

На правах рукописи

Ваземиллер Оксана Александровна

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ
ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У
НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ**

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Красноярск

2023

Работа выполнена на кафедре педиатрии института последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Емельянчик Елена Юрьевна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Салмина Алла Борисовна

Официальные оппоненты:

Балыкова Лариса Александровна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», заведующий кафедрой педиатрии, директор Медицинского института;

Прахов Андрей Валерьевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной педиатрии.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова (г. Москва)

Защита состоится «___»_____2023 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.013.01 при ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России по адресу: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д 1; тел. +7(391)212-53-94.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России: <https://krasgmu.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.013.01,
кандидат медицинских наук, доцент

Богвилене Яна Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Ранний неонатальный период является одним из самых сложных периодов детства, поскольку предназначен для адаптации ребёнка, особенно его кардиореспираторной системы к внеутробным условиям [Прахов А.В., 2017]. Адаптация недоношенных детей, родившихся в асфиксии, отягощается незрелостью системы кровообращения и лёгких, что делает их более уязвимыми к гипоксии [Sehgal A., 2021, Егорская Л.Е., 2013].

Современная система оказания помощи недоношенным детям включает алгоритм выявления и лечения гипоксического поражения головного мозга, лёгких, включает мониторинг параметров центральной гемодинамики, но не рассматривает оценку функций сердца [Байбарина Е.Н., 2020, Володин Н.Н., 2016]. Симптомы ишемии миокарда у недоношенных детей маскируются клиникой дыхательной недостаточности, что затрудняет диагностику ТИМ. Это определяет важность исследования патогенетических механизмов и оптимизации способов диагностики транзиторной ишемии миокарда у недоношенных новорождённых детей.

В адаптации кровообращения к гипоксии наибольший интерес вызывает роль молекул оксида азота с его способностью связывать избыток активных форм кислорода и предотвращать повреждение клеток [Манухина Е.Б., 2004], а также значение менее изученного белка – RAGE. RAGE-сигнальные пути имеют различные схемы активации и варианты клеточного ответа. Функции растворимой формы белка (sRAGE) обеспечивают рост и регенерацию клеток, подавление воспаления, регулируют функции эндотелия и кардиомиоцитов [Успенская Ю.А., 2015, Hou X., 2014, Hartog J.W., 2007].

Степень проработанности темы исследования. Эволюция изучения транзиторной ишемии миокарда у новорождённых детей отражает широкий спектр работ: от анализа клинических случаев фатальных инфарктов миокарда [Mościcka, A., 2014, Симонова Л.В., 2001, Donnelly W., 1980], оценки кли-

нических особенностей у детей с ЭНМТ и ОНМТ и последствий перенесённой ТИМ [Altit G., 2019, Erickson CT, 2019, Острейков И.Ф., 2012, Крючко Д.С., 2008, Tiyyagura, S. R., 2006], до определения диагностических критериев и дифференцированного подхода к ведению детей [Желев В.А., 2020, Martínez, R.M., 2019, Гарина С.В., 2017, Merchant S., 2017].

Максимальный интерес в изучении влияния гипоксии у недоношенных детей смещён на объективизацию критериев повреждения миокарда [Савченко О.А., 2021, Jiang L., 2019, Caselli C., 2016, Costa, S. 2007], поиск параметров функциональной оценки сердца с помощью доплерографии и технологии 2D Strain [Павлюкова Е.Н., 2019, Лебеденко А.А., 2017, Nestaas, E., 2011], определение патогенетических механизмов дезадаптации кровообращения с акцентом на значение молекул NO [Захарова С.Ю., 2019]. Изучение роли NO в периоде новорождённости проводилось только в группе детей с задержкой внутриутробного развития и при гипоксическом повреждении головного мозга [Lu, H.Y., 2017, Laky, Ch, 2011]. Ещё менее изученными у данной группы детей являются RAGE-опосредованные механизмы адаптации – опубликовано только одно исследование у детей с внутриутробными инфекциями и с ЭНМТ [Zolakova, B., 2016, Колобоева Н.Ю., 2014].

