

УДК: 616.12+616.152.21-07-053.31

© Коллектив авторов, 2013.

ДО ПИТАННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОРУШЕНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ЗА УМОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ГІПОКСІЇ

Ю.Д. Годованець, А.І. Перижняк, О.С. Годованець

*Буковинський державний медичний університет МОЗ України, м. Чернівці.***BY QUESTION CARDIOVASCULAR DISORDERS IN NEWBORNS WITH PERINATAL HYPOXIA**

Y.D. Hodovanets, A.I. Perizhnyak, O.S. Hodovanets

SUMMARY

The results of investigations of newborns with cardiovascular functional disorders are presented at this article. The increase of intracellular enzymes activity, indicating the rising of metabolic disorders in newborn's myocardium, can be a marker of clinical and pre-clinical disorders.

К ВОПРОСУ О КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЯХ У НОВОРОЖДЕННЫХ В УСЛОВИЯХ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ

Ю.Д. Годованец, А.И. Перижняк, О.С. Годованец

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты исследования новорожденных с клиническими признаками нарушений функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Сделан вывод, что повышение активности внутриклеточных ферментов, что свидетельствует о нарастании метаболических нарушений в миокарде новорожденных при перинатальной гипоксии и может быть маркером как клинических, так и доклинических нарушений.

Ключові слова: новонароджений, серцево-судинна система, перинатальна гіпоксія, кардіоспецифічні біомаркери.

Негативні тенденції в динаміці показників здоров'я дитячого населення в Україні до певної міри зумовлені наслідками перинатальної патології, яка посідає одне з перших місць у структурі дитячої смертності, захворюваності та ранньої дитячої інвалідності [4,5]. Гіпоксичні ураження серцево-судинної системи (ССС) займають одне з провідних місць у структурі захворюваності новонароджених, зустрічаючись у 40–70% дітей, які перенесли внутрішньоутробну або перинатальну гіпоксію [10,11,14] і є джерелом багатьох, нерідко фатальних захворювань дітей і дорослих [1]. За даними вітчизняних авторів, зміни з боку ССС за умов гіпоксії у дітей з ураженнями центральної нервової системи складають біля 60% [2,8].

Механізми формування постгіпоксичних кардіальних порушень є актуальною проблемою кардіології дитячого віку. Вивчення кардіоваскулярних порушень у новонароджених надасть змогу удосконалити методи прогнозування та діагностики в ранньому неонатальному періоді та, при своєчасному лікуванні, попередити віддалені несприятливі наслідки вже існуючих порушень у подальші роки життя.

Метою дослідження було вивчення показників ферментативної активності крові у якості клінічних та доклінічних маркерів кардіоваскулярних порушень у новонароджених за умов перинатальної патології.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження доношених новонароджених дітей загальною кількістю 156 осіб. ІА групу склали доношені новонароджені, загальний стан яких був визначений як середньої тяжкості (54 дитини); ІВ групу – новонароджені, у яких спостерігалися ознаки перинатальної патології тяжкого ступеня (47 дітей). Контрольну (ІІ групу) склали 55 новонароджених, які мали фізіологічний перебіг раннього неонатального періоду. Проведено аналіз обмінних карт вагітних (Ф№113/о), історій пологів (Ф№096/о) та карти розвитку новонароджених (Ф№097/о).

З метою підтвердження кардіоваскулярних порушень на фоні гіпоксії у новонародженим проводилось біохімічне дослідження крові з визначенням активності кардіоспецифічних ферментів: креатинфосфокінази (КФК), та її МФ – фракції креатинфосфокінази (МВ-КФК), аспартатамінотрансферази (АсАТ), а також, активності лактатдегідрогенази (ЛДГ) у плазмі крові. Комплекс біохімічних досліджень виконано з використанням біохімічного аналізатора С501 та електрохемілюмінесцентному аналізаторі Е601 на базі лабораторії СІНЕВО (реактиви фірми), біохімічному аналізаторів «ACCENT» фірми «Сорма» (Польща, реактиви фірми) на базі біохімічної лабораторії обласного медичного діагностичного центру (м. Чернівці).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Статистична обробка отриманих даних проведена на персональному комп'ютері Pentium MMX CPU з використанням пакету прикладних програм для проведення медико-біологічних досліджень «Statistica for Windows 6.0». Оцінка вірогідності відмінностей між середніми величинами проводилася з використанням коефіцієнту «t» Стьюдента при двобічному тесті, для ствердження вірогідності різниці враховувалася загальноприйнята величина ймовірності (p) – $p < 0,05$. Вірогідність відмінностей між відносними величинами визначалася за методом кутового перетворення Фішера «φ».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз обмінних карт та історій пологів показав, що середній вік матерів в досліджуваних групах істотно не відрізнявся і складав $27,42 \pm 2,06$ роки з індивідуальними коливаннями від 20 до 35 років. Середній вік батька у дітей ІА групи складав $28,86 \pm 1,43$ роки, у дітей ІВ групи – $29,407 \pm 1,45$ роки, ІІ групи $29 \pm 2,73$ роки.

