

В.И. Шилко, Н.В. Гальшева, Л.И. Савельев

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРОПОНИНА I У НОВОРОЖДЕННЫХ: ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Уральская государственная медицинская академия

Известно, что определение кардиомаркеров повреждения миокарда тропонинов ТнТ и ТнI существенно обогатило кардиологическую практику у взрослых пациентов. Диапазон их диагностического применения весьма существен: диагностика инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, периперационного повреждения миокарда, в качестве маркера при оценке эффективности различных лекарственных препаратов, миокардитах и др. [1,6,8]. При развитии некроза тропониновый комплекс «вымывается» из пораженной ткани в кровь, что и используется для лабораторной диагностики. Однако, как это следует из вышесказанного, определение комплекса миокардиальных изоформ тропонинов до сих пор является прерогативой взрослой кардиологической практики. В педиатрической клинике, в научных исследованиях характер изменений тропонинового комплекса при детских вариантах как кардиальной, так и другой патологии находится в стадии изучения [9,10]. Отечественные авторы [2,4] в своих сообщениях приводят данные с использованием качественных методов, что, как известно, позволяет получить лишь ориентировочные данные. При проведении количественных биохимических и иммуноферментных методов у детей встает ряд вопросов, требующих ответа.

Это, во-первых, выработка референтных интервалов, позволяющих ориентироваться на отклонения в диагностическом аспекте; во-вторых, определение динамики изменений концентраций, начиная с периода новорожденности; в третьих, исследование и выявление зависимости концентраций тропонинов от статуса здоровья новорожденных при таких состояниях, как гипоксическое воздействие, недоношенность, задержка внутриутробного развития.

Одной из актуальных проблем перинатальной кардиологии является гипоксическое поражение сердечно-сосудистой системы, которое встречается у 40-70% [5]. В результате гипоксии у плода и новорожденного нарушается вегетативная регуляция сосудов, в том числе и коронарных. Возникающие нарушения вызывают изменения в энергетическом обмене миокарда, приводя к быстрому снижению его сократительной функции. Этому способствуют такие анатомо-физиологические особенности, как рассыпной тип коронарных артерий и другие. Результатом гипоксического повреждения миокарда является очаговая дистрофия. В дальнейшем дистрофические процессы могут иметь два варианта развития – полное восстановление функции либо формирование очагового кардиосклероза. Сохранение вегетативной дисфункции в дальнейшем может приводить к формированию стойких вегето-висцеральных нарушений, одним из проявлений которых является функциональная кардиопатия или, по некоторым данным, церебро-кардиальный синдром [3].

Над проблемой работает большое количество ученых как в России, так и за рубежом, однако ряд вопросов остается нерешенным. В первую очередь – вопрос диагностики.

Клиническая картина постгипоксической кардиопатии полиморфна и нередко маскируется другими патологическими состояниями новорожденного. Диагностические тесты, используемые ранее: исследование кардиоспецифических ферментов – МВ-КФК и ЛДГ-1 – демонстрируют невысокую информативность при выявлении органической патологии.

Поэтому нами было решено применить для диагностики органического повреждения сердечной мышцы тест, который положительно зарекомендовал себя во «взрослой» кардиологии. Это определение уровня кардиомаркера Тропонина I в крови новорожденных. Как известно, тропонин – универсальный для поперечнополосатой мускулатуры белок, локализующийся на тонких миофиламентах ее сократительного аппарата. Тропониновый комплекс состоит из трех компонентов ТнТ, ТнС и ТнI и после связывания с ионами Ca^{2+} посредством конформационных изменений обеспечивает сократительную функцию кардиомиоцитов. ТнТ и ТнI существуют в специфичных для миокарда изоформах, отличающихся от изоформ скелетных мышц. Именно этим объясняется их высокая специфичность.