В последние 5 лет внимание неонатологов привлекла группа детей, родившихся после 31-й недели гестации, которые по клиническим признакам расцениваются как более благополучные, в сравнении с новорождёнными с меньшим сроком гестации. Ряд исследований показал, что в категории детей старше 31-й недели могут возникать серьёзные отсроченные нарушения, ассоциированные с перенесённой ТИМ [Karnati, S., 2020, Stewart, D.L., 2019, Соловьёва Г.А., 2018, Bensley JG, 2018].

Цель исследования: разработать дифференцированный подход к наблюдению недоношенных новорождённых детей с транзиторной ишемией миокарда на основе результатов оценки клинического статуса, динамического исследования структурно-функциональных параметров

сердца, маркера повреждения миокарда тропонина I, и характера адаптации к гипоксии в раннем неонатальном периоде по динамике содержания молекул sRAGE и NO, количеству RAGE-иммунопозитивных клеток в плацентах матерей.

В соответствии с поставленной целью исследования мы определили следующие **задачи исследования:**

1. Установить клинические особенности течения раннего неонатального периода у недоношенных детей с транзиторной ишемией миокарда, родившихся в сроке 31^{0/7}-36^{6/7} недель.
2. Определить динамику структурно-функциональных характеристик сердца у недоношенных новорождённых данной группы в первые 168 часов жизни.
3. Изучить адаптивную роль молекул NO и sRAGE у недоношенных новорождённых с ТИМ по динамике концентрации показателей в сыворотке крови детей, и содержание мембранной формы RAGE в плацентах матерей как маркера окислительного стресса.
4. Разработать дифференцированный подход к наблюдению недоношенных новорождённых детей с транзиторной ишемией миокарда с учётом характера адаптации системы кровообращения.

Научная новизна. Впервые установлено, что транзиторная ишемия миокарда у недоношенных новорождённых является неоднородной: у 66% детей отмечаются изолированные признаки нарушения реполяризации миокарда, у 58% нарушения электрических функций сердца сопровождаются ишемическим повреждением мембран кардиомиоцитов (с уровнем тропонина I более 0,044 нг/мл); ассоциировано с более частым применением кислородотерапии с помощью НСРАР/АИВЛ; у 20% новорождённых с ТИМ сохраняется удлинение скорректированного интервала QT к концу раннего неонатального периода.

Впервые получено свидетельство патогенетической роли гипоксии и метаболического ацидоза в развитии транзиторной ишемии миокарда у недоношенных новорождённых со сроком гестации 31^{0/7}-36^{6/7} недель: процент RAGE-иммунопозитивных клеток в плацентах матерей наблюдаемых детей с ТИМ статистически значимо превысил показатель группы сравнения; установлены минимальные значения показателей кислотно-основного состояния крови, рН и ВЕ, у детей с ТИМ, а также сильная отрицательная взаимосвязь между уровнем тропонина I в 1-е сутки и значениями ВЕ.

Впервые у новорождённых детей 31^{0/7}-36^{6/7} недели гестации с ТИМ установлена взаимосвязь нарушения функций сердца с ишемическим повреждением кардиомиоцитов: выявлено статистически значимое увеличение конечного диастолического и конечного систолического объемов левого желудочка, характеризующие снижение сократимости миокарда, рост конечного диастолического объема левого желудочка по мере увеличения уровня тропонина I.

Впервые показано, что степень выраженности повреждения миокарда у недоношенных новорождённых имеет прямую связь с концентрацией молекул NO и обратную – с концентрацией sRAGE; данная ассоциация объясняет повреждение миокарда у новорождённых с перенесённой гипоксией с позиции дефицита эффективной кардиопротекции изученных молекул.

Теоретическая и практическая значимость работы. Согласно полученным данным о транзиторной ишемии миокарда у недоношенных новорождённых детей разработан алгоритм наблюдения за детьми в раннем неонатальном периоде и за его пределами.

Результаты диссертационного исследования, посвящённые анализу эхокардиографических показателей с помощью калькулятора ZscoreCalculator V.12 и определению уровня тропонина I у недоношенных

новорождённых детей с ТИМ внедрены в работу акушерского физиологического отделения с совместным пребыванием матери и ребёнка, отделение анестезиологии и реанимации неонатальной, отделении патологии новорождённых и недоношенных детей II этап КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»

Теоретические утверждения, освещаемые в данной диссертации, используются в процессе обучения на кафедре педиатрии ИПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Методология и методы исследования. Исследование проводилось с применением следующих методов: анамнестический, клинический, функциональный, лабораторный, аналитический, статистический.

