными неврологическими нарушениями, геморрагическим синдромом. Несомненно, дети из этих двух подгрупп нуждались в длительном восстановительном лечении и наблюдении, что заставляло родителей обращаться за помощью к врачам. В подгруппе В большая часть детей находилась после рождении в состоянии средней тяжести, симптомы заболевания достаточно быстро купировались, и по мнению матерей дети более не нуждались в наблюдении. Так же обстояли дела с детьми их группы сравнения.

Осмотры включали в себя: консультацию педиатра, проведение ультразвукового исследования головного мозга, органов брюшной полости и почек, а так же электрокардиографическое исследования, осмотры специалистов по показаниям.

При нейросонографическом исследовании в динамике у основной массы детей расширялись наружные и внутренние ликворные пространства.

При УЗ исследовании почек – у большинства детей в динамике отмечалось улучшение. Увеличивались размеры, более дифференцированными становились структуры почечной ткани. Крайне редко прогрессировали размеры лоханок, при описанной ранее пиелоэктазии. В одном случае наблюдалась гипоплазия одной почки у недоношенного ребенка.

При повторных катamnестических осмотрах особое значение, безусловно, придавалось электрокардиографическому исследованию в динамике. Для оценки мы выбрали из множества ЭКГ критериев те, которые достоверно отличали группу детей с высоким (более 0,5 нг/мл) тропонином I.

Тот факт, что более половины детей (57,9%), приняли участие в повторных обследованиях, и основная масса из них (21,1%), наблюдалась до шести месяцев, дает нам основание сделать определенные выводы. Так, выявленная в периоде новорожденности задержка внутрижелудочковой проводимости у детей из подгруппы С сохранялась до шести месяцев. Неполная блокада правой ветви пучка Гиса чаще выявлялась в подгруппе С, однако, при динамическом же наблюдении и при сравнении с подгруппой с нормативными значениями тропонина стало очевидным, что к трем месяцам данного ЭКГ критерия не наблюдалось ни в той ни в другой подгруппе.

Значимой, представилась динамика смещения сегмента ST в прекардиальных отведениях. Смещение более чем на 1,5 мм исходно наблюдалось у двух детей из подгруппы А и у двух детей из подгруппы С (из наблюдаемых отсрочено). У двух наблюдаемых новорожденных с нормальными значениями тропонина к трем месяцам сегмент ST отмечался на изолинии. У двух детей из подгруппы с высоким сTn, смещение наблюдалось до шести месяцев, то есть весь период наблюдения.

Так же интересным нам показалось сопоставить динамику ЭГК показателей и изменение уровня TnI в крови у двух близнецов З, родившихся на 32 неделе гестации. У первого плода (масса при рождении 1969 граммов, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов) при исследовании на вторые сутки после рождения уровень тропонина I в крови был 0,5 нг/мл. На ЭКГ, выполненной в то же время зафиксированы глубокие инвертированные зубцы Т до V6, со смещением сегмента ST относительно изолинии более 2-х мм. При повторном исследовании, на шестые сутки уровень тропонина вырос до 0,7 нг/мл. Признаки, описанные на ЭКГ, при этом сохранялись. У второго плода (масса при рождении 2200 граммов и оценка по шкале Апгар 6/7 баллов) на вторые сутки уровень TnI составил так же 0,5 нг/мл, однако на шестые сутки снизился до 0. ЭКГ картина у этого новорожденного была другая. Инвертированность зубца Т до V4 с небольшим смещением сегмента ST относительно изолинии.

Полученные данные позволяют говорить о том, что при выявлении в крови новорожденных высоких уровней кардиомаркера тропонина I, то есть при поражении миокарда гипоксически – ишемического генеза, изменения на ЭКГ если не более выражены, то сохраняются значительно дольше, в нашем случае иногда весь период наблюдения (до шести месяцев). При нарастающем в динамике уровне тропонина I в крови, т.е. при продолжающемся распаде кардиомиоцитов гипоксически-ишемического генеза, изменения на ЭКГ более выражены и не имеют тенденции к нормализации при повторных исследованиях в раннем неонатальном периоде.

### **3.2.5. Морфологические исследования сердечной мышцы при двух летальных исходах в группе тропонин положительных детей**

Как уже говорилось, в раннем неонатальном периоде умерло два новорожденных ребенка из группы со значениями сTnI более 0,5 нг/мл.

Факт, что два смертельных исхода среди 120 детей (что составляет 1,6%) произошли в группе новорожденных с высоким уровнем тропонина I в

крови, показался нам не безынтересным, и мы сочли целесообразным описать эти случаи отдельно.

Ребенок С. родился на 29-30 неделях гестации, от матери 27 лет (4 беременность, 2 роды, в анамнезе выкидыш в раннем сроке и здоровый мальчик, рожденный годом ранее). Во время беременности у матери отмечался гестоз I половины, низкая плацентация, ВСД по гипотоническому типу, хроническая внутриматочная инфекция: уреоплазмоз, санированный во время беременности. Роды спонтанные. Оценка по шкале Апгар на первой минуте 6 – 7 баллов. Уровень тропонина I в крови, взятой на третьи сутки, составил 1,5 нг/мл. Повторное исследование не проводилось. На четвертые сутки был переведен в ОПН № 1 ДГБ № 10 на второй этап выхаживания. Диагноз при поступлении в отделение: Церебральное кровоизлияние, церебральная ишемия II III, ВУИ, гипербилирубинемия. 25 ноября на 9 сутки состояние резко ухудшилось: появились глухость тонов, брадикардия, отсутствие пульса на периферических артериях, апноэ. При оценке ЭКГ на мониторе отслеживалась только частота сердечных сокращений, а так же основные зубцы и интервалы, запись в прекардиальных отведениях не велась и не позволила оценить степень постгипоксических изменений. Ребенок был переведен в реанимационное отделение ОДКБ № 1, где и скончался 25 ноября 2003 г. В отделении причиной смерти был назван сепсис.

*При исследовании аутопсийного материала был сформулирован патологоанатомический диагноз:*

Пупочный сепсис, поверхностный амфолит, тромбоз пупочной вены, интерстициальный миокардит, гепатит, катаральный энтероколит, миелоидная деформация пульпы селезенки.

Бронхолегочная дисплазия: распространенный ателектаз, утолщение межальвеолярных перегородок, диафедзные интраальвеолярные кровоизлияния в легких.

*Общие осложнения:*

Острое венозное полнокровие и паренхиматозная дистрофия внутренних органов.

Геморрагический синдром: субтотальный геморрагический некроз обоих надпочечников, точечные кровоизлияния в слизистых и серозных оболочках внутренних органов.

Отек головного мозга.

*Фоновые состояния:*

Недоношенность, незавершенный нефрогенез, функционирующее овальное окно.

Девочка О. родилась от 42-летней женщины (шестая беременность, третьи преждевременные роды, во время беременности женщина в женской консультации не наблюдалась и не обследовалась). Безводный период составил 16 часов 45 минут. Роды спонтанные, на 34 неделе гестации, оценка по шкале Апгар на 1 минуте 6 баллов, однако к 5 минуте состояние ухудшилось, оценка снизилась до 4 баллов, и ребенок был взят на аппарат искусственной вентиляции легких. Кровь на уровень кардиомаркера тропонина I была забрана на вторые сутки, уровень тропонина составил 1,2 нг/мл. Повторное исследование не проводилось. Масса при рождении составила 2268 г., длина 48 см. В родильном доме был выставлен диагноз КРДС, кровоизлияние в мозг, ВУИ, вторичный менингит, недоношенность III гипербилирубинемия.

23 декабря 2003 года состояние девочки ухудшилось, и с диагнозом полиорганная недостаточность, церебральная кома III артрогриппоз, судорожный синдром, ребенок был переведен в реанимационное отделение ГКБ № 40, где 24 декабря в 5 часов 30 минут наступила остановка сердца. При оценке ЭКГ на реанимационном мониторе патологии отмечено не было.

***Патологоанатомический диагноз, поставленный на вскрытии:***

Наружная гидроцефалия, скопление жидкости в субдуральном пространстве, атрофия головного мозга.

Синдром респираторного расстройства, дистелектаз и внутриальвеолярные кровоизлияния в легких

Осложнения: дистрофия паренхиматозных органов

Артрогриппоз

Внутриутробная гипотрофия

Мы располагали данными аутопсии 2х новорожденных. Среди которых, имелся материал фрагмента стенки сердца, выполненный по стандартной гистологической методике, окрашенный гемотоксилином и эозином, с постановкой ШИК реакции.

В результате более подробного анализа были выявлены несомненные общие черты для обоих детей.