Для выполнения поставленных задач нами обследовано 200 новорожденных в родильном отделении МУГКБ №40, а также в отделениях новорожденных ОДКБ №1 и МУДГБ №10. Из кардиотропонинового комплекса нами определялся тропонин I (ТнI) в венозной крови. Использовался прямой иммунохимический метод на анализаторе AXSYM system (Abbott Diagnostics). Следует отметить, что референтный интервал ТнI у новорожденных пока не определен. В научной литературе [11] приводятся значения медианы, равной 0,03 нг/мл в пуповинной крови. Представители кардиологических клиник со взрослым контингентом [7] также отмечают, что для оценки уровня ТнI (в отличие от ТнТ) до настоящего времени отсутствуют стандартизация и единый подход к определению пограничного значения. Диагностические уровни в зависимости от используемых методов колеблются от 0,1 до 3,1 нг/мл. Для примененного нами метода референтным интервалом является уровень от 0,3 до 0,5 нг/мл. Для постановки диагноза «инфаркт миокарда» значение ТнI составляет не менее 0,84 нг/мл.

Для проведения дальнейших комплексных исследований была отобрана группа, численностью 126 человек. Был проведен полный клиникоанамнестический анализ данных как у новорожденных, так и у их матерей. Кроме того, дети обследованы ультразвукографически, электрокардиографически, часть из них в отсроченном периоде – эхокардиографически.

Из 126 наблюдаемых детей 23 ребенка родились в срок и имели массу при рождении более 2900 граммов (1 группа), доношенные дети, имевшие низкую массу тела при рождении (31 человек), составили вторую группу, и третья группа была представлена 72 недоношенными новорожденными. Как показали результаты исследований, ТнI варьировался в широких

пределах у детей во всех группах с первых суток и определялся весь ранний неонатальный период (рис.1).

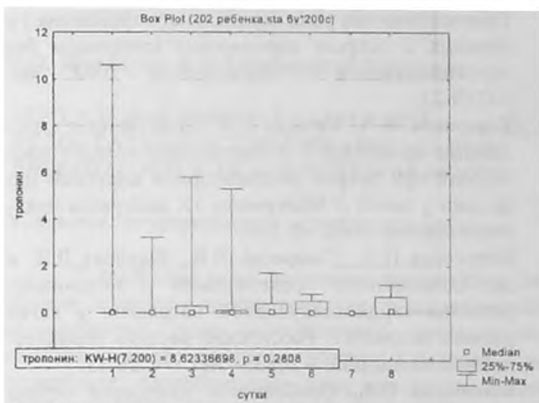


Рис. 1. Распределение значений ТнI у новорожденных по суткам и результаты непараметрического теста однородности групп Краскала-Уоллеса

Статистический анализ значений ТнI во всех группах показал, что у основной массы детей во всех трех группах значения тропонина представлены цифрами от 0 до 0,2 нг/мл. И в меньшей степени – более высокими значениями. причем процент этих значений во всех трех группах примерно одинаков и при статистической обработке достоверных различий не имеет. На рис.2 представлены распределения уровня тропонина I в группах 1, 2, 3 (медиана и вариации значений).

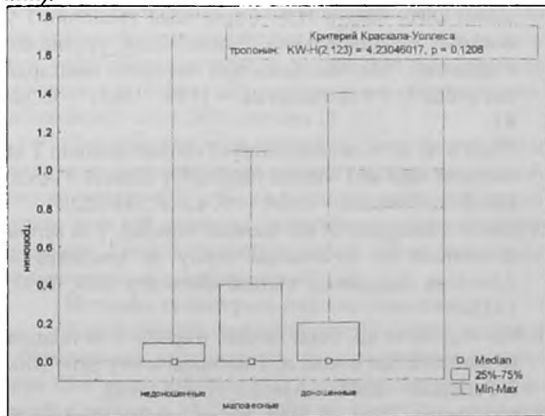


Рис. 2. Параметры распределения тропонина по группам детей и результаты непараметрического теста однородности групп Краскала-Уоллеса

Учитывая тенденцию размаха вариант концентраций ТнI (рис.2) в группах детей и базируясь на результатах статистического анализа с применением критерия Краскала-Уоллеса (для данных, не укладывающихся в нормальное распределение), значение референтного интервала ТнI в крови у новорожденных для нашего исследования равно 0-0,2 нг/мл.