Положения, выносимые на защиту:

1. Транзиторная ишемия миокарда у новорождённых, родившихся в сроке гестации 31^{0/7}-36^{6/7} недель, формируется при повышении количества RAGE-иммунопозитивных клеток в плаценте, на фоне метаболического ацидоза, ассоциируется с более высокой частотой кислородотерапии с помощью аппаратной искусственной вентиляции легких и назальной вентиляции лёгких с положительным давлением в дыхательных путях, и у части детей сопровождается повреждением мембран кардиомиоцитов.
2. У недоношенных новорождённых с транзиторной ишемией миокарда в 1-е сутки жизни отмечается дезадаптация системы кровообращения в виде нарушения реполяризации миокарда и сократимости; к концу раннего неонатального периода у недоношенных новорождённых с ТИМ происходит улучшение функциональных показателей сердца, у пятой части детей сохраняется электрическая нестабильность миокарда в виде удлинённого интервала QTc.
3. Основой формирования транзиторной ишемии миокарда у недоношенных новорождённых является дисфункция эндотелия, которую подтвержда-

ют прямая зависимость уровня тропонина I с концентрацией NO и обратная – с концентрацией sRAGE на 7-е сутки жизни. Учитывая известное ангио- и кардиопротективное влияние данных молекул, полученная взаимосвязь позволяет предположить дефицит данного адаптивного действия при гипоксическом повреждении миокарда у детей.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность результатов исследования, выводы и рекомендации базируются на методическом и методологическом подходах с формулировкой и проверкой рабочей гипотезы, использовании комплекса современных лабораторных и инструментальных методов исследования, статистической обработке полученных данных. Материалы исследования обсуждены: на Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (Красноярск, 2016); на 83-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием, посвящённой 140-летию со дня рождения профессора Н.Д. Бушмакина «Актуальные вопросы современной медицины» (Иркутск, 2016); на VII международном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 2017); на Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (Красноярск, 2017); на Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (Красноярск, 2019).

По материалам диссертации опубликовано 4 печатных работы в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций и 5 печатных работ в сборниках тезисов по материалам конференций.

Личный вклад автора. Автор принимал участие в обсуждении научной гипотезы, цели и задач работы, провёл патентный поиск, самостоятельно наблюдал всех детей, включённых в исследование и исключённых из него, проводил формирование групп, расчёт электрокардиограмм, оценку эхокардиографических показателей с помощью ZscoreCalculator V.12, иммуногистохимическое исследование и конфокальную микроскопию окрашенных стёкол, иммуноферментный анализ для определения молекул NO и sRAGE; анализ и оценку клинико-anamнестических данных, результатов биохимического, иммуногистохимического и лучевых исследований; статистическую, аналитическую обработку и описание результатов исследования. На основе анализа полученных данных сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации.

Связь работы с научными программами. Тема диссертационной работы выполнена в рамках комплексной научной темы № 121040600216-5 «Научные модели и современные технологии в педиатрии» и поддержана грантом РФФИ «Молекулярные механизмы повреждения и восстановления митохондрий клеток нейрональной и эндотелиальной природы при хронической нейродегенерации», а также получила поддержку «Федерального государственного бюджетного учреждения «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям)», программа «УМНИК» (2015 г.).

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 129 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы по теме диссертации, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения, заключения, списка сокращений, принятых в диссертации и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 14 рисунками и 14 таблицами. Библиографический список содержит 210 литературных источников, из них 92 отечественных и 118 иностранных, 31 % источники за последние 5 лет.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Исследование проведено на кафедре педиатрии ИПО и кафедре биохимии с курсом медицинской химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ.

Клинические базы проведения исследования: акушерское физиологическое отделение с совместным пребыванием матери и ребёнка, отделение анестезиологии и реанимации неонатальной, отделение патологии новорождённых и недоношенных детей II этап, клинико-диагностическая лаборатория, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики КГБУЗ Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства; Красноярское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы.