*При гистологическом исследовании обнаружено, что в стенке сердца - эндокард с явлениями отека, очаговой десквамации эндотелия. В миокарде - выраженный интерстициальный отек, в кровеносных сосудах микроциркуляторного русла – неравномерное кровенаполнение, в венулах – отек стенки, десквамация эндотелия, в средней оболочке артериол – вакуолизация гладкомышечных клеток. В кардиомиоцитах – очаговые дистрофические изменения в виде неравномерного окрашивания цитоплазмы эозином, фокусов миомаляции, характеризующихся отсутствием поперечной исчерченности, нечеткие контуры волокон. В эпикарде – отек, венозное полнокровие, стазы в капиллярах.*

*При постановке ШИК-реакции – в участках миомаляций отмечается отсутствие окрашивания (отрицательная реакция), что является косвенным признаком обеднения гликогеном цитоплазмы кардиомиоцитов.*

Обнаруженные структурные изменения в стенке сердца наблюдаемых больных не соответствовали возрастной норме (Рябов К.П.,1990). По нашим

данным, описанные изменения, могут быть связаны с гипоксическим и инфекционным поражением миокарда. Поскольку по данным литературы для ИБС характерно наряду с расстройствами кровообращения наличие очагов белковой и жировой дистрофии групп мышечных волокон, гиалиновые тромбы в мелких сосудах, миомаляция (Струков А.И., Лушников Е.Ф., Горнак К.А.). Кроме того, выявленное нами очаговое снижение ШИК-реакции подтверждает нашу гипотезу, т.к. данные критерий считается признаком начальных ишемических расстройств (Шперлинг И.Д., 1977, Автандилов Г.Г., 1984, Прахов А.В., 1998).

Таким образом, в обоих случаях, отмечались признаки ишемического и инфекционного повреждения миокарда, такие как: обеднение гликогеном, миомаляции, и очаги нарушения поперечной исчерченности. (Микрофотографии сделанные с аутопсийного материала приводятся в приложении 1).

При исследовании аутопсийного материала других органов и систем были также выявлены следующие изменения во внутренних органах. У ребенка О. - геморрагическая пневмопатия морфологически незрелых легких, распространенный геморрагический синдром (в почках, поджелудочной железе, надпочечниках), продуктивный энцефалит и венитрит (с васкулитами и микрокальцинатами – что является признаком внутриутробной инфекции), плюс генерализованные воспалительные изменения – амфолит, межуточный гепатит, трахеобронхит.

У ребенка С. – отмечалась аналогичная морфологическая картина (сепсис), за исключением энцефалита, в сочетании с бронхо-легочной дисплазией, имеются воспалительные полиорганные изменения и проявления ДВС-синдрома (множественные полиорганные кровоизлияния, геморрагический субтотальный некроз надпочечников). Таким образом, изменения в миокарде в виде интерстициального отека, очаговых дистрофических изменений, снижения восприимчивости миокардом эозина,

исчезновение поперечной исчерченности – в комплексе с вышеперечисленными данными могут быть расценены как проявления серозного миокардита. Необходимо отметить, что при описании клинической картины в истории болезни обоих детей не было высказано предположения о заинтересованности сердца в патологическом процессе, тогда как поражение миокарда, несомненно, сыграло серьезную роль при фатальном исходе. Не было отмечено и изменений на ЭКГ при мониторинговании. Из этого следует, что выявление при жизни у маловесных новорожденных высокого уровня тропонина I (более 0,5 нг/мл), значительно расширяет диагностические возможности данного метода, и позволяет говорить о высокой чувствительности как при постгипоксических изменениях, так и о поражении сердца преимущественно инфекционного генеза.

Представленные результаты свидетельствуют о высокой диагностической и определенной прогностической ценности исследования крови новорожденных на кардиомаркер тропонина I. Выявление уровня тропонина I в крови более 0,5 нг/мл требует коррекции проводимой терапии.

## ГЛАВА 4

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Появление на свет новорожденных с малой массой тела является одной из важнейших проблем неонатологии. В настоящее время частота рождения таких детей достаточно высока и не имеет тенденции к снижению. По рекомендациям ВОЗ о малой массе тела говорят при значениях менее 2500г. Следует отметить, что указанное значение носит достаточно условный характер. Высокая заболеваемость, различные неврологические и соматические нарушения, нередко приводящие к инвалидизации и социальной дезадаптации, у маловесных новорожденных, несомненно, связаны с нарушением естественного процесса внутриутробного развития.

Недоношенность и внутриутробное нарушение процессов роста плода, проявлениями которого являются ММТ и ЗВУР, имеют, по мнению некоторых исследователей, различные последствия для роста и развития ребенка. Доказано, что частота преждевременных родов в значительно большей степени влияет на уровень младенческой смертности, чем частота ЗВУР. /Wilcox A.J., Skjaerven R., 1992/. Влияние недоношенности более очевидно в раннем неонатальном периоде. Воздействие же задержки внутриутробного развития плода проявляется на более поздних этапах онтогенеза, затрагивая соматическое и нервно-психическое развитие ребенка.

Уникальные исследования профессора Баркера и его коллег, проведенные в графстве Хэртфордшир, доказали, что ограничения внутриутробного питания плода и рождение его с малым весом, индуцируют в организме ребенка некоторые изменения, которые увеличивают вероятность (программируют) развитие сердечно-сосудистых заболеваний у человека в последующей жизни. Достоверные сведения были получены о том, что риск

возникновения сердечно-сосудистых заболеваний снижался по мере увеличения массы тела при рождении.

Нельзя не сказать, о том, что ведущим фактором в патологии новорожденных является гипоксия (Ратнер Ю.А. 1991; Яцык Г.В.,1992; Шабалов Н.П., 1999). Патологическое гипоксическое воздействие оказывает свое влияние на организм плода в целом, нарушаются функции важнейших органов и систем организма, центральной нервной системы, сердца, легких, иммунной и эндокринной систем, а также почечной ткани. В последние годы достигнуты очевидные успехи в диагностике и лечении перинатальной патологии. Однако остается высоким уровень осложнений и остаточных явлений со стороны всех органов и систем в раннем детстве, и в последующие возрастные периоды (Ратнер А.Ю., 1990; Кельмансон И.А.,1999). В связи с чем, вопрос о длительности и схемах восстановительного лечения детей с перинатальным гипоксическим воздействием стоит достаточно остро.

Основное место в генезе постгипоксических изменений у новорожденных занимают местные нарушения микроциркуляции, которые возникают в определенных зонах. Среди них наибольшее значение имеют метаболический ацидоз, гипогликемия, вторичные дизэлектrolитные нарушения, изменения коагуляционных и реологических свойств крови, гиперкатехоламинэмия, а так же перинатальные гемодинамические нарушения. В условиях гипоксии происходит перестройка кровообращения, обеспечивающая лучшее снабжение кислородом мозга и сердца в ущерб другим органам – печени, скелетным мышцам и почкам. (Таболин В.А., 1988). Сердечно-сосудистая система – основная система, обеспечивающая реализацию компенсаторных механизмов при развитии гипоксии в организме. Происходит централизация кровообращения, и таким образом, обеспечивается полноценная работа организма новорожденного. Поэтому, именно от степени поражения кардиомиоцитов будет зависеть уровень адаптации всего организма в целом.

Исходя из вышесказанного, одной из важнейших проблем кардиологии является поражение миокарда у новорожденных различного генеза, встречающееся довольно часто, у 40 – 70 % детей (Прахов А.В. 2007).

Клиническая картина постгипоксических нарушений в сердце нечеткая, зачастую маскирующаяся симптомами неврологических нарушений, морфологической незрелостью, поэтому диагностика изменений в сердце одна из самых важных проблем неонатальной кардиологии.

Исследования активности АСТ, КК, ЛДГ КК-МВ или изоформ этого изофермента, исследование уровня белка миоглобина отличаются невысокой специфичностью и на сегодня во многом утратили клиническую значимость. Необходимо отметить, что определение активности КФК в течение многих лет было своего рода «золотым стандартом» в диагностике ишемических повреждений сердца. Однако эти тесты не были лишены недостатков (Adams JE et al , 1993г.). В настоящее время, роль «золотого стандарта» перешла к определению регуляторных белков тропонина Т (ТнТ) и тропонина I (ТнI). Тропонин – универсальный для поперечнополосатой мускулатуры белок, локализующийся на тонких миофиламентах ее сократительного аппарата. Тропоновый комплекс состоит из трех компонентов ТнС, ТнТ и ТнI и после связывания с ионами Са<sup>2+</sup> посредством конформационных изменений обеспечивает сократительную функцию кардиомиоцитов. Аминокислотная последовательность миокардиального ТнС идентична содержащемуся в скелетной мускулатуре, а ТнТ и ТнI существуют в специфичных только для миокарда изоформах, отличающихся от изоформ скелетных мышц. Их синтез кодируется определенными генами, эти белки имеют уникальную аминокислотную последовательность. Именно этим объясняется абсолютная специфичность используемых методов обнаружения миокардиальных изоформ тропонинов. Тропоныны содержатся в клетках преимущественно в структурно-организованной форме, но небольшое их количество находится в цитоплазме в свободном виде 6 – 8 процентов.

Для диагностических целей значимо то, что у здоровых лиц тропонины в крови не выявляются. (Hartmann F. 1998)

До последнего времени исследования на тропонин I и T было прерогативой взрослой кардиологии и лишь в последнее время, чувствительность и специфичность метода стали привлекать внимание детских кардиологов и неонатологов. К настоящему времени известны единичные попытки применить методику к новорожденным детям, в частности Мякишевой О.А. было предпринято качественное исследование тропонина T у новорожденных, длительно развивающихся в условиях гестоза. Однако массивных исследований, с определением количественных значений тропонина I у новорожденных проведено до настоящего момента не было. Практически нет данных о концентрациях TnI при различных вариантах маловесности, а так же при наиболее частых формах неонатальной патологии (ППЦНС, ЗВУР, ВУИ и т.д.). Все вышеизложенное определило новизну и актуальность работы.