За статтю новонароджені груп спостереження розподілялися наступним чином: в ІА групі хлопчиків 31 (57,4%) і 23 дівчинки (42,6%), у групі ІВ – 24 хлопчика (51,1%) і 23 дівчинки (48,9%), в ІІ групі – 25 хлопчиків (45,5%) і 30 дівчаток (54,5%), $p > 0,05$.

Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар на 1 хв. становила: у ІА групі – $6,8 \pm 0,39$ бала; в ІВ групі – $5,54 \pm 0,28$ бала; в ІІ групі – $7,3 \pm 0,45$ бала. На 5 хв – відповідно $7,5 \pm 0,61$; $7,2 \pm 0,38$ та $8,3 \pm 0,52$ бала. Найбільш поширеним клінічним діагнозом у новонароджених ІА групи була неонатальна енцефалопатія – 51 дитина (94,4%), ознаками якої в 49 випадках був синдром пригнічення і в 2 випадках – синдром вегето-вісцеральних порушень; 2 новонародженим (3,7%) був виставлений діагноз асфіксії середнього ступеня і 1 дитині (1,9%) – діагноз гемолітичної хвороби новонароджених за

системою АВО. Важкість стану у новонароджених ІВ групи в 16 випадках обумовлена антенатальним ураженням плоду (34,0%), у тому числі, у 8 дітей були діагностовані множинні вроджені вади розвитку (17,0%); в 9 випадках була діагностована асфіксія важкого ступеня (19,2%), 16 дітей мали неонатальну енцефалопатію (34,0%), у 6 дітей були прояви синдрому дихальних розладів на тлі вродженої пневмонії (12,8%).

Фактори ризику народження дітей з ознаками порушень функціонального стану ССС на тлі перинатальної патології показали численні фактори ризику у матерів з урахуванням соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу, при цьому відзначені відмінності з урахуванням тяжкості стану новонароджених. Так, в ІА групі, порівняно з ІВ групою, відмічено значну частоту ендокринної патології – відповідно 38,3 і 25,9%, залізодефіцитної анемії – 36,2 і 35,2%, а також, хронічних захворювань ССС – відповідно в 27,8% і 22,2%, $p < 0,05$. У 19,1% випадків у матерів ІА групи була виявлена хронічна гінекологічна патологія: у 8,5% – хронічний кольпіт, в 4,3% – бактеріальний вагіноз, а також, відзначена висока частота умовно-патогенної мікрофлори (УПМ) – відповідно 40,4 і 29,6% в ІА групі спостереження, $p < 0,05$. У третини вагітних ІА групи була діагностована плацентарна дисфункція, відповідно в 14,9 і 13,0% у групах спостереження був виставлений діагноз преєклампсії.

Внаслідок гіпоксії у плода та новонародженого порушується вегетативна регуляція серця і судин, в тому числі, коронарних, виникають зміни енергетичного обміну міокарда, що призводить до зниження його скорочувальної функції. Клінічні прояви постгіпоксичного синдрому дезадаптації серцево-судинної системи у новонароджених вкрай неспецифічні і зустрічаються при великій кількості захворювань цього вікового періоду. У легких випадках дана патологія може перебігати без будь-якої симптоматики або з дуже мізерною кількістю клінічних симптомів [13]. За нашими даними, клінічними ознаками кардіоваскулярних порушень у новонароджених І групи були: блідість шкірних покривів (відповідно 85,1 і 79,6% в ІА і ІВ групах спо-

Таблиця 1

Антропометричні показники новонароджених груп порівняння (M±m)

Показники	ІІ група (контрольна група)	Групи дослідження	
		ІА група	ІВ група
Маса тіла (г)	3371,8±168,59	3473,3±173,65	3510,2±175,51
Довжина тіла (см)	52,6±2,63	53,4±2,67	52,9±2,65
Окружність голови (см)	33,8±1,69	34,1±1,71	33,7±1,69
Окружність грудної клітини (см)	32,7±1,64	31,9±1,60	32,1±1,61