Были сформированы 2 группы детей: в первую вошли новорождённые с ЭКГ-критериями ТИМ; во вторую – новорождённые с нормальной ЭКГ.

Критерии включения детей в исследование независимо от группы:

- 1) гестационный возраст 31^{0/7}-36^{6/7} недель;
- 2) дыхательная недостаточность с кислородной зависимостью в первые часы жизни;
- 3) информированное согласие родителей/законных представителей участвовать в исследовании.

Критерии исключения из исследования для обеих групп детей:

- 1) масса тела при рождении <1000 г (ЭНМТ);
- 2) врождённые пороки развития, в том числе ВПС;
- 3) внутриутробные инфекции (сепсис), миокардиты и кардиомиопатии;
- 4) острая хирургическая патология;
- 5) тяжёлые анемии;
- 6) отсутствие согласия родителей/законных представителей на участие.

Научное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№66/2015 от 15.12.2015).

Клинико-anamnestический метод включил: анализ истории развития новорождённого, заполнение индивидуальных карт пациентов с отражением особенностей течения беременности и родов; физикальное обследование и оценку статуса по шкалам Апгар и Сильвермана при рождении, наблюдение в течение 7 суток (данные физикального осмотра ребёнка с оценкой витальных функций, измерение артериального давления на мониторе «DRAGER» (США) манжетами для новорождённых детей).

Газовый анализ крови определялся стандартными методиками на аппарате Rapid Lab (Германия) с оценкой pH (ед), pO₂ (мм рт.ст.), pCO₂ (мм рт.ст.), BE (ммоль/л).

Подсчёт количества RAGE-иммунопозитивных клеток в плацентах матерей недоношенных новорождённых проводился путём конфокальной микроскопии окрашенных стёкол с помощью полностью автоматизированного конфокального лазерного сканирующего микроскопа с водной иммерсией Olympus FV10i-W (Япония), при увеличении x600 после обработки стёкол со срезами плацент, антителами к RAGE (Abcam, Великобритания, кат. номер ab3611). Проводился расчёт общего количества клеток и количества RAGE-иммунопозитивных клеток в 10 полях зрения. Рассчитывался процент RAGE-иммунопозитивных клеток относительно общего количества клеток.

Уровень Тропонина I в венозной крови определялся в 1-е и на 7-е сутки жизни количественным методом на анализаторе «ARCHITECT ci4100» (США) с использованием набора реагентов «ARCHITECT system Stat Troponin I» (США).

Концентрация оксида азота (NO) определялась в 1-е и 7-е сутки жизни в венозной крови на анализаторе «Anthos 2010 Microplate Reader» (Великобритания) с помощью набора реагентов «Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite Assay» (США).

Концентрация sRAGE определялась в 1-е и на 7-е сутки в венозной крови на анализаторе «Anthos 2010 Microplate Reader» (Великобритания) с помощью набора реагентов «Human RAGE Immunoassay» (США).

Трансторакальная эхокардиография с цветным доплеровским картированием выполнялась на аппарате LOGIQ-E (США), показатели оценивались с учётом площади тела с помощью калькулятора ZscoreCalculator V.12 [Шарыкин А.С., 2016].

Электрокардиография проводилась на аппарате SCHILLER AT-101 (Швейцария), оценка результатов – в соответствии с Международным консенсусом по интерпретации неонатальной электрокардиограммы — «Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram» Европейского общества кардиологов [Schwartz P.J. et.al., 2002]. Диагноз ТИМ выставлялся на основании классификации, предложенной Jedeikin R. с соавт. [Jedeikin R. et.al., 1983]

Статистическая обработка данных. База данных создана в Microsoft Excel 2010. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc, Dell, США). Данные представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 квартилей (Q25 - UQ и Q75 - LQ). Достоверность различий динамики непараметрических параметров оценивалась с помощью критерия Уилкоксона, значимость различий между группами – по критерию Манна-Уитни, отличия между качественными признаками – по критерию хи-квадрат (χ^2). Сила связи между изученными признаками определялась при помощи коэффициентов корреляции Спирмена.