Комплексное клинико-функциональное и лабораторно-инструментальное обследование было проведено нами 120 новорожденным детям на вторые – четвертые сутки жизни. В рамках работы проанализированы анамнестические и клинические данные 103 маловесных детей с сочетанной гипоксией. Группа была гетерогенна и состояла из недоношенных новорожденных (n=72) и детей, родившихся в срок, но с ЗВУРП, т.е. имеющих на момент рождения дефицит массы тела и недостаточные ростовые показатели (n=31). Группу сравнения составили 17 доношенных новорожденных с нормальной массой тела при рождении. Всем новорожденным, начиная с первых суток, проводилось исследование крови для определения уровня кардиомаркера тропонина I. У двадцати детей мы смогли проследить за изменением уровня тропонина I в динамике на седьмые – десятые сутки жизни. Из кардиотропонинового комплекса нами определялся тропонин I (TnI) в венозной крови. Использовался прямой

иммунохемоллюминисцентный метод на анализаторе AXSYM system (Abbot). Для сравнения диагностической ценности определения кардиомаркера тропонина I и КФК – общей и КФК – МВ у 37 новорожденных из опытной группы нами были выполнены параллельно оба эти исследования.

Надо отметить, что значительных отличий по данным анамнеза, клинико-диагностических исследований и по результатам проведенных лабораторных тестов на определение уровня кардиомаркера тропонина I между недоношенными, маловесными и детьми из группы сравнения нами выявлено не было. Это говорит о широком спектре факторов, влияющих на устойчивость кардиомиоцитов в периоде адаптации новорожденных, а так же свидетельствует о неадекватном усилении процессов апоптоза (программируемой гибели клеток) при ишемическом повреждении. Полученные нами клинико-анамнестические данные были подтверждением данного положения.

С помощью статистических методов в трех рассматриваемых группах были проведены оценки на независимость групп с помощью т-теста Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни и критерия Крускала-Уоллиса (непараметрический тест) – определялись значения уровня значимости отличий. Полученные данные свидетельствовали о том, что для всех дней исследований на сTn I в вышеперечисленных группах уровень значимости  $p > 0,05$ , т.е. группы однородны и для выявления факторов, влияющих на уровень тропонина, их можно объединить.

Тем не менее, при большом диапазоне колебаний концентрации TnI возник вопрос о нахождении возможной связи высоких значений с многочисленными системными и органными проявлениями гипоксии.

Для достижения поставленной цели нами предложены следующие критерии оценки сTnI: от 0 до 0,1 нг/мл; 0,2-0,4 нг/мл; и выше 0,5 нг/мл. Подобную градацию можно найти во взрослой кардиологии. Применяв дифференцированное сопоставление интервалов сTnI, мы рассмотрели наших

новорожденных с их клиническими проявлениями адаптации и осложнениями, в связи с чем, получили 3 подгруппы. Первая – самая многочисленная представлена 88 новорожденными детьми, в нее же вошли 17 новорожденных группы сравнения; вторая подгруппа состоит из 13 человек, третья из 19 человек. В качестве группы сравнения, как уже говорилось выше, мы рассматривали доношенных новорожденных с нормальной массой тела и с уровнем тропонина I в крови не превышающим значения 0,1 нг/мл (17 человек).

Анализ данных анамнеза показал, что маловесные дети рождались от матерей с экстрагенитальной патологией (45%), предыдущие беременности заканчивались выкидышами и медицинскими абортами в (33%) случаев, 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 44,2% матерей, родивших маловесных детей с уровнем Tn I выше 0,2 нг/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 доношенных детей, родившихся с нормальными показателями массы, необследованных 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.).

Нами было отмечено, что у маловесных доношенных и недоношенных детей параллельно увеличению уровня Тп I в крови возрастала частота признаков ЗВУР, клинических проявлений ППНС средней и тяжелой степени, судорожного и геморрагического синдрома, тяжелого кардиореспираторного дистресс-синдрома и, соответственно, необходимость в ИВЛ. По таким клиническим проявлениям, как тяжелая неврологическая симптоматика, симптомы интоксикации, судороги у детей с уровнем тропонина I в крови выше 0,5 нг/мл различия были достоверны по отношению к детям с более низкими показателями. В то же время частота таких клинических признаков повреждения миокарда, как приглушение тонов, тахи или брадикардия, акроцианоз, диффузный цианоз, систолический шум и т.д. распределялась в анализируемых группах относительно равномерно, и не вызывала определенных опасений у врачей - неонатологов относительно заинтересованности сердца новорожденного в патологическом процессе.

Особого внимания заслуживает анализ двух случаев смерти детей с уровнем тропонина I выше 0,5 нг/мл (подгруппа С) на фоне проведения реанимационных мероприятий и интенсивной терапии. При морфологическом исследовании у них были обнаружены структурные повреждения миокарда как гипоксического так и инфекционного генеза в виде обеднения гликогеном, миомаляции, нарушения исчерченности мышцы сердца.

Для оценки выраженности гипоксически - ишемических нарушений детям в динамике проводилось ультразвуковое исследование головного мозга.

При проведении УЗ-сонографии было выявлено возрастание частоты перивентрикулярной ишемии II-III степени тяжести одновременно с повышением уровня тропонина I в венозной крови. У каждого пятого ребенка в группе с максимально высокими уровнями Тп I преобладала глубокая незрелость мозговых структур. 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 I свидетельствует о перенесенной детьми тяжелой внутриутробной гипоксии. И при слабой устойчивости и незрелости клеточных структур, сопровождающейся органическим повреждением одновременно мозговых структур и миокарда, вероятно, создаются предпосылки к формированию цереброкардиального синдрома.

Особое значение приобретают изменения в электрокардиографической картине, которые характеризуются повышением электрической активности миокарда левого желудочка у 9,8% маловесных детей с уровнем тропонина I в интервале 0 - 0,1 нг/мл и у 31,5% маловесных новорожденных с тропонином выше 0,5 нг/мл ( $p < 0,05$ ). В дальнейшем, при проведении эхокардиографии, у большей части этих детей обнаружены дополнительные хорды в полости 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 у маловесных детей Tn I 0 - 0,1 нг/мл подгруппа А в 4,2%; при Tn I 0,2 - 0,4 нг/мл подгруппа В и в 7,6%; при Tn I выше 0,5 нг/мл подгруппа С - в 21,1% случаев. Так, среди детей исследуемых групп данный показатель достоверно выше при максимально высоком уровне тропонина I ( $p < 0,05$ ). Таким образом, смещение сегмента ST в прекардиальных отведениях имеет тесную взаимосвязь с высоким уровнем тропонина I и с высокой степенью риска повреждения миокарда. При катамнестическом наблюдении за частью детей из исследуемых групп, стало очевидным, что изменения в виде задержки внутрижелудочковой проводимости, и смещения сегмента ST в группе с уровнем тропонина I более 0,5 нг/мл сохраняются длительно (в

некоторых случаях – весь период наблюдения), вероятнее всего потому, что имеют под собой в качестве субстрата органическую основу.

Проведенный параллельно с изучением уровня сТп I анализ активности общей креатинфосфокиназы у 37 новорожденных (глава 2) дал нам возможность предположить, что метод определения активности общей креатинфосфокиназы в сыворотке крови у новорожденных имеет ограниченные возможности при диагностике ишемии миокарда гипоксического генеза. При сопоставлении, не было выявлено четкой взаимосвязи между последствиями гипоксического воздействия и повышением уровня КФК. Вероятнее всего потому, что повышение уровня КФК отражает повреждение не столько мышцы сердца, сколько гипоксические повреждения других тканей организма, в частности скелетной мускулатуры и головного мозга. Поэтому в диагностическом алгоритме предпочтение должно быть отдано методике определения тропонина I, а от определения КФК следует отказаться.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, 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, с задержкой внутриутробного развития, имевших в периоде новорожденности реанимационное пособие. 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. Все это вместе взятое, и плюс глубокая незрелость головного мозга, атрофические изменения и гидроцефалия по данным нейросонографии, одновременно с показателями тропонина I в интервале выше 0,5 нг/мл свидетельствуют о высоком риске формирования тяжелых

гипоксически - ишемических повреждений миокарда (возможно инфаркта миокарда) тем самым, повышая вероятность тяжелого течения раннего неонатального периода, вплоть до летального исхода. При проведении электрокардиографического исследования особого внимания в плане риска тяжелых постгипоксических повреждений миокарда заслуживают дети, на ЭКГ у которых зафиксировано увеличение электрической активности миокарда левого желудочка и смещение сегмента ST относительно изолинии на 1,5 и более мм в прекардиальных отведениях.

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 нг/мл следует расценивать как нормальный; интервал 0,2 - 0,4 нг/мл настораживающим, в плане развития постгипоксических повреждений в миокарде. Показатели кардиомаркера тропонина I выше 0,5 нг/мл сопровождают органическое повреждение миокарда, что в совокупности с другими проявлениями полиорганной недостаточности может привести к летальному исходу. Математический дискриминантный анализ с использованием метода «распознавания образов» подтвердил эти клинические данные.

Определение тяжести постгипоксического повреждения миокарда необходимо и для оптимизации терапии в раннем неонатальном периоде. Решая задачу диагностики гипоксического повреждения миокарда, мы даем возможность обосновано применить комплекс кардиотропной терапии, для минимизации последствий гипоксии и повышения качества жизни пациентов.

