

ГАЛЫШЕВА НАТАЛЬЯ ВАЛЕРЬЕВНА

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

14.00.09 - педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» на базе Муниципального учреждения «Городская детская больница №10»

Научный руководитель

доктор медицинских наук,
профессор

Шилко Владимир Иванович

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук,
профессор

Романенко Владислав Александрович

кандидат медицинских наук, доцент **Кузнецов Николай Николаевич**

Ведущая организация

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится «__» _____ 2009 г. в _____ часов на заседании Совета по защите докторских диссертаций Д.208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г.Екатеринбург, ул.Репина, д.3.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 индивидуально проводить реабилитацию указанного контингента детей (Аронскинд Е.В. 2007, Цивьян П.Б. 2008).

В настоящее время, 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 у новорожденных 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 основном 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» и «Способ дифференциальной диагностики антенатальной и постнатальной ишемии миокарда у новорожденных детей с помощью применения тропонина T» (Патенты № 21871115, РФ; № 2124207, 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 достовер-

ного 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 (TnI).

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 (ЗВУР).

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 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 угрозомеретрическая схема клинических, электрофизиологических (ЭКГ) и биохимических показателей, способствующая выявлению

среди новорожденных группы риска по развитию ишемии миокарда, а так же поражению сердца неинфарктного происхождения.

Использование оптимизированного диагностического комплекса позволяет 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 с включением количественного определения сTn I в комплексе с клиническими и диагностическими критериями, 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 нг/мл референтным интервалом, значения от 0,2 до 0,4 нг/мл – настораживающими в отношении развития ишемического поражения. Значения 0,5 нг/мл и выше свидетельствуют о гибели кардиомиоцитов и тяжелой степени повреждения миокарда.

3. Задержка внутриутробного развития плода, тяжелое поражение центральной нервной системы, нарушение процессов адаптации у новорожденного после рождения сопровождаются патологическими изменениями в миокарде. 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 нарушения в структуре миокарда 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 в специализированных учреждениях и проведении профилактических и лечебных мероприятий с использованием энерготропной терапии.

Апробация работы

По теме диссертации опубликовано 6 работ, в том числе две в лицензируемых ВАК журналах. Основные положения диссертации обсуждены в рамках постоянно действующего неонатального семинара на базе МУ ДГБ №10. Материалы диссертации доложены на 58-й межвузовской конференции (Екатеринбург, 2003), на Межрегиональной научно-практической конференции (Уфа, 2007), на VII Российском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2008).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в работе клинической лаборатории Областной детской клинической больницы №1, а так же в алгоритме ведения маловесных новорожденных из отделений реанимации новорожденных и второго этапа выхаживания в ОДКБ №1 и МУ ДГБ №10. Метод используется в материалах лекций и практических занятий на кафедре детских болезней и поликлинической педиатрии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Подана заявка на изобретение «Способ оценки тяжести состояния маловесных новорожденных детей с перинатальным гипоксическим поражением центральной нервной системы».

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста, построена по традиционному плану, состоит из введения, четырех глав («Обзор литературы», «Пациенты и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение полученных результа-

тов»), выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы. Работа иллюстрирована семью таблицами и двумя фотографиями. Список литературы включает 153 источника, из которых 109 опубликованы в отечественных и 44 - в зарубежных изданиях.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Пациенты и методы исследования

Комплексное клинико-функциональное и лабораторно-инструментальное обследование было проведено 120 детям в возрасте от первых суток и включало анализ анамнестических и клинических данных. При этом, 103 маловесных ребенка с сочетанной гипоксией составили опытную группу, группа сравнения состояла из 17 здоровых, доношенных новорожденных. Отбор детей велся методом случайной выборки. Всем новорожденным (кроме общепринятых клинико-лабораторных исследований), 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 пятый - седьмой день жизни.

Из 103 детей с малой массой тела при рождении 71 родился недоношенным 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 группе сравнения были обследованы 17 доношенных новорожденных детей с массой $3377,8 \pm 56,4$ граммов, не имевшие клинических признаков гипоксии при рождении.

Критерием 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, том числе – сердечно-сосудистой системы.

Из 103 новорожденных 97 % были переведены на второй этап выхаживания в больницы города и 3 % выписаны домой под наблюдение участкового педиатра. По состоянию новорожденных, 16,5% детей были переведены в условия реанимационного отделения. Двое из 103 пациентов умерли, в связи с чем в работу были включены материалы паталого-анатомических исследований и подробная морфологическая характеристика ткани сердца и других органов младенцев.