стерезення), дифузний ціаноз – у 20,4% в ІВ групі; акроціаноз і локальний ціаноз – у 14,9% в ІА групі, тахіпноє – у 89,4% в ІВ групі, приглушеність або глухість серцевих тонів (відповідно 87,0 і 95,7% у ІА і ІВ групах), акцент ІІ тону над легеневою артерією (відповідно 74,5 і 66,7% в ІА і ІВ групах), систолічний та / або систоло-діастолічний шум (відповідно 46,3 і 78,7% в ІА і ІВ групах), перкуторно розширення меж відносної серцевої тупості (відповідно 46,3 і 59,6% в ІА і ІВ групах), дизритмії – в 57,4% в ІВ групі, знижений артеріальний тиск при народженні спостерігався в 95,7% у дітей ІВ групи.

Особливості будови кардіоміоцитів у новонародженої дитини, характер біоенергетики серцевої клітини (провідна роль вуглеводного обміну з швидким виснаженням аеробного гліколізу) визначають значну роль гіпоксії в генезі порушень процесів адаптації серцево-судинної системи. Внаслідок гіпоксії у плода і новонародженого порушується вегетативна регуляція серця і судин, у тому числі, й коронарних. Порушення, які виникають, спричиняють зміни в енергетичному обміні міокарду, призводячи до зниження його скоротливої функції. Цьому сприяють такі анатомо-фізіологічні особливості новонароджених, як розсіпний тип коронарних артерій і фізіологічна карнітинова недостатність. Наслідком останньої є також різке зменшення утворення макроергів в мітохондріях кардіоміоцитів [15]. Результатом пошкодження міокарду на фоні гіпоксії є вогнищева дистрофія. Надалі дистрофічні процеси можуть мати два варіанти розвитку – повне відновлення функції органу або формування вогнищового кардіосклерозу. Збереження вегетативної дисфункції надалі може призводити до формування стійких вегето-вісцеральних порушень, одним з проявів яких є функціональна кардіопатія або так званий цереброкардіальний синдром, останнім часом він отримав назву постгіпоксичного синдрому дезадаптації серцево-судинної системи [16].

Не дивлячись на те, що основні клінічні прояви гіпоксичної ішемії міокарда у новонароджених широко відомі, своєчасна діагностика цієї патології утруднена. Тим важливішим є пошук критеріїв доклінічної діагностики, визначення яких надасть

зможу своєчасного лікування для попередження розвитку тяжких кардіоваскулярних порушень в ранньому неонатальному періоді. Відомо, що у здорових людей активність кардіоспецифічного ізоферменту КФК МВ не перевищує 4–6% загальної КФК [12]. Визначення активності КФК-МВ у сироватці крові як маркера ішемічних ушкоджень міокарда широко використовується при багатьох захворюваннях у дорослих людей. За даними літератури, концентрація та активність КФК, КФК-МВ, ЛДГ та АСТ є важливими маркерами загибелі кадїоміоцитів [9]. Нами було вивчено активність вище вказаних ферментів у новонароджених за умов перинатальної патології з урахуванням ступеня тяжкості захворювань. Отримані дані представлені у табл.2.

Отримані дані показали, що рівень активності КФК у дітей ІВ групи вищий в 2 рази, порівняно з ІА групою та в 2,5 рази вище, ніж показники у новонароджених ІІ групи. За даними літератури, активною формою КФК є димер, що може існувати в трьох різних варіантах ізоферментів, серед яких ізофермент КФК-МВ міститься у міокарді. Висока специфічність і чутливість КФК-МВ дозволяють використовувати її для характеристики постгіпоксичних змін в міокарді новонароджених. Відповідно ступінь збільшення даного ізоферменту, за даними літератури, залежить від ступеню пошкодження міокарду [6]. Отже, визначення активності КФК-МВ для нас мало особливе значення для діагностики ішемічних станів скелетного м'язу, до певної міри свідчило за об'єм ураження та характер відновних процесів у міокарді.

Результати досліджень показали найбільш високу активність КФК МВ в новонароджених ІВ групи ($176,5 \pm 8,02$ од/л), що свідчило за значні структурно-функціональні й деструктивні порушення мембран кардіоміоцитів і судин у дітей з тяжкою перинатальною патологією у перші доби життя. Таким чином, відзначено, що активність ферменту за умов перинатальної гіпоксії має тенденцію до збільшення відповідно до зростання тяжкості стану новонароджених.