Полученные в результате исследования данные позволяют выработать определенную последовательность действий в диагностическом плане. При выделении группы риска среди детей с гипоксическим поражением миокарда следует обратить внимание, во-первых, на детей, рожденных от матерей со

слабой социальной адаптацией, на детей с задержкой внутриутробного развития, причем, чем более выражена задержка, тем более вероятно повреждение миокарда, а также на новорожденных, у которых в раннем неонатальном периоде отмечались особенности адаптации в виде тяжелых неврологических изменений, вплоть до судорог.

При этом степень риска возрастает в случаях сочетания вышеперечисленной клинической симптоматики с электрокардиографическими изменениями типа высокой электрической активности миокарда левого желудочка, смещением сегмента ST относительно изолинии в прекардиальных отведениях.

Несмотря на слабую их выраженность, либо отсутствие клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы, все вышеперечисленное заставляет прибегнуть к назначению исследования на уровень кардиомаркера тропонина I в крови. На этом этапе важно ориентироваться на полученный нами референтный интервал. Все дети со значениями выше 0,4 нг/мл являются группой риска по развитию морфологических изменений в миокарде и угрожаемы по возможному смертельному исходу. Новорожденные должны находиться в условиях специализированного отделения детской многопрофильной больницы и иметь возможность быть переведенными при необходимости в условия реанимации. Этим детям наряду с симптоматической терапией показана специфическая метаболическая терапия и длительное катамнестическое наблюдение.

## ВЫВОДЫ

1. Тяжесть состояния маловесных детей в периоде новорожденности определяется наряду с тяжестью структурных поражений ЦНС дизморфическими нарушениями в сердце. При отсутствии четко дифференцированной клинической картины последних доказательным является исследование кардиомаркера тропонина I у данной группы пациентов.

2. Уровень сТп I 0-0,1 нг/мл следует расценивать как нормальный, 0,2-0,4 нг/мл – какстораживающий, показатели же тропонина I выше 0,5 нг/мл свидетельствуют о гибели кардиомиоцитов, и сопровождают тяжелую степень повреждений миокарда вплоть до инфаркта.

3. Определение КФК в крови новорожденных детей слабо отражает степень гипоксического повреждения миокарда, поэтому в диагностическом алгоритме постгипоксических изменений сердца новорожденных предпочтение должно быть отдано методике определения тропонина I.

4. Полученные в результате исследования данные позволяют выработать определенную последовательность действий в диагностическом плане. А именно, выделяя группу детей с гипоксическим поражением миокарда, следует обратить внимание, во-первых, на детей с задержкой внутриутробного развития, а также на новорожденных, у которых в раннем неонатальном периоде отмечались особенности адаптации в виде тяжелых неврологических изменений, до судорожного синдрома, а так же УЗ признаки лейкомаляции, наружной и внутренней гидроцефалии.

5. Электрофизиологические критерии, смещение сегмента ST в прекардиальных отведениях более чем на 1,5 мм, и повышение электрической активности миокарда левого желудочка, имеют достоверную связь с высоким уровнем тропонина I и с высокой степенью риска органического повреждения миокарда.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. При обследовании групп риска по постгипоксическому поражению миокарда среди маловесных детей показано использование алгоритма комплексной диагностики.

2. Исследование должно быть проведено новорожденным с задержкой внутриутробного развития. Из них наибольшего внимания заслуживают дети с осложненным периодом адаптации, с тяжелыми неврологическими проявлениями, с судорожным синдромом, с симптомами интоксикации.

3. Необходимо обратить внимание на новорожденных, у которых при ультрасонографии выявлены признаки церебральной ишемии второй – третьей степени, атрофические изменения в головном мозге и признаки лейкомаляции.

4. Дети с изменениями на ЭКГ в виде повышения электрической активностью миокарда левого желудочка и смещение сегмента ST относительно изолинии в прекардиальных отведениях также должны быть обследованы на тропонин I.

Для оценки глубины дизморфических изменений в сердце маловесным новорожденным из группы риска с первых по третьей сутки рекомендуется проводить исследование крови на уровень кардиомаркера тропонина I. Исследование же крови на КФК признано недостаточно специфичным, и в раннем неонатальном периоде его применение малоинформативно.

6. При оценке полученных результатов рекомендуется пользоваться полученным референтным интервалом. Уровень сTn I 0-0,1 нг/мл следует расценивать как нормальный, 0,2-0,4 нг/мл – какстораживающий, показатели же тропонина I выше 0,5 нг/мл свидетельствуют о гибели кардиомиоцитов, и сопровождают тяжелую степень повреждений миокарда вплоть до инфаркта.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1.Абдуллаева, Н.Ш. Задержка внутриутробного развития: клинико-цитохимическая характеристика, прогноз заболеваемости развития на первом году жизни : Автореф. дис. ... канд.мед.наук / Н.Ш.Абдуллаева. – Душанбе, 2000.- 17с.
- 2.Амелюшкина, В.А. Биохимические маркеры пораженного миокарда / В.А. Амелюшкина, Т.И.Коткина, В.Н.Титов // Клиническая и лабораторная диагностика.- 1999.-№7.-С.25-32.
- 3.Ажкамалов, С.И. Цереброкардиальный синдром у детей раннего возраста (дифференциальная диагностика)/ С.И.Ажкамалов, В.В.Белопасов // Рос.вестник перинатологии и педиатрии. - 1998.- №5.- С. 26-28.
- 4.Баранов, А.А.Недоношенные дети в детстве и отрочестве / А.А.Баранов, В.Ю.Альбицкий, С.Я. Волгина.- М.: Медицина, 1999.- 123с.
- 5.Барашнев, Ю.И. Перинатальная медицина и инвалидность с детства / Ю.И.Барашнев // Акушерство и гинекология.- 1991.- №1.- С.12-19.
- 6.Барашнев, Ю.И. Риск репродуктивных потерь и шанс рождения здорового ребенка при желанной и нежеланной беременности / Ю.И.Барашнев // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 1996.- №6.- С.23-30.
- 7.Батанова, Е.В. Становление физического и нервно-психического развития детей с задержкой внутриутробного развития и раннее прогнозирование их нарушений : Автореф. дис. ... канд.мед.наук / Батанова Е.В.- Иваново, 1995.- 16с.
- 8.Белозеров, Ю.М. Электрокардиография в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей / Ю.М.Белозеров.- Калинин, 1990.- 124с.

- 9.Белозеров, Ю.М. Допплер- эхокардиографический метод исследования гемодинамики МКК у детей : Методическое пособие / Ю.М.Белозеров, В.А.Тапоненко, Е.В.Шалыковская. - М., 1994.- 34с.
- 10.Белозеров, Ю.М.Ультразвуковая семиотика и диагностика в кардиологии детского возраста/ Ю.М.Белозеров, Г.Н.Потышко, В.В.Болбиков. - М.: Мед.комп.системы, 1995.- С.9-12.
- 11.Белозеров, Ю.М. Недостаточность карнитина у детей /Ю.М.Белозеров // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 1996.- №4.- С.42-47.
- 12.Белоконь, Н.А. Болезни сердца и сосудов у детей : Руководство для врачей / Н.А.Белоконь, М.Б.Кубергер.- М.: Медицина, 1987.- Т.1.- С.5-23.
- 13.Бунин, А.Т. Синдром задержки развития плода: патогенез, клиника, диагностика и лечение / А.Т.Бунин, М.В.Федорова // Акушерство и гинекология. - 1988.-№7.- С.74-78.
- 14.Бушуева, Э.В. Антропометрические показатели детей в зависимости от массы тела при рождении / Э.В.Бушуева, О.Н.Лебедева, Т.И.Дианова // X Конгресс педиатров России : тез.докл. - М., 2006.- С.51-52.
- 15.Быкова, Г.Ф. Парциальное напряжение O<sub>2</sub> в тканях новорожденного при тяжелой асфиксии /Г.Ф. Быкова, И.А.Сидоренко // Заболевания плода и новорожденного : Сборник научных трудов МОЛГМИ им. Пирогова. – М., 1987.- С.31-35.
- 16.Валькович, Э.И. Характеристика метаболических изменений миокарда у детей перинатального периода в условиях гипоксии / Э.И.Валькович // Патоморфология хронических заболеваний: Тезисы конференции патоморфологов.- Рига, 1984.- С.36-37.
- 17.Валькович, Э.И.Изменения миокарда у плодов и новорожденных детей в условиях гипоксии / Э.И.Валькович, В.В.Молчанова, М.К.Давыдова // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.- 1984. №3.- С.35-39.

18. Вельтищев, Ю.И. Рост ребенка: закономерности, отклонения, патология и превентивная терапия : Лекция № 12/ Ю.И.Вельтищев// Российский вестник перинатологии и педиатрии.- Приложение.- 1994.- 80с.
19. Верченко, Е.Г. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / Е.Г.Верченко, М.А.Школьниковой, Л.М.Макаров // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / Под ред. М.А.Школьниковой, Л.А.Кравцовой. - М.: ИД «Медпрактика-М», 2002.- С.28-32
20. Вечернина, К.О. ЭКГ – аномалии при нейроциркуляторной дистонии: диагностические значения функциональных и нагрузочных ЭКГ тестов, результаты многолетних наблюдений/К.О.Вечернина, С.А.Абакумов, В.В.Бралько //Кардиология.- 1996.- №4.-С.62-65.
21. Волченко, К.Л. Патоморфология и некоторые вопросы патогенеза очаговых некрозов миокарда у плодов и детей первых месяцев жизни / К.Л.Волченко// Педиатрия.- 1970.- №3.- С.45-51.
22. Воронцов, И.М., Кельмансон И.А., Цинзерлинг А.В. Синдром внезапной смерти грудных детей / И.М.Воронцов, И.А.Кельмансон, А.В.Цинзерлинг.- СПб.: Специальная литература, 1997.- 218с.
23. Гаврюшов, В.В. Об адаптации сердечно-сосудистой системы у недоношенных детей в раннем перинатальном периоде / В.В.Гаврюшов, С.В.Никитин, М.С.Ефимов // Вопросы охраны материнства и детства.- 1982.- №1.- С.32-34.
24. Гаврюшов, В.В. Становление гемодинамики малого и большого круга кровообращения у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде / В.В.Гаврюшов, С.В.Никитин, М.С.Ефимов// Вопросы охраны материнства и детства.- 1986.- №1.- С.16-20.