Выделенные группы анализировались нами в связи с поставленными целями и задачами: выявить, в какой степени тяжесть состояния маловесных детей определяется заинтересованностью миокарда и оптимальные диагностические критерии возможных нарушений.

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.

Из кардиотропонинового комплекса нами определялся тропонин I (TnI) в венозной крови. Использовался прямой иммунохемотропинный метод на анализаторе AXSYM system (Abbot). Следует отметить, что нормативного уровня TnI 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 у 37 новорожденных из опытной группы нами были выполнены параллельно оба эти исследования (заведующий лабораторией - кандидат медицинских наук Савельев Л.И.).

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 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.

Полученные данные дают нам возможность предположить, что метод определения активности общей креатинфосфокиназы в сыворотке крови у новорожденных имеет ограниченные возможности, поэтому в диагностическом алгоритме предпочтение должно быть отдано методике определения тропонина I, а от определения КФК следует отказаться.

Статистическая обработка результатов проводилась на компьютере Pentium 4 с помощью программного пакета статистической обработки данных «Microsoft Excel» и «Biostat». Оценивались 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 χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. При небольшом числе наблюдений или, если ожидаемые значения в любой из клеток таблицы сопряженности меньше 5, применялся точный метод Фишера.

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

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

Результаты работы и их обсуждение

Первым этапом в нашем исследовании было сопоставление уровня тропонина I в группах недоношенных и детей с ЗВУР, а так же с группой сравнения. Сравнение проводилось для первых трех суток. (Обозначения: группа №1 - недоношенные дети, группа №2 - маловесные дети, родившиеся в срок, группа №3 - группа сравнения).

Для первого дня исследования в группах 1, 2 и 3 имелись 5,4 и 1 ребенок соответственно. Из непараметрических критериев для сравнения двух групп (в третьей группе дисперсия равна 0) мы использовали критерий Манна-Уитни ($p=0,06$).

Для второго дня исследования в группах 1,2 и 3 имеется 19,7 и 10 детей соответственно. Следовательно, можно провести сравнение всех трех групп. Непараметрический критерий для сравнения трех групп - критерий Крускала – Уоллиса ($p=0,172$).

Для третьего дня исследования: в группах 1, 2 и 3 имеется 16, 7 и 7 детей соответственно, критерий Крускала – Уоллиса ($p=0,166$).

Из описания вычислений следует, что для всех дней исследования и во всех группах уровень значимости $p>0,05$. Последнее, свидетельствует об идентичном рассеивании показателей в сравниваемых группах.

Тем не менее, учитывая данные литературы (Anderson P.A. 1995, Прахов А.В. 1998, Школьников М.А. 2001), свидетельствующие о связи тяжелой кардиальной патологии (ИМ) с высокими значениями тропонина I, нам представилось существенным, выявить факторы, способствующие появлению высоких значений cTnI в крови новорожденных детей и возможно, при дальнейшем анализе объяснить их повреждающее действие на кардиомиоцит.

В имеющейся медицинской литературе кардиологического направления мы не встретили четких градаций уровня тропонина I в крови. 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 в крови не превышающим значения 0,1 нг/мл ($n=17$).

После чего нами был проведен анализ клинических и анамнестических данных.

Характер течения беременности и родов, а так же соматическая патология матерей способствуют неблагоприятному течению ante- и интранатального периодов у детей. Анамнестические данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Неблагоприятные факторы прогенеза и структура экстрагенитальной патологии матерей наблюдаемых детей

Анализируемые признаки	А Тn 1 0 - 0,1 нг/мл n=71	В Тn 1 0,2 - 0,4 нг/мл n=13	Р	С Тn 1 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

Продолжение таблицы 1

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 высоким уровнем тропонина I не имел ни один из факторов.

В то же время 44,2% матерей, родивших маловесных детей с уровнем Тп 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) (рис. 1). 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.)