Результаты собственных исследований

Анализ клинической характеристики недоношенных, рождённых в сроке гестации 31^{0/7}-36^{6/7} недель, с дыхательными нарушениями при рождении и кислородной зависимостью установил, что гестационный возраст, показатели физического и морфофункционального развития, а также показатели клинической оценки по шкалам Апгар и Сильвермана сравниваемых групп не имели статистически значимых отличий (табл.1). Медиана оценки по шкале Сильвермана в обеих группах составила 4 балла и соответствовала умеренной степени выраженности дыхательных нарушений.

Исследование данных материнского анамнеза установило, что у новорождённых с ТИМ статистически более частой причиной недоношенности является преждевременный разрыв плодных оболочек, выявленный в 49,1% случаев ($p=0,028$). Тогда как у новорождённых группы сравнения лидирующим фактором риска перинатальной гипоксии оказалась хроническая фетоплацентарная недостаточность ($p=0,023$).

Таблица 1 – Распределение в исследуемых группах и показатели физического развития недоношенных новорождённых, Ме [25;75]

Параметр	1 группа (n = 53)	2 группа (n = 29)	p
Гестационный возраст, нед.	33 [32;34]	33,5 [32;34]	0,115
Масса тела, г.	1940 [1750;2150]	2080 [1680;2480]	0,185
Длина тела, см	45 [44;48]	45 [44;48]	0,860
Окружность головы, см	30 [29;32]	31 [30;33]	0,236
Окружность грудной клетки, см	28 [27;30]	29 [27;30]	0,367
Оценка по шкале Апгар, баллы			
1 минута	6 [6;7]	7 [5;8]	0,428
5 минута	8 [8;8]	8 [7;8]	0,690
Оценка по шкале Сильвермана, баллы			
	4 [3;5]	4 [4;5]	0,491
<i>Примечание: p – уровень значимости различий (U-test Mann-Whitney).</i>			

Установленная ранее связь между количеством мембранносвязанного RAGE (рецептором конечных продуктов гликирования белков) и

преждевременным рождением [Колобова А.В., 2013] вызвала интерес к влиянию RAGE на течение раннего постнатального периода у недоношенных детей. Иммуногистохимическое исследование плацент с расчётом количества RAGE-иммунопозитивных клеток показало, что у детей 1-й группы их число достигло 14,4% [10,3;23,5] против 7,5% [5,9;9,9] в группе сравнения ($p=0,035$). Это подтверждает влияние гипоксии и активации лигандов AGEs на процесс повреждения тканей плода (рис. 1) – в том числе кардиомиоцитов; а также показывает преимущество иммуногистохимического метода диагностики внутриутробной гипоксии перед анамнестическим анализом факторов риска.

Анализ параметров кислотно-основного состояния крови в первый час жизни выявил у новорождённых с ТИМ статистически значимо меньший, чем в группе сравнения, уровень рН ($p=0,006$) с медианой показателя – 7,284 [7,227;7,301], и максимально выраженный дефицит оснований ($p<0,001$) – -4,9 [-6,9;-3,1]. Внутригрупповой анализ данных показателей установил, что у новорождённых с ТИМ субкомпенсированный (рН=7,21-7,31 ед.) и декомпенсированный (рН <7,21 ед.) ацидоз встречались значительно чаще, чем компенсированный уровень рН (рН>7,31 ед.) ($p=0,002$). Данный комплекс сдвигов характерен для метаболического ацидоза, который формируется при тканевых повреждениях на фоне гипоксии.

Анализ нозологических единиц у обследуемых новорождённых установил, что у 32% детей 1-й и 45% детей 2-й группы основным диагнозом был респираторный дистресс-синдром новорождённого, у остальных детей – транзиторное тахипноэ новорождённого.

Период применения каждого из видов кислородотерапии у новорождённых с ТИМ превышал аналогичные параметры у пациентов группы сравнения в среднем на 30%: АИВЛ – на 7 часов, НСРАР – на 6 часов. Тем не менее, статистически значимых отличий в по длительности кислородотерапии между группами не установлено. Однако, новорождённые

с ТИМ статистически значимо чаще получали кислородотерапию с помощью АИВЛ и НСРАР – в 92% случаев (49 детей), чем дети группы сравнения – 72% (21 ребёнок) ($p=0,014$).