25. Гаврюшов, В.В. Ультразвуковая диагностика ПВЛ у новорожденных детей / В.В. Гаврюшов, Е.А. Мачинская, М.С. Ефимов // Вопросы охраны материнства. – 1988. – № 6. – С. 35–37.
26. Гидалишов, У.Э. Особенности ЭКГ глубоко недоношенных детей и электрокардиографические критерии постгипоксических изменений и гемодинамических перегрузок миокарда у детей, родившихся на 25-32 неделях беременности / У.Э. Гидалишов, С.А. Комкина, Д.И. Дегтярев // Педиатрия. – 1996. – №5. – С.21-24.
27. Голикова, Т.М. Кардиопатии в периоде новорожденности / Т.М. Голикова, К.А. Сотникова, З.А. Таточенко // Педиатрия. – 1998. – №1. – С.6-11.
28. Гольденберг, О.П. Особенности состояния здоровья детей с задержкой внутриутробного развития на первом году жизни Автореф. дис. канд. мед. наук / О.П. Гольденберг. – Астрахань, 2001. – 17с.
29. Готье, Е.С. Значение увеличения комплекса QRS в оценке функционального состояния плода / Е.С. Готье // Акушерство и гинекология. – 1979. – №9. – С.19-20.
30. Гнусаев, С.Ф. Роль функциональных методов исследования и определения кардиоспецифического тропонина Т сыворотки крови в диагностике гипоксической ишемии миокарда у новорожденных / С.Ф. Гнусаев, А.Н. Шibaев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – №1. – С.28-34.
31. Дашичев, В.В. Динамика функционального состояния сердечно-сосудистой системы в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении / В.В. Дашичев, В.Н. Воловенко, Н.В. Олендарь // Педиатрия. – №1. – 2004. – С.15-17.
32. Демченко, Е.Ю. Течение и исход беременности, состояние центральной и маточно-плодовой гемодинамики у женщин с гипертензивными нарушениями : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Ю. Демченко. – М., 1996. – 24с.

33. Дещекина, М.Ф. Развитие детей, перенесших гипоксию на первом году жизни и особенности диспансерного наблюдения за ними / М.Ф. Дещекина, Л.И. Ильенко // Вопросы адаптации новорожденных и детей грудного возраста : Сборник научных трудов / Под редакцией проф. Дещекиной М.Ф., доц. Демина Б.Ф. - М., 1985.- С.57-62.
34. Добронравов, А.В. Инфаркты миокарда у новорожденных и детей грудного возраста (обзор литературы) / А.В. Добронравов, В.А. Добронравов // Вопросы охраны материнства и детей.- 1986.- №11.- С.24-27.
35. Доминикова, Л.Г. Особенности правожелудочковой кардиограммы у практически здоровых новорожденных / Л.Г. Доминикова, Н.В. Кокорина // Здравоохранение Белоруссии.- 1982.- №8.- С.24-25.
36. Елизарова, И.П. Характеристика показателей ЭКГ у новорожденных в зависимости от степени асфиксии и сдвигов КОС равновесия / И.П. Елизарова, Г.М. Алексеева // Педиатрия.- 1971.- №10.- С.54.
37. Ефимов, А. П. Системное представление о комплексном лечении и реабилитации детей с последствиями родовых травм / А. П. Ефимов // Восстановительная медицина и реабилитация : 2 межд. Конгресс. – М., 2005. – С. 24–25.
38. Жерновая, Н.А. Проблемы детей с малым весом при рождении / Н.А. Жерновая // Акушерство и гинекология.- 1985.- № 6.- С.5-9.
39. Затейщикова, А.А. Кардиоспецифический тропонин Т в диагностике поражений миокарда / А.А. Затейщикова, Д.А. Затейщиков // Кардиология.- №6.- С.53-56.
40. Зеленцова, В.Л. Нефропатии перинатального периода, особенности, течения, исходы : Дисс. ... д-ра мед. наук / В.Л. Зеленцова. – Екатеринбург, 2003. - 344с.

41. Иммунофизиология / В. А. Черешнев, Б. Г. Юшков, В. Г. Климин. – Екатеринбург : УрО РАН, 2002. – 258 с.
42. Калмыкова, А.С. Мембранные нарушения липидов, активность креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы при миокардитах и кардиопатиях детей раннего возраста / А.С.Калмыкова // Педиатрия.- 1997.- №4.- С.21.
43. Качанова, Л.А. Физическое и нервно-психическое развитие детей младшего школьного возраста, рожденных с задержкой внутриутробного развития : Автореф. дис. ... канд.мед.наук / Л.А.Качанова.- Иваново, 2003.- 14с.
44. Кельмансон, И.А. Амплитудные и интегральные показатели ЭКГ у детей первого года жизни с высоким риском синдрома внезапной смерти / И.А.Кельмансон // Вопросы охраны материнства и детства.- 1989.- №7.- С.10-14.
45. Кельмансон, И.А. Клиническая эпидемиология в педиатрии / И.А.Кельмансон.- СПб.: СОТИС, 2001.- 208с.
46. Кельмансон, И.А. Низковесный новорожденный и отсроченный риск кардиоваскулярной патологии / И.А.Кельмансон – СПб.: СпецЛит., 1999.- 156с.
47. Ковалев, И.А. Оценка повреждения миокарда при проведении радиочастотной абляции аритмий у детей и подростков / И.А.Ковалев, О.Ю.Мурзина, Г.И.Марцинкевич // Педиатрия.- 2007.- №2.- С.20-28.
48. Короткова, А.А. Прогностическая роль кардиального тропонина I у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / А.А.Короткова, В.Н. Титов, И.И.Староверов // Кардиология.- 2002.- №4.- С.19-22.
49. Котлукова, Н.П. Современные представления о механизмах развития кардиоваскулярной патологии у детей раннего возраста / Н.П.Котлукова,

Л.В.Симонова, Л.И.Жданова // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2003.- №3.- С.28-33.

50.Котлукова, Н.П. Дифференциальная диагностика поражений миокарда у детей первого года жизни / Н.П.Котлукова // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / Под ред. М.А.Школьниковой, Л.А.Кравцовой. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2002.- С.113-124.

51.Котлукова, Н.П. О некоторых особенностях постгипоксической транзиторной дисфункции миокарда / Н.П.Котлукова, Л.В.Симонова, Л.И.Жданова // Актуальные вопросы кардиологии детского возраста / Под ред. Ю.М.Белозерова, Л.И.Лукиной, Н.П.Котлуковой.- Ч.1.Неонатальная кардиология. –М., 1997.- С.28-33.

52.Котлукова, Н.П. Фетальные и неонатальные нарушения сердечного ритма и проводимости / Н.П.Котлукова, Н.М.Хузина, В.Б.Немировский //Педиатрия .- 2007.- №2.- С.5-12.

53.Кравцова, Л.А. Особенности сердечно-сосудистой системы у недоношенных детей первого года жизни / Л.А. Кравцова, Е.Г.Верченко, Е.С.Кешишян // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / Под ред. М.А.Школьниковой, Л.А.Кравцовой. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2002.- С.46-57.

54.Куприянова, О.О.Нарушения ритма сердца у детей с дилатационной кардиомиопатией (по данным суточного мониторирования ЭКГ / О.О.Куприянова, В.И.Сербин, Б.О.Гельдыева // Педиатрия.- 1990.-№8.- С.28-31.

55.Козлова, С.Н. Клинико-иммунологические особенности TORCH – синдрома у детей /С.Н.Козлова, Е.В.Савельева, Е.С. Кушнерук // Актуальные проблемы нефрологии: инфекции мочевой системы у детей: Материалы Рос. научно-практической конференции. – Оренбург, 2001. – С. 273-274.