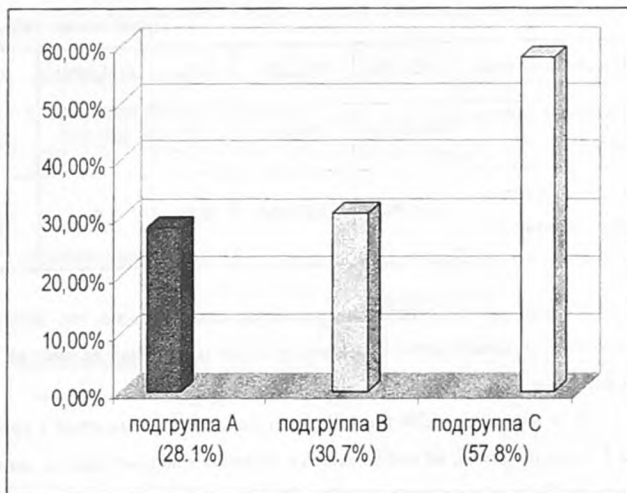


Рис. 1. Частота выявления задержки внутриутробного развития в подгруппах А, В и С

По данным проведенного анализа, очевидно, что в подгруппе С статистически значимая часть детей были доношенные с высокой степенью гипотрофии ($p < 0,05$). Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что степень задержки внутриутробного развития тесно связана с частотой высоких уровней тропонина I в крови новорожденных детей.

В рамках работы нами были проанализированы особенности клинической адаптации детей из наблюдаемых групп в раннем неонатальном периоде. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Структура заболеваний в периоде новорожденности у наблюдаемых больных

Анализируемые признаки	А Тn 1 0 - 0,1 нг/мл n=71	В Тn 1 0,2 - 0,4 нг/мл n=13	Р	С Тn 1 0,5 и выше нг/мл n=19	Р
ЗВУР	20(28,1%)	4(30,7%)	0,89	11(57,8)	0,028
ППЦНС легкой степени	5 (7,0%)	-	0,34	1(5,2%)	0,80
ППЦНС средне-тяжелой степени	49 (69,0%)	4 (30,7%)	0,17	9 (47,3%)	0,40
ППНС тяжелой степени	16 (22,5%)	6 (46,1%)	0,20	9 (47,3%)*	0,044
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%)	0,050
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%)	0,022
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

Продолжение таблицы 2

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%)*	0,05

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

Особенность адаптации в периоде новорожденности детей из подгруппы С в том, что по таким клиническим проявлениям, как тяжелые проявления ППЦНС, судорожный синдром, симптомы интоксикации различия были достоверны по отношению к детям с более низкими показателями тропонина I. Отмечалась и более высокая частота встречаемости геморрагического синдрома.

В то же время, частота таких клинических признаков гипоксически-ишемического повреждения миокарда, как приглушение тонов, тахи или брадикардия, диффузный цианоз, систолический шум и т.д. распределялась в анализируемых группах относительно равномерно, что лишний раз свидетельствует о нечеткости клинической картины постгипоксического повреждения сердца.

В ходе работы, наряду с особенностями адаптации раннего неонатального периода, мы оценивали результаты ультразвукового исследования головного мозга и внутренних органов. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

Изменения в эхографической картине у наблюдаемых больных

Анализируемые признаки	А Тн I 0 - 0,1 нг/мл n=71	В Тн I 0,2 - 0,4 нг/мл n=13	Р	С Тн I 0,5 и выше нг/мл n=19	Р
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-II	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
Атрофические процессы в ГМ	13(18,3%)	1(7,6%)	0,41	10(52,6%)	0,028
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%)*	0,05
Наружная гидроцефалия	4(5,6%)	0	0,39	4(21,1%)*	0,05
Морфологическая незрелость почек	31(43,6%)	3(23,1%)	0,34	9(47,3%)	0,91

Продолжение таблицы 3

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 нейросонографии 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. При серийных исследованиях у большей части детей подгруппы С выявлены признаки лейкомаляции, атрофические изменения, а так же внутренние и наружная гидроцефалии (для фактора атрофические изменения $p < 0,05$). Сочетание данной патологии с высокими цифрами кардиомаркера тропонина I свидетельствует о перенесенной детьми тяжелой внутриутробной гипоксии, сопровождающейся органическим повреждением одновременно мозговых структур и миокарда, вероятно и создающим предпосылки к формированию цереброкардиального синдрома.

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

Особого внимания заслуживают два случая смерти детей с уровнем тропонина I выше 0,5 нг/мл (подгруппа С) на фоне проведения реанимационных мероприятий и интенсивной терапии (для фактора летальность $p = 0,050$). При морфологическом исследовании у них были обнаружены признаки постгипоксических повреждений миокарда, а так же изменений инфекционного генеза в виде обеднения гликогеном, миомаляции, нарушения исчерченности мышцы сердца.