Для уточнения степени повреждения миокарда у детей обеих групп была проведена оценка динамики тропонина I. В 1-е сутки значения показателя не имели отличий в группах, что может объясняться ранним забором крови (в первые 2 часа) и нарастанием концентрации маркера через 4-6 часов после ишемического эпизода. На 7-е сутки жизни у новорождённых с ТИМ среднее значение тропонина I достигло 0,147 нг/мл [0,050;0,298]), значимо превышая величину в группе сравнения - 0,030 нг/мл [0,008;0,071]) ($p=0,008$). У 34% детей с ТИМ концентрация тропонина I превысила пороговое значение 0,044 нг/мл [Caselli, С. 2016]. Кроме того, мы обнаружили отрицательную корреляционную взаимосвязь между уровнем тропонина I и показателем кислотно-основного состава крови - ВЕ ($r=-0,731$; $p=0,005$), подтверждающую вклад гипоксии в развитие метаболического ацидоза и повреждение миокарда.

Исследование функций сердца в 1-е сутки у детей 1-й группы показало, что признаки ТИМ соответствовали 2-й и 3-й степеням ишемии [Jedeikin R. et.al., 1983], а также установило удлинение интервала QTc более 0,44 с у 66% (35) новорождённых, что в условиях гипоксии и ацидоза представляет риск нестабильности миокарда и развития тахиаритмий [Lin JF, 2015]. Средняя продолжительность интервала QTc в целевой группе статистически значимо превысила значение группы сравнения, и сохранялась к 7-м суткам жизни у 20% новорождённых (табл.2).

Таблица 2 – Динамика функций сердца у недоношенных детей с ТИМ в раннем неонатальном периоде, Ме [25;75]

	1-е сутки			7-е сутки		
	1 группа (n=53)	2 группа (n=29)	p	1 группа (n=53)	2 группа (n=29)	p
QTc,	0,452	0,390	0,001	0,411	0,375	0,015

c	[0,428;0,476]	[0,365;0,412]		[0,400;0,430]	[0,370;0,410]	
КДО ЛЖ, мл	5,9 [5,1;6,8] z-score -1,04	5,1 [3,9;6,1] z-score -1,58	0,021	6,1 [5,1;6,3] z-score -0,96	6,1 [5,1;7,2] z-score -1,16	0,897
КСО ЛЖ, мл	1,6 [1,1;2,1] z-score -0,88	1,1 [1,0;1,8] z-score -1,33	0,010	1,6 [1,6;2,1] z-score -0,57	2,1 [1,6;2,7] z-score -0,63	0,620
<i>Примечание: QTc – корригированный интервал QT; КДО – конечный диастолический объём левого желудочка; КСО – конечный систолический объём левого желудочка.</i>						

В 1-е сутки жизни у новорождённых с ТИМ отмечалось статистически значимое увеличение КДО и КСО ЛЖ относительно показателей группы сравнения. У новорождённых детей увеличение ёмкости левого желудочка, как правило, отражает адаптивную реакцию кровообращения, направленную на увеличение потока крови в большой круг с целью компенсации гипоксии. Однако прирост конечного систолического объёма характеризует снижение сократимости [Ходкевич П.Е., 2020]. У детей с более тяжёлой гипоксией описаны аналогичные изменения сократимости сердца с последующим дилатационным ремоделированием камеры левого желудочка к 12-18 месяцам [Тумаева Т.С., 2014]. Участие ишемического повреждения миокарда в развитии увеличения полости ЛЖ у детей с ТИМ показала умеренная позитивная взаимосвязь КДО ЛЖ в 1-е сутки жизни с уровнем тропонина I (0,468; 0,032). К концу раннего неонатального периода большинство структурно-функциональных характеристик сердца не отличались в сравниваемых группах. Исключение составили сохраняющееся увеличение ПП и у 20% детей – удлинение QTc.