56. Леонтьева, И.В. Митохондриальные нарушения у детей с кардиомиопатией / И.В. Леонтьева, А.И. Клембовский, В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1997.- №3.- С.30-35.
57. Леонтьева, И.В. Метод суточного мониторирования артериальной гипертензии у детей / И.В. Леонтьева, Л.И. Агапитов // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2000.- № 2.- С.32-38.
58. Леонтьева, И.В. Факторы риска атеросклероза и ишемической болезни сердца у детей и подростков, подходы к профилактике : Лекции для врачей / И.В. Леонтьева.- М., 2003.- 59с.
59. Макаров, Л.М. Нормативные параметры ЭКГ у детей / Л.М. Макаров, И.И. Киселева, В.В. Долгих // Педиатрия.- 2006.- № 2.- С. 4-10.
60. Медведев, М.В. Задержка внутриутробного развития плода / М.В. Медведев, Е.В. Юдина.- М., 1998. – 123с.
61. Мурашко, Е.В., Стандартная электрокардиограмма в диагностике пороков сердца у детей / Е.В. Мурашко // Педиатрия.- 2003.- № 3.- С. 4-10.
62. Мякишева, О.А. Особенности адаптации сердца новорожденных, антенатально развивающихся в условиях длительного гестоза : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Мякишева.- Екатеринбург, 2001.- 27 с.
63. Набухотный, Т.К. Особенности психо-моторного развития детей с дистрофией пренатального происхождения / Т.К. Набухотный, Е.И. Лоскутова // Педиатрия.- 1981.- №9.- С.14-17.
64. Осколкова, М.К. Электрокардиография у детей / М.К. Осколкова, О.О. Куприянова.- М., 2001.- 352 с.
65. Осокина, Г.Г. Структура заболеваемости и смертности детей первого года жизни / Г.Г. Осокина, И.В. Абдулатипова, А.А. Корсунский // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / Под

ред. М.А.Школьниковой, Л.А.Кравцовой. –М.: ИД «Медпрактика-М», 2002.- С.146-160.

66.Пальчик, А.Б. Гипоксически – ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б.Пальчик, Н.П.Шабалов, // М.: Медпресс, 2006.- 253с.

67.Папаян, А.В., Стяжкина И.С. Неонатальная нефрология : Руководство / А.В.Папаян, И.С.Стяжкина.- СПб.: Питер, 2002. - 448с.

68.Пенкина, Д.Н. Состояние здоровья новорожденных с внутриутробной гипотрофией / Д.Н. Пенкина, И.Н.Петрова // X Конгресс педиатров России : Тез.докл.- М., 2006. – С.450.

69.Перинатальная патология / М.Я.Студеникин, Ю.Кюльц, Г.Эггерс.- М., 1984.- 123с.

70.Пинелис, В. Г. Патология нейрона (от гипотезы к диагностике заболеваний центральной нервной системы у детей): Актовая речь / В. Г. Пинелис. – М. : Научный центр здоровья детей НИИ педиатрии РАМН, 1998. – 39 с.

71.Прахов, А.В. Ишемия и инфаркты миокарда у новорожденных детей : Монография / А.В.Прахов.- Нижний Новгород, 1998.- 105с.

72.Прахов, А.В. Особенности электрокардиографии у новорожденных детей/ А.В.Прахов.- Нижний Новгород : НГМА, 2002.- 160с.

73.Прахов, А.В. О проекте рабочей классификации функциональных кардиопатий детей периода новорожденности / А.В.Прахов // Здоровая женщина – здоровый новорожденный : Междисцип. конф.- СПб., 2007.- С.143.

74.Прахов, А.В. Клиническая электрокардиография в практике детского врача / А.В.Прахов.- М.: Триада –Фарм, 2004.- 328с.

75.Прахов, А.В. Электрокардиографические критерии тяжести транзиторной ишемии миокарда у новорожденных / А.В.Прахов //Педиатрия.- 1997.- № 5.- С.54-58.

76. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей.- М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001.- 96с.
77. Ратнер, А.Ю. Неврология новорожденных / А.Ю. Ратнер.- М.: Бинам, 2006.- 368с.
78. Сапрыгин, Д.Б. Современная диагностика и оценка острого коронарного синдрома: значение определения тропонинов / Д.Б.Сапрыгин // Лечащий врач.- 2005.- №4.- С.54-56.
79. Сепиашвили, Р.И. Основы физиологии иммунной системы / Р. И. Сепиашвили. – М. : Медицина -Здоровье, 2003.- 231с.
80. Симонова, Л.В. Постгипоксическая дезадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей / Л.В.Симонова, Н.П.Котлукова, Н.В.Гайдукова // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2001.- № 2.- С.8-12.
81. Студеникин, М. Я. Гипоксически-ишемические повреждения мозга новорожденных / М.Я.Студеникин, Г.В.Яцык, Т.П.Жукова // Вести РАМН. – 1993. – № 7. – С. 59–61.
82. Скворцов, И. А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии / И. А.Скворцов, Н. А.Ермоленко. – М. : МЕДпресс-информ, 2003. – 367 с.
83. Сперилакис, Н. Физиология и патофизиология сердца / Н.Сперилакис.- Т.1.- М.: Медицина, 1990.- 386с.
84. Таболин, В.А. Физиология и патология неонатального периода: Учебно-метод. пособие / В.А.Таболин, Т.М.Кожухова.- М., 1988.- 32с.
85. Таболин, В.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний у детей / В.А.Таболин, В.И.Вербицкий, М.П.Варванцева / Под ред. В.А.Таболина, В.Ф.Демина.- Тамбов, 1994.- С.35-38
86. Терамо, К. Гипоксия плода и новорожденного / К.Терамо / Под ред. М.Я.Студеникина, Н.Холлмана.- М.,1995. - С. 49-62.

87. Тер-Галстян, А.А. Аномально расположенная хорда и пролапс митрального клапана у детей и подростков / А.А.Тер-Галстян, А.А.Галстян, Т.Ф.Потапенко // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2004.- № 3.- С. 32-38.
88. Трифонов, И.Р., Катруха А.Г., и др. Нестабильная стенокардия: сравнительное изучение прогностической значимости сердечного тропонина I и белка, связывающего жирные кислоты / И.Р.Трифонов, А.Г.Катруха// Кардиология.- 1999.- № 9.- С. 41-47.
89. Фатеева, Е.М. Дистрофия пренатального происхождения в раннем детском возрасте / Е.М.Фатеева. –М., 1969. - 250с.
90. Филиппенко, М.Б. Определение сердечного тропонина Т и массы креатинкиназы – МВ в диагностике острого инфаркта миокарда / М.Б.Филиппенко, И.И.Староверов, В.А.Амелюшкин // Кардиология.- 2001.- № 4 .- С.17-20.
91. Филиппенко, М.Б. Кардиальный тропонин Т, масса креатинкиназы –МВ и функциональная гетерогенность альбумина в диагностике инфаркта миокарда) : Автореф. дис. ...канд. мед.наук /М.Б.Филиппенко.- М., 2002.- 24с.
92. Финогеев, Ю.П. Поражения сердца при инфекционных болезнях» (Клинико-электрокардиографическая диагностика) : Руководство для врачей / Ю.П.Финогеев, Ю.В.Лобзин, В.М.Волжанин.- СПб. : ФОЛИАНТ, 2003.- 256 с.
93. Флетчер, Р., Флетчер С., Э. Вагнер Э., Клиническая эпидемиология и основы доказательной медицины / Р.Флетчер, С.Флетчер, Э.Вагнер.- Издательство Медиа Сфера. М. : Изд-во Медиа Сфера, 1998.- 352 с.
94. Царегородцева, Л.В. Диагностика инфаркта миокарда у детей / Л.В.Царегородцева //Лечащий врач.- 2004.- №2.- С. 60-64.
95. Цибульская, И.С., Филимонов В.Г., Сучкова В.Н. Профилактика и коррекция нарушений адаптации новорожденных детей: Метод.реком./ И.С.Цибульская, В.Г.Филимонов, В.Н.Сучкова.- М., 1986.-36с.

- 96.Цывьян, П.Б. Диагностика скрытой сердечной недостаточности у новорожденных детей, перенесших гипоксию / П.Б.Цывьян, А.Д.Васенина // Вопр.охран.мат.и дет.- 1989.- №2.-С.76.
- 97.Цыганов, О.О. Выявление сердечного тропонина I у больного с геморрагическим инсультом / О.О.Цыганов, Г.З.Фролов //Кардиология.- 1999.- № 7.- С. 81-83.
- 98.Черкасов, Н.С. Динамика активности миокардиальных ферментов и уровня миоглобина в сыворотке крови при постгипоксической кардиопатии у новорожденных и детей грудного возраста / Н.С.Черкасов // Рос.вестн. перинат. и педиатр.-1994.-№ 6.-С.33.
- 99.Чугунова, О.Л. Инфаркты почек у новорожденных детей / О.Л.Чугунова, В.И.Вербицкий, В.А.Таболин //Российский педиатрический журнал.- 2001.- № 3.- С.10-14.
- 100.Шабалов, Н.П. Неонатология / Н.П.Шабалов.- СПб., 1995.- С.65-82.
- 101.Шалаев, С.В.Определение компонентов тропонинового комплекса кардиомиоцитов: значение для кардиологической практики / С.В.Шалаев, М.В.Семухин, А.В.Панин // Кардиология.- 2001.- № 3.- С 84-89.
- 102.Швец, О.И. Сердечный тропонин - Т у больных с инфарктом миокарда, динамика его содержания в крови и связь с объемами некроза / О.И.Швец, Н.А.Мазур, Б.М.Танхилевич // Кардиология.- 1999.- № 9.- С.53-56.
- 103.Швец, О.И. Сердечный тропонин Т у больных с нестабильной стенокардией, сравнение с данными, полученными при инфаркте миокарда без зубца Q / О.И.Швец, Н.А.Мазур// Кардиология.- 1999.- № 11.- С. 38-41.
- 104.Шейбак, Л.Н. Влияние фактора гипоксии на сердце новорожденного / Л.Н. Шейбак // Медицинские новости.- 2008.- № 2.- С. 18-22.