В контексте со сказанным, нам представилось небезынтесным провести анализ также на двух массивах пациентов с уровнем ТнI менее 0,2 нг/мл (n=93) и уровнем более 0,2 нг/мл (n=33). При этом гипотетически было выдвинуто предположение, что

чекки было выдвинуто предположение, что увеличение патологических синдромов в группе с повышенными значениями ТнI как связанных с гипоксией, так и нет будет доказательством отнесения младенцев в группу риска.

Так, уже при сопоставлении анамнестических данных было выявлено, что матери новорожденных с повышенными значениями тропонина достоверно чаще не имели врачебного наблюдения во время беременности, не состояли на учете в женской консультации (KW-H – 4,0706, p=0,04), страдали во время беременности анемией (KW-H – 8,544, p=0,0035). Значимым фактором явилась асфиксия в родах (KW-H-4,059, p=0,04). Можно также говорить о высокой степени влияния задержки развития плода (KW-H – 2,586), хотя уровень достоверности в данном случае составил p=0,1.

По такому же принципу были проанализированы значения ТнI отдельно в группах недоношенных, маловесных и доношенных новорожденных. Обращало на себя внимание, что в группе недоношенных помимо перечисленных факторов отмечено существенное влияние такого биологического фактора, как тугое обвитие пуповиной (KW-H – 6,02, p=0,0141) и фактора медикоорганизационного характера – оказание реанимационного пособия (KW-H – 2,967, p=0,085). В группе доношенных детей с близкими к достоверной величине значениями встречались признаки: наличие у матери профессиональной вредности, гестоз первой половины, гестоз второй половины беременности и заболевание микоплазмоз.

Естественно, что основное наше внимание было уделено изучению электрокардиографической картины. Состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось с позиций современных критериев транзиторных кардиальных постгипоксических изменений у новорожденных [5]. Это данные об увеличении электрической активности миокарда камер сердца, данные о нарушении реполяризации миокарда, показатели нарушения ритма и проводимости. С наибольшей степенью достоверности можно говорить о следующих из вышперечисленных критериев: увеличение электрической активности левого желудочка (KW-H – 8,815, p=0,003), высокий остроконечный зубец T в грудных отведениях – более ½T – (KW-H – 3,585, p=0,053), а также замедление внутривентрикулярной проводимости (KW-H – 10,334, p=0,013).

В основе морфологического субстрата ЭКГ-отклонений, вероятнее всего, лежат патологические, вызванные гипоксией, изменения структуры кардиомиоцитов и их разрушение, которое и сопровождалось у наших пациентов выделением в кровь маркера повреждения клеток миокарда.

Со сказанным коррелируют аутопсийные данные двух умерших новорожденных из группы детей с повышенными значениями ТнI. У этих пациентов значения ТнI в 3-4 раза превышали значения референтного интервала (1,2-1,5 нг/мл соответственно). В обоих случаях отмечались признаки ишемического повреждения миокарда, обеднение кардиомиоцитов гликогеном, элементы миомалиции и очаги нарушения поперечной исчерченности, гомогенизация цитоплазмы.