У ході проведених досліджень нами було визначено активність ферменту АСТ в плазмі крові

Таблиця 2

Показники біохімічного спектру крові у новонароджених груп порівняння на 1–3 добу життя ($M \pm m$)

Показники	ІІ група (контрольна група)	Дослідні групи	
		ІА група	ІВ група
КФК (од/л)	$130,00 \pm 6,5$	$161,2 \pm 7,96^*$	$329,4 \pm 16,39^{*\wedge}$
КФК МВ (од/л)	$43,2 \pm 2,16$	$58,7 \pm 6,79^*$	$176,5 \pm 8,02^{*\wedge}$
АсАТ (од/л)	$30,9 \pm 1,55$	$39,3 \pm 1,97^*$	$45,7 \pm 2,29^{*\wedge}$
ЛДГ (од/л)	$527,2 \pm 20,26$	$719,1 \pm 24,03^*$	$1113,3 \pm 25,72^{*\wedge}$

Примітка: * – вірогідні відмінності у порівнянні з контрольною групою, $p < 0,05$; \wedge – вірогідні відмінності між показниками ІА та ІВ груп, $p < 0,05$.

новонароджених, який є внутрішньоклітинним ферментом з групи амінотрансфераз, що каталізує взаємоперетворення амінокислот і кетокислот шляхом перенесення аміногрупи. За даними літератури, фермент каталізує зворотню реакцію перенесення аміногрупи від аспарагінової кислоти на α -кетоглутарову кислоту з утворенням щавлевооцетової та глутамінової кислот. Переамінування відбувається в присутності коферменту – піридоксальфосфата – похідного вітаміну В6. Фермент АСТ переважно міститься в тканинах серця, а також, клітинах таких органів, як печінка, скелетні м'язи, нервова тканина й нирки, меншою мірою – у підшлунковій залозі, селезінці й легенях. АСТ в клітинах представлена двома ізоферментами – мітохондріальною та цитоплазматичною; близько 1/3 загальної внутрішньоклітинної активності АСТ локалізується в цитоплазмі клітин, 2/3 – у мітохондріях. Значне підвищення активності АсАТ, за даними літератури, у гострому періоді захворювання пояснюється компенсаторними механізмами, спрямованими на забезпечення клітин енергією у вигляді АТФ та утворення важливих біохімічних молекул, у тому числі, ацетил КоА, НАД, ФАД [3].

За нашими даними, активність АСТ у сироватці крові новонароджених груп дослідження також мала певні відхилення, порівняно з контрольною групою, при цьому, збільшення активності ферменту відбувалося в кореляції зі зростанням ступеня тяжкості перинатальної патології. Найбільш висока активність ферменту спостерігалась у дітей в ІВ групи ($45,7 \pm 2,29$ од/л), що свідчить про значні зміни внутрішньоклітинного метаболізму при гіпоксичному ураженні організму за умов тяжкої перинатальної патології.

ЛДГ – цитозольний цинквмісний фермент анаеробного гліколізу, що каталізує зворотню реакцію окислення L-лактату в піруват. У сироватці крові він присутній у вигляді 5 ізомерів. Ізоферменти ЛДГ-1 та ЛДГ-2 знаходяться у великій концентрації в міокарді, а також в еритроцитах та корковому шарі нирок; ізоферменти ЛДГ-4 та ЛДГ-5 – у скелетних м'язах та в печінці; ізофермент ЛДГ-3 характерний для легеневої тканини. У дітей сироваткова активність ферменту вища, ніж у дорослих, з віком активність ЛДГ повільно знижується. Головним джерелом ізоферментів ЛДГ в сироватці є зруйновані клітини крові, а підвищення концентрації окремих ізоферментів характеризує пошкодження конкретних органів. За даними літератури, визначення активності ізоферментів ЛДГ-1 та ЛДГ-2 є додатковим дослідженням до результатів показника КФК-МВ, особливо через 48–72 години від моменту пошкодження серцевого м'язу та допомагає в його ретроспективній оцінці [7]. Порівняння активності ЛДГ у новонароджених

груп спостереження показало, що найвищим показником був у дітей ІВ групи ($1113,3 \pm 25,72$ од/л), що у 1,5 рази більше в порівнянні з ІА групою та в 2 рази вище, порівняно з ІІ (контрольною) групою. Отримані результати також свідчать про наростання метаболічних порушень при перинатальній гіпоксії у відповідності до ступеню її тяжкості.

Таким чином, дослідження свідчать, що внаслідок перенесеної гіпоксії у новонароджених виникають кардіоваскулярні порушення, які мають неспецифічну клінічну картину. Клінічні прояви порушень функціонального стану ССС супроводжуються субклітинними дисметаболічними змінами, що характеризуються підвищенням активності кардіоспецифічних ферментів. Отримані дані показали, що має місце виражена залежність показників внутрішньоклітинної ферментативної активності від ступеня тяжкості перинатальної патології, що мабуть є свідченням того, що глибина пошкодження міокарду залежить від важкості перенесеної плодом та новонародженим гіпоксії. Це дозволяє рекомендувати використовувати кардіоспецифічних ферментів у якості оцінки ступеня тяжкості ураження міокарду.