105. Ширяева, Е.К. Особенности ранней адаптации новорожденных массой 2500-2900г.: Дис. ... канд.мед.наук / Е.К.Ширяева.- Екатеринбург, 1993.- 135с.
106. Школьников, М.А. Синдром внезапной смерти детей грудного возраста / М.А.Школьников, Л.А.Кравцова, Л.А.Калинин // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / Под ред. М.А.Школьниковой, Л.А.Кравцовой. - М.: ИД «Медпрактика-М», 2002.- С.125-145.
107. Школьников, М.А. Современные сердечно-сосудистые лекарственные средства в детской кардиологии / М.А.Школьников, Л.М.Макаров, В.В.Березницкая // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2001.- № 2.- С. 16-23.
108. Эммануилидис, Г.К. Сердечно-легочный дистресс у новорожденных / Г.К.Эммануилидис, Б.Г.Байлен. - М.: Медицина, 1994.- С.9-50.
109. Яцык, Г.В. Физиология новорожденного ребенка / Г.В.Яцык, Ю.С. Акоев, И.А.Беляев // Физиология роста и развития детей и подростков (теоритические и клинические вопросы) : практическое руководство / Под ред. А.А.Баранова, Л.А.Щеплягиной.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.- С.232-271.
110. Abel, M. N. Low birth weight and interactions between traditional risk factors M. N. Abel // J. Genet. Psychol. – 1997, Dec. – Vol. 158, № 4. – P. 443–456.
111. Ader, R. Conditioning and immunity: An update / R.Ader, N.Cohen // Psychoneuroimmunology. – New York : Academic Press, 2001. – P. 3–34.
112. Ananth, C. V. Trends in fetal growth among singleton gestations in the United States and Canada, 1985 through 1998 / C. V. Ananth, S. W. Wen // Semin. Perinatol. – 2002. – № 26. – P. 260–267.
113. Anderson, P.A. Troponin T / P.A.Anderson, W.Malodiach // JAMA.-1995.- Vol. 273. – P.1279-1282.

114. Apple, F.S. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction / F.S.Apple, R.H.Christenson, R.J.Valdes // Clin. Chem.-1999.- Vol. 45.- P. 199-205.
115. Ashwal, S. Brain death in the newborn. Current perspectives / S. Ashwal // Clin. Perinatal. – 1997. – Vol. 24, № 4. – P. 859–882.
116. Barker, D.J.P. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life / D.J.P.Barker, C.N.Martyn, C.Osmond // BMJ. – 1993. - Vol. 307.- P.1524-1527.
117. Barker, D.J.P. Relation of birthweight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease / D.J.P. Barker, K.M Godfrey, C.Fall // BMJ. – 1991.- Vol. 303.- P.671-675.
118. Barker, D.J.P. Weight in infancy and death / D.J.P. Barker // BMJ. – 1993.- Vol. 298.- P.555-563.
119. Banker, B. Periventricular leukomalacia of infancy / B.Banker, J.Larroche // Arch. Neurol. – 1962. – Vol.7. – P. 386–410.
120. Bocking, A. D. Fetal behavioral states: pathological alteration with hypoxia / A. D. Bocking // Semin Perinatol. – 1992. – Vol. 16. – P. 252–261.
121. Clark, S.I. Concentrations of cardiac troponin T in neonates with and without respiratory distress / S.I. Clark, P. Newland, C.W. Yoxall // Arch. Dis child Neonatal.- 2004; 4: 348-352.
122. Copp, A. J. Neuronal migration disorders in humans and in mouse models : an overview / A. J.Copp, B.N.Harding // Epilepsy. – 1999. – Vol. 36, № 2–3. – P. 133–141.
123. Inder, T. Early detection of periventricular leukomalacia by diffusion-weighted magnetic resonance imaging techniques / T.Inder, P.Huppi // J. Pediatr. – 1999. – Vol. 134. – P. 631–634.

124. Differential effects of preterm birth and small gestational age on cognitive and motor development / J. L. Hutton, P. O. Pharoah, R. W. Cooke, R. C. Stevenson // Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed. – 1997, Mar. – Vol. 76, № 2. – P. 75–81.
125. Diffusing capacity of the lung in school-aged children born very preterm, with and without bronchopulmonary dysplasia / A. L. Hakulinen, A. L. Jarvenpaa, M. Turpeinen, A. Sovijarvi // *Pediatr. Pulmonol.* – 1996, Jun. – Vol. 21, № 6. – P. 353–360.
126. Donnelly, W.H. Ischemic papillary muscle necrosis in stressed newborn infants / W.H. Donnelly, R.L. Bucciarelli, R.M. Nelson // *J. Pediatr.* – 1980. - Vol. 96, N2. – P. 295-300.
127. Doubilet, P.M. Sonographic evaluation of intrauterine growth retardation / P.M. Doubilet, C.B. Benson // *AJR.* – 1995. - Vol. 164, №3. - P. 709-717.
128. Dougherty, C.R.S. The determinants of birth weight / C.R.S. Dougherty, A.D. Jones // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1982. - Vol. 144. - P. 190-200.
129. Dubowitz, L. M. S. The neurological assessment of the pre-term and full-term infant / L. M. S. Dubowitz, V. Dubowitz, E. Mercuri // *Clinics in Developmental Medicine.* – London : MacKeith Press, 1999. – № 148.
130. Eggermont, E. Long-term results following premature birth / E. Eggermont // *Verb. K. Acad. Geneesk. Belg.* – 1996. – Vol. 58, № 2. – P. 141–154.
131. Elder, D. E. Autopsy after death due to extreme prematurity / D. E. Elder, J. M. Zuccollo // *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – № 90. – P. F270–F272.
132. Feige, A. Mortality and morbidity of small premature infants (<1500 g) in relation to presentation and delivery mode / A. Feige, A. Douros // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* – 1996, Mar. – Vol. 200, № 2. – P. 50–55.
133. Futagi, Y. Neurologic outcomes for infants weighing less than 1000 grams at birth / Y. Futagi, Y. Suzuki, M. Goto // *No To Hattatsu.* – 1998, Jan. – Vol. 30, № 1. – P. 56–60.

134. Gassolo, D. Predictors of perinatal outcome in intrauterine growth retardation: a long term study / D.Gassolo, F.A.Scopesi, P.L.Bruschetti // *J.Perinat. Med.* – 1994.-P.71-77.
135. Goldenberg, R. G. Intrauterine infection and preterm delivery / R. G. Goldenberg, J. C. Hauth, W. W. Andrews // *The New England J. of Med.* – 2000. – Vol. 18. – P. 1500.
136. Hirsch, R. Patterns and predictive value of elevation of cardiac troponin I after cardiothoracic surgery in children / R.Hirsch, C.L.Dent, M.K.Wood // *Circulation.*- 1996.- Vol.94.-P.59-63.
137. Hitti, J. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less / J.Hitti, P.Tarczy-Hornoch, J.Murphy // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 98. – P. 1080–1088.
138. Kleiman, J. Racial differences in low birthweight: Trends and risk factors / J.Kleiman // *N.Engl.Med.*- 1987.- Vol.12 – P.749-753.
139. Kramer, M.S. Determinants of low birth weight: Methodological assessment and meta- analysis / M.S. Kramer // *Bull. WHO.* – 1987. – Vol. 65.- P.663-737.
140. Lees, M.H. Perinatal asphyxia and their myocardium / M.H.Lees // *J.Pediatr.*- 1980.- Vol.56, N4.- P.675-679.
141. Marro, P. J. The Etiology and Pharmacologic Approach to Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Newborn / P. J. Marro // *NeoReviews.* – 2002. – Vol. 3, № 6. – P. 99–107.
142. Maternal risk factors for preterm birth and low birthweight in Cape Verde / H. Wessel, S. Cnattingius, S. Bergstrom, A. Dupret, P. Reitmaier // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1996, Apr. – Vol. 75, № 4. – P. 360–366.
143. Perinatal risk factors and neuromotor behaviour during the neonatal period / M. Katz-Salamon, K. Allert, B. M. Bergstrom, K. Ericsson, U. Hesser, H. Forsberg // *Acta. Paediatr. Suppl.* – 1997, Apr. – № 419. – P. 27–36.

144. Panteghini, M. Cardiac troponin T in serum as marker for myocardial injury in newborns / M. Panteghini, G. Agnoletti, F. Pagani // Amer. Ass. Clinical chemistry IMS, 1997; 1455.
145. Pierrat, V. Ultrasound diagnosis and neurodevelopmental outcome of localised and extensive cystic periventricular leucomalacia / V. Pierrat, C. Duquennoy, I. C. van Haastert // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2002. – Vol. 84. – P. 151–156.
146. Redman K.M.G. Predictive value of fetal weight to placental weight / K.M.G. Redman, D.J.P. Barker, C. Osmond // Br. J. Obstet. Gynecol. – 1991. – Vol. 98. – P. 886–891.
147. Rifai, N. Cardiac troponin T and I, electrocardiographic wall motion analysis, and ejection fraction / N. Rifai, P.S. Douglas, M.O. Toole // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1985. – Vol. 7, N3. – P. 424–436.
148. Reynolds, P. R. Neonatal cranial ultrasound interpretation: a clinical audit / P. R. Reynolds, R. C. Dale, F. M. Cowan // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2001. – Vol. 84. – P. 92–95.
149. Sie, L.T.L. Features of hypoxic-ischemic brain injury in neonates with periventricular densities on sonograms / L.T.L. Sie, M.S. van der Knaap, G. van Wezel-Meijler // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 2000. – Vol. 21. – P. 852–861
150. Taggard, D.P. Vulnerability of pediatric myocardium to cardiac surgery / D.P. Taggard, L. Hadjinikolas, K. Wong // Heart. – 1996. – Vol. 76. – P. 214–217.
151. Trevisanuto, D. High serum cardiac troponin T concentrations in preterm infants with respiratory distress syndrome / D. Trevisanuto, M. Zaninotto, S. Altinier // Acta Paediatr 2000; 89: 9: 1134 - 1136.
152. Villar, J. A health priority for fetal markers / J.A. Villar // Am. J. Clin. Pathol. – 1999. – Vol. 111. – P. 399–405.