Нами были выявлены также корреляции при проведении других клинко-инструментальных сопоставлений. Нейросонографически, при исследовании головного мозга через родничок, и при транскраниальном исследовании в плане диагностики ишемических повреждений оценивался рисунок борозд и извилин, его выраженность во всех отделах головного мозга. Перивентрикулярная ишемия с разной степенью выраженности (от перивентрикулярного отека, локально расположенного у задних или передних рогов боковых желудочков, до субтотального отека с поражением подкорковых структур и множественными лейкомаляционными кистами в ткани головного мозга). В наших исследованиях параллель между перивентрикулярной ишемией и уровнем тропонина I доказана с высокой степенью достоверности (KW-H – 3,707, $p=0,054$); также значимым было сочетание органического повреждения сердечной мышцы и гипоксически-геморрагического повреждения головного мозга новорожденного (KW-H – 7,446, $p=0,0242$). При этом у новорожденных имели место перивентрикулярные кровоизлияния I и II степеней (классификация по Rapile). Надо заметить, что связь более глубокого повреждения ткани мозга, такого как внутримозжечковое кровоизлияние, с повышением тропонина I в крови новорожденных не была столь очевидной, так как вероятнее всего речь идет об особенностях строения сосудов, их резистентности и зрелости, а не о гипоксии. Наши исследования подтверждают наличие у новорожденных, перенесших в неонатальном периоде гипоксическое воздействие, цереброкардиального синдрома [3].

Наши предположения о связи постгипоксического повреждения миокарда и недостаточной зрелости почечной ткани этого же генеза, по данным некоторых авторов, проявляющейся на ультразвуковом исследовании малыми размерами органов, истончением паренхимы, мало выраженной структурой чашечно-лоханочного комплекса, а также формированием расширения лоханки – не нашли достоверного подтверждения.

Таким образом, приведенные в работе данные свидетельствуют о высокой диагностической ценности определения тропонина I у новорожденных детей, имеющих осложняющие синдромы (ППЦНС, РДС, недоношенность). Эти дети могут быть отнесены к группе риска по возникновению кардиопатий. Нормальные и высокие концентрации ТnI могут быть использованы и в прогностическом плане.

ЛИТЕРАТУРА

1. Короткова А.А., Титов В.Н., Староверов И.И. Прогностическая роль кардиального тропонина I у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST // Кардиология. – 2002. – №4. – С.19-22.
2. Корюнина И.А., Сюзева Е.А. Качественное определение тропонина Т в диагностике острого миокардита при острой респираторной вирусной инфекции у детей // Материалы IX конгресса педиатров России. 2004. –С.216.
3. Котлукова Н.П., Симонова Л.В., Жданова Л.И. и др. Современные представления о механизмах развития кардиоваскулярной патологии у детей раннего возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – №3. – С.28-33.
4. Мякишева О.А. Особенности адаптации сердца новорожденных, антенатально развивающихся в условиях длительного гестоза: Дис....канд.мед.наук. – Екатеринбург, 2001. – 137с.
5. Прахов А.В. Ишемия и инфаркты миокарда у новорожденных детей. – Нижний Новгород, 1998.
6. Цыганов О.О., Фролов Г.З., Филатов А.П. и др. Выявление сердечного тропонина Т у больного с геморрагическим инсультом // Кардиология. – 1999. – №7. – С.81-83.
7. Шалаев С.В., Семухин М.В., Панин А.В. Определение компонентов тропонинового комплекса кардиомиоцитов // Кардиология. – 2001. – №3. – С.84-88.
8. Швец О.И., Мазур Н.А. Сердечный тропонин I у больных с нестабильной стенокардией, сравнение с данными, полученными при инфаркте миокарда без зубца Q // Кардиология. – 1999. – №11. – С.38-41.
9. Clark S. et all. Concentrations of cardiac troponin T in neonates with and without respiratory distress // Arch. Dis child Neonatal. – 2004. – V. 4. – P.348-352.
10. Manro Panteghini et all. Cardiac troponin T in serum as marker for myocardial injury in newborns // American Association clinical chemistry IMS, 1997, 1455.
11. Mc Auliffe et all. Fetal cardiac troponin I in relation to intraparartum events and umbilical artery pH // Am. J. Perinatal. – 2004. – Apr. 21(3): 147 – 152.
12. Trevisanuto D et all. High serum cardiac troponin T concentrations in preterm infants with respiratory distress syndrome // Acta Pediatr. – 2000. – Sept. 89 (9). – P.1134-1136.