Нарушения маточно-плацентарного и пуповинного кровообращения относят к ведущим этиологическим факторам в развитии патологии гипоксического генеза у новорождённых [Азбукина Л.Н. и соавт., 2017; Володина Н.Н. и соавт., 2019; Айламазян Э.К. и соавт., 2012]. Развивающаяся при этом хроническая плацентарная недостаточность в сочетании с морфо-функциональной незрелостью сердечно-сосудистой системы может вызывать

нарушения системной гемодинамики и развитие ишемических изменений в миокарде с депрессией функций сердца [Сарыева О.П. и соавт., 2014]. Поэтому детализация патогенеза ишемии миокарда может выявить новые объективные маркёры ТИМ у недоношенных новорождённых детей.

В 1-е сутки жизни у пациентов с ТИМ медиана концентрации NO составила 91,9 [76,8;195,8] мкмоль/л, во 2 группе - 120,8 [107,4;168,6] мкмоль/л, без статистически значимых отличий ($p=0,411$). К концу раннего неонатального периода уровень NO у новорождённых с ТИМ достиг 302,5 [249,9;352,1] мкмоль/л, у детей группы сравнения - 294,3 [246,9;336,6] мкмоль/л ($p=0,732$). Оценка прироста показателя с помощью критерия Уилкоксона выявила статистически значимый прирост концентрации NO у новорождённых обеих групп ($p=0,009$, $p=0,017$).

Таблица 3 – Корреляционный анализ по Спирмену у недоношенных новорождённых с ишемией миокарда (r ; p)

	АИВЛ	QTc ₁	D ЛП ₇	TrI ₇
sRAGE ₁	-0,867; 0,012			
sRAGE ₇				-0,509; 0,044
NO ₁		0,747; 0,012		
NO ₇			0,732; 0,039	0,645; 0,004

Примечание: АИВЛ – аппаратная искусственная вентиляция лёгких; QTc₁ – скорректированный интервал QT в 1-е сутки; DЛП₇ – диаметр левого предсердия на 7-е сутки; TrI₇ – тропонин I на 7-е сутки; NO₁ и NO₇ – концентрация молекул оксида азота в 1 сутки и на 7 сутки; sRAGE₁ и sRAGE₇ – концентрация сывороточного рецептора конечных продуктов гликирования белков в 1-е и на 7-е сутки.

Учитывая известное вазодилатирующее и кардиопротективное действие NO, а также выявленную умеренной силы прямую взаимосвязь показателя с концентрацией тропонина I на 7-е сутки жизни ($r=0,645$; $p=0,004$), можно предположить, что ишемические изменения в миокарде новорождённых детей являются результатом дефицита кардиопротективного

влияния NO. Исследование функциональных свойств эндотелиоцитов у взрослых больных с гипертонической болезнью установило связь между дисфункцией эндотелия и показателями сниженной продукции NO [Зимницкая О.В., Петрова М.М., 2019].

Дефицит кардиопротективного влияния NO у новорождённого с ТИМ подчёркивает позитивная взаимосвязь с величиной QTc в 1-е сутки жизни ($r=0,747$; $p=0,012$) и размером левого предсердия на 7-е сутки жизни ($r=0,732$; $p=0,039$). То есть, у детей с ТИМ значительное повышение синтеза NO происходит с целью компенсации повреждения клеток миокарда.

При накоплении конечных продуктов гликирования белков, повреждающих клеточные структуры в условиях гипоксии, протективный механизм обеспечивается белками sRAGE. Они образуют соединение с AGE по принципу конкуренции с мембранной формой белка, тем самым прекращая или предотвращая влияние негативного фактора AGEs (рис. 1).