153. Zimmerman, J. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis myocardial infarction //J.Zimmerman, R.Fromm, D.Meyer // Circulation.- 1999.- Vol. 99.- P.1671-1677.

## ПРИЛОЖЕНИЕ №1

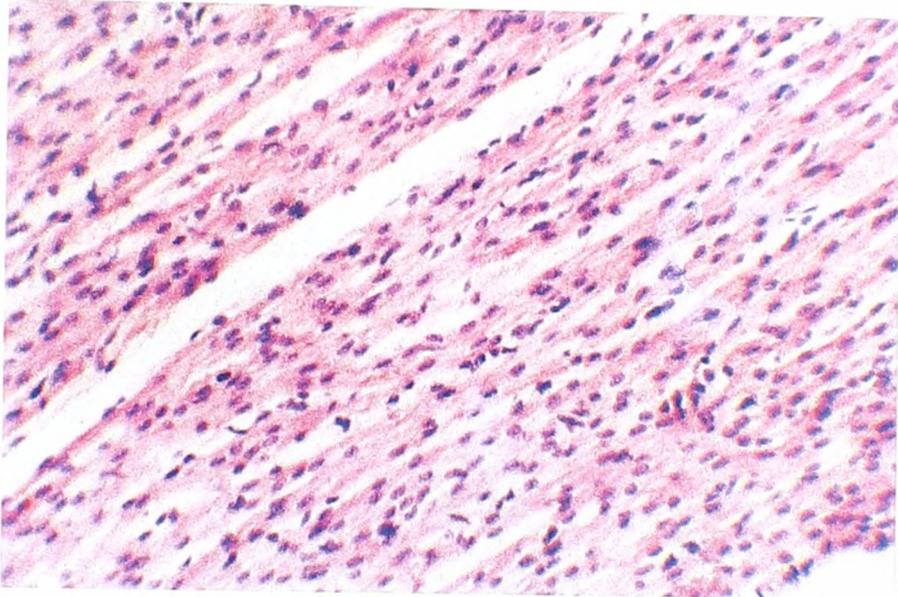


Рис.1.

Стенка сердца больного С.

В миокарде – интерстициальный отек, очаговая дистрофия кардиомиоцитов с исчезновением поперечной исчерченности. В эндокарде – отек, сегментарная десквамация эндотелия. Окраска гематоксилином и эозином. увел.х 400.

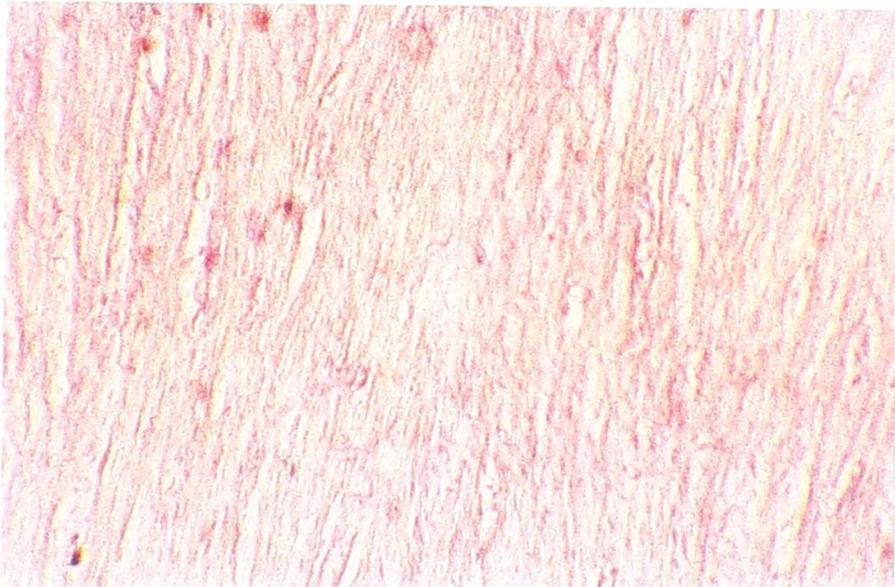


Рис.2.

Стенка сердца больной О.

В миокарде – в участках миомаляций отсутствие окрашивания на гликоген в цитоплазме кардиомиоцитов. ШИК – реакция. увел.х 200.

Российская Федерация  
Министерство здравоохранения Свердловской области  
Государственное учреждение здравоохранения

**ОБЛАСТНАЯ ДЕТСКАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 1**

ОГРН 1026605240969; ИНН 6661002199  
КПП 667101001

620149, г. Екатеринбург,  
ул. Серафимы Дерябиной, 32  
тел.: (343) 240-57-80; факс (343) 240-58-01

[http:// www.odkb.ru](http://www.odkb.ru) e-mail: odkb1@mail.ru

\_\_\_\_\_ 2009 г.

Утверждаю:



### АКТ

внедрения в практику Областной детской клинической больницы №1  
результатов диссертации Гальшевой Натальи Валерьевны на тему:  
«Оптимизация подходов к диагностике патологии сердца у новорожденных»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – главного врача ОДКБ №1, к.м.н. Боярского С.Н. и членов (должность, ф., и., о) удостоверяем, что разработанный Гальшевой Натальей Валерьевной метод «оптимизации подходов к диагностике патологии сердца у новорожденных» внедрен в практику работы клинической лаборатории ОДКБ №1 с «1» мая 2009г.

Сущность метода заключается в количественном определении в сыворотке крови новорожденных детей, родившихся с малой массой тела кардиомаркера тропонина I и с помощью найденного автором референтного интервала, в выявлении новорожденных с органическим поражением миокарда постгипоксического и инфекционного генеза.

Повреждение миокарда различного генеза у новорожденных с малой массой тела – состояние с нечеткой клинической картиной, зачастую маскирующееся яркой неврологической симптоматикой, и морфологической незрелостью органов и систем.

Определение уровня кардиомаркера тропонина I у маловесных новорожденных оптимизирует диагностику, делает возможным обоснование энерготропной терапии, и позволяет прогнозировать течение периода адаптации новорожденных, а так же выделить группу детей для длительного катamnестического наблюдения.

Выявление среди всех новорожденных, детей с задержкой внутриутробного развития, осложненным течением периода адаптации в виде неврологических проявлений тяжелой степени, вплоть до судорожного синдрома, УЗИ признаки гипоксического поражения структур головного мозга

в виде лейкомаляции и атрофических изменений, а так же наличие электрофизиологических критериев постгипоксической кардиопатии в виде депрессии сегмента ST и высокой электрической активности миокарда левого желудочка, и выявление у них уровня кардиомаркера тропонина I более 0,5 нг/мл позволяют отнести часть маловесных детей в группу риска по развитию органического повреждения миокарда.

Председатель комиссии,  
Зам. гл. врача по педиатрии

Зигулева Л.М.

Члены комиссии:

Зав. клинической лабораторией

Елисеева Н.А.

Зав. отделением реанимации новорожденных

Мухаметшин Ф.Г.

Подписи заверяю  
Начальник отдела кадров ОДКБ №1



Черкашина О.В.



**РОСЗДРАВ**  
Государственное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Челябинская государственная  
медицинская академия  
Федерального агентства по здравоохранению  
и социальному развитию»  
(ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава)

\_\_\_\_\_ 2009 № \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе

Е. Л. Куренков

\_\_\_\_\_ 2009 г.



АКТ

внедрения в учебный процесс ГОУ ВПО ЧГМА Росздрава  
результатов диссертации Галышевой Н.В. на тему «Оптимизация  
подходов к диагностике патологии сердца у новорожденных»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – зав. кафедрой детских болезней и поликлинической педиатрии, д.м.н., профессора Жакова Я.И., доцента кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии, к.м.н. Степанова О.Г. удостоверяем, что разработанный Галышевой Натальей Валерьевной метод «оптимизации подходов к диагностике патологии сердца у новорожденных» с помощью определения кардиомаркера тропонина I (сTn I) используется в лекционном материале и при проведении практических занятий интернов и ординаторов на кафедре с 20 апреля 2009.

Сущность метода заключается в количественном определении в сыворотке крови новорожденных детей, родившихся с малой массой тела кардиомаркера тропонина I (сTn I), и с помощью найденного автором референтного интервала, в выявлении новорожденных с органическим поражением миокарда постгипоксического и инфекционного генеза.

Повреждение миокарда различного генеза у новорожденных с малой массой тела – состояние с нечеткой клинической картиной, зачастую маскирующееся яркой неврологической симптоматикой, и морфологической незрелостью органов и систем.

Определение уровня кардиомаркера тропонина I у маловесных новорожденных оптимизирует диагностику, делает возможным обоснование энерготропной терапии, и позволяет прогнозировать течение периода адаптации новорожденных. А так же выделить группу детей для длительного катamnестического наблюдения.