ВИСНОВКИ

1. За умов гіпоксії при перинатальній патології у новонароджених виявлено клінічні ознаки порушень функціонального стану серцево-судинної системи, що мають неспецифічний характер та супроводжуються підвищенням активності кардіоспецифічних ферментів у сироватці крові, а саме, активності КФК, КФК-МВ, ЛДГ та АСТ.

2. Підвищення активності внутрішньоклітинних ферментів, яка зростає відповідно тяжкості стану новонароджених, свідчить про наростання метаболічних порушень, які потребують своєчасної діагностики та корекції від народження.

3. Впровадження у практику визначення показників активності ферментів КФК, КФК-МВ, ЛДГ та АСТ надасть змогу виявити кардіоваскулярні порушення у новонароджених на доклінічному рівні та, при своєчасному лікуванні, попередити формування віддалених наслідків патології серцево-судинної системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анализ наиболее распространенных проблем в диагностике, лечении и ведении детей с нарушениями ритма сердца в сети первичной медицинской помощи/ М.А. Школьникова, М.С. Харлап, С.А. Арефьева [и др.] // Лечащий врач. – 2011. – № 9. – С. 67–72.

2. Безкаравайный Б. А. Особенности сердечного ритма у недоношенных новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы/ Б.А. Безкаравайный, Г.А. Соловьева // Здоровье ребенка. – 2010. – № 3. С.116–119.

3. Вахитова Л.Ф. Влияние перинатальной гипоксии на показатели мембранолиза у новорожденных / Л.Ф. Вахитова // Казанский медицинский журнал. – 2004. – Т.85, №1. – С. 33–35.
4. Діагностика та лікування гіпоксичних уражень серцево – судинної системи у новонароджених: Методичні рекомендації / [Волосовець О.П., С.П. Кривопустов С.П., Логінова І.О.]. – Київ, 2004. – 20 с.
5. Знаменская Т.К. Основные проблемы и направления развития неонатологии на современном этапе развития медицинской помощи в Украине / Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т.І, №1. – С.5–9.
6. Клинико-биохимические маркеры поражения миокарда у недоношенных новорожденных / В.А. Желев, С.В. Барановская, Е.В. Михалев, [и др.] // Бюллетень Сибирской медицины. – 2007. – Т. 6. – № 4. – С. 86–90.
7. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. – М.: Медицина, – 2000. – 544с.
8. Няньковський С.Л. Особливості соматичної патології у дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи / С.Л. Няньковський, Г.Ф. Козубенко, Ю.В. Пакулова-Троцька // Здоровье ребенка. – 2007. – № 1(4). – С. 43–47.
9. Пицюра Н. С. Клініко-біохімічні маркери ураження міокарду у новонароджених з синдромом аспірації меконію / Пицюра Н.С. // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 13. – № 2 (50). – С. 42–44.
10. Прахов А. В. Транзиторная ишемия миокарда новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / А.В. Прахов // Педиатрия. – 1996. – № 1. – С. 97–100.
11. Прахов А.В. Систематизация неонатальных функциональных кардиопатий/ А.В. Прахов // Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2010. – № 2. – С.14–18.
12. Состояние миокарда новорожденных после перинатальной гипоксии и методы коррекции постгипоксической патологии сердца / В.П. Булатов, Л.К. Фазлеева, М.Н. Алиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – № 5. – С. 98–100.
13. Фетальные и неонатальные нарушения сердечного ритма и проводимости / Н.П. Котлукова, О.М. Хузина, В.Б. Немировский [и др.] // Педиатрия. – 2007. – № 2. – С. 5–12.
14. Шейбак Л. Н. Влияние фактора гипоксии на сердце новорожденного/ Л.Н. Шейбак // «Медицинские новости». – 2008. – №2. – С. 18–22.
15. Collinson P.O. Biomarkers of cardiovascular damage and dysfunction / P.O. Collinson, D.C. Gaze // Med Princ Pract. 2007. – № 16. – Vol. 4. – P. 247–261.
16. Distefano G. Troponin I as a biomarker of cardiac injury in neonates with idiopathic respiratory distress / G. Distefano, P. Sciacca, C. Mattia // Am. J. Perinatol. 2006. – Vol. 23. – № 4. – P. 229–232.