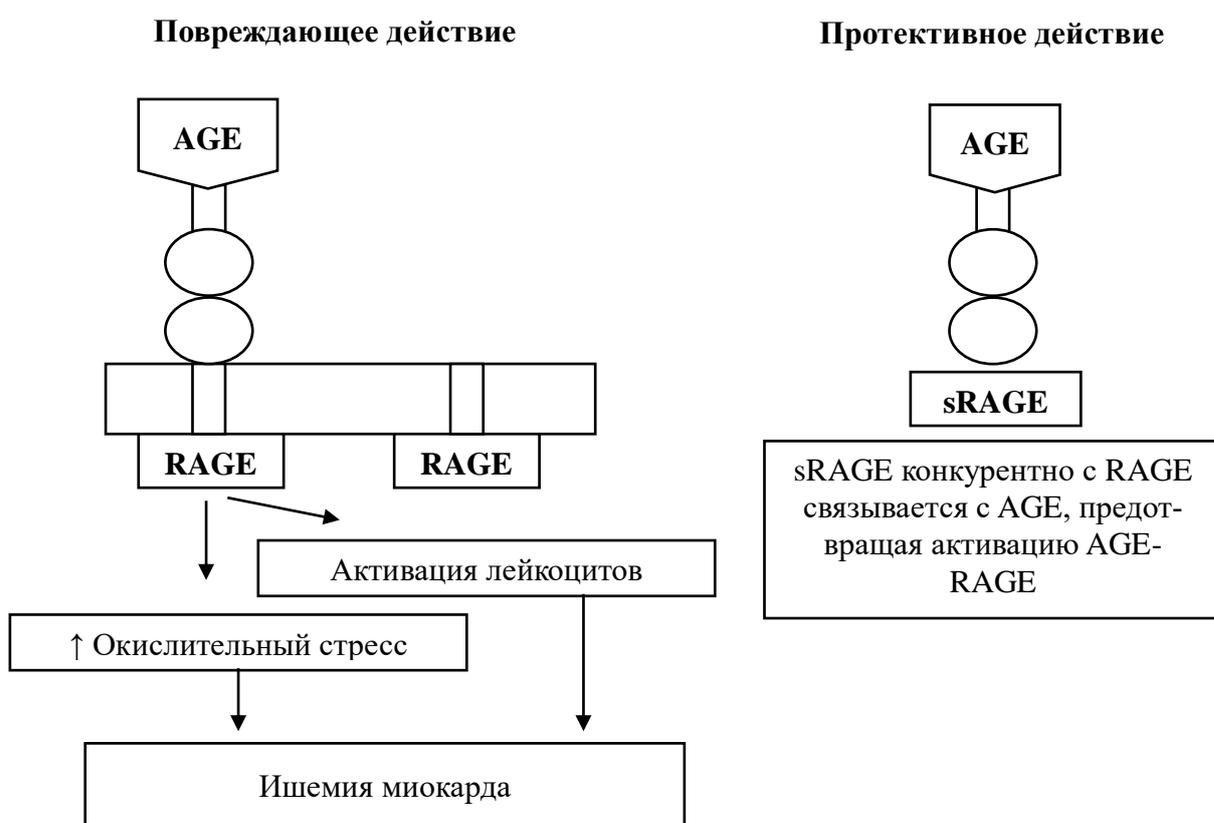


Рисунок 1. Роль мембранной и растворимой форм RAGE при ишемии миокарда

В 1-е сутки жизни у недоношенных новорождённых медиана концентрации sRAGE в 1-й группе составила – 3805 пг/мл [3166;4906], во 2-й – 3673 пг/мл [2879;4476], не имея статистических отличий ($p=0,618$). К 7-м суткам жизни концентрация sRAGE снизилась до 2626 пг/мл [1655;3167] и 1839 пг/мл [1182;3009] соответственно ($p=0,285$). Корреляционный анализ выявил умеренную негативную взаимосвязь концентрации sRAGE с уровнем тропонина I ($r=-0,509$; $p=0,044$) у детей с ТИМ. Принимая во внимание защитную функцию белков sRAGE, логично предположить, что выявленная ассоциация характеризует дефицит протективного влияния sRAGE у новорождённых детей с ишемическим повреждением кардиомиоцитов.

Обнаруженная сильная обратная взаимосвязь экспрессии sRAGE в первые сутки жизни с длительностью проведения АИВЛ у пациентов с ТИМ может быть отражением универсальности белка, с использованием его в процессе репарации клеток респираторной системы.

Полученные данные подтвердили вклад гипоксии в поражение миокарда и течение раннего перинатального периода, установили клиническую неоднородность транзиторной ишемии миокарда у недоношенных новорождённых со сроком гестации 31^{0/7}-36^{6/7} недель, показали возможный механизм нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы в виде дефицита ангио- и кардиопротективного эффекта растворимых рецепторов к конечным продуктам гликирования белков и оксида азота; это позволило разработать алгоритм наблюдения за недоношенными детьми, рождёнными в сроке гестации 31^{0/7}-36^{6/7} недель.

Выводы