Всем детям проводилась стандартная электрокардиография, по результатам которой нами установлено, что практически у всех наблюдаемых детей, регистрировались различные патологические ЭКГ признаки (таблица 4).

Таблица 4

Структура электрокардиографических изменений в подгруппах А, В и С

Анализируемые признаки	А Тn I 0 - 0,1 нг/мл n=71	В Тn I 0,2 - 0,4 нг/мл n=13	Р	С Тn I 0,5 и выше нг/мл n=19	Р
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%)	0,049
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
Т менее 1/6 в стандартных отведениях	32 (45%)	4 (30,7%)	0,48	7 (36,8%)	0,61

Высокий Т	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%)	0,045

Как видно из таблицы, по мере увеличения уровня кардиомаркера тропонина I на ЭКГ более часто встречается изоэлектрический зубец Т, высокий остроконечный зубец Т, 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 детей этой подгруппы длительно функционировало овальное окно, были найдены диспластические изменения сердца в виде аномальных хорд левого желудочка, дисфункции клапанного аппарата в виде митральной и трикуспидальной регургитации.

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 с уровнем TnI выше 0,5 нг/мл (подгруппа C) в 21,1% случаев. То есть, данный показатель достоверно выше при максимально высоком уровне тропонина I

($p < 0,05$). Таким образом, смещение сегмента ST в прекардиальных отведениях тесно взаимосвязано с высоким уровнем тропонина I и с высокой степенью риска органического повреждения миокарда.

При катамнестическом наблюдении за детьми из исследуемых групп, стало очевидным, что изменения на ЭГК в группе с уровнем тропонина I более 0,5 нг/мл сохраняются длительно до шести месяцев, т.е. весь период наблюдения. Вероятнее всего потому, что имеют под собой в качестве субстрата органическое повреждение миокарда.

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

ВЫВОДЫ

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

2. Уровень cTn I 0-0,1 нг/мл следует расценивать как нормальный, 0,2-0,4 нг/мл – как настораживающий, 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 предпочтительнее 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, причем, чем более выражена задержка, тем вероятнее повреждение миокарда. А также на новорожденных, у которых в раннем неонатальном периоде отмечались особенности адаптации в виде тяжелых неврологических изменений, до судорог, 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 повышении 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 ультразвукографии выявлены признаки церебральной ишемии второй – третьей степени, атрофические изменения в головном мозге и признаки лейкомаляции.

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

5. Для оценки глубины дизморфических изменений в сердце маловесным новорожденным из группы риска с первых по третьи сутки рекоменду-

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Состояние внутренних органов (сердце, почки, печень) у детей, перенесших перинатальную травму ЦНС. Зеленцова В.Л., Валиева Р.З., Евсюкова Г.М., Галышева Н.В. Проблемы здоровья матери и ребенка. Сб. научн. Тр. Екатеринбург, 1999, С. 13-16.
2. Определение уровня кардиомаркера тропонина I у новорожденных с транзиторной постгипоксической ишемией миокарда после перинатального гипоксического воздействия. Галышева Н.В. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Сб. научн. Статей, тезисов и сообщений 58-й межвузовской конференции. 23-24 апреля 2003г. Екатеринбург.
3. **Кардиомаркер тропонин I в ранней диагностике и определении тяжести постгипоксических повреждений миокарда у маловесных новорожденных детей. В.И.Шилко, Н.В.Галышева, Е.В.Николина. Уральский медицинский журнал 2007 № 7 С. 103-107.**
4. Тропонин I в диагностике гипоксии миокарда у новорожденных. Галышева Н.В., Шилко В.И., Актуальные проблемы педиатрии. Сб. научн. Трудов. Уфа 2007. С. 360-365
5. Количественное определение кардиомаркера тропонина I в комплексной диагностике постгипоксических повреждений миокарда у новорожденных детей. Галышева Н.В., Шилко В.И., Николина Е.В. Материалы седьмого российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» Москва 21-23 октября 2008 «Оверлей» С. 177
6. **Количественное определение кардиомаркера тропонина I в диагностике постгипоксических повреждений миокарда у новорожденных детей. Шилко В.И., Галышева Н.В., Николина Е.В., Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2009, №2, С. 13-18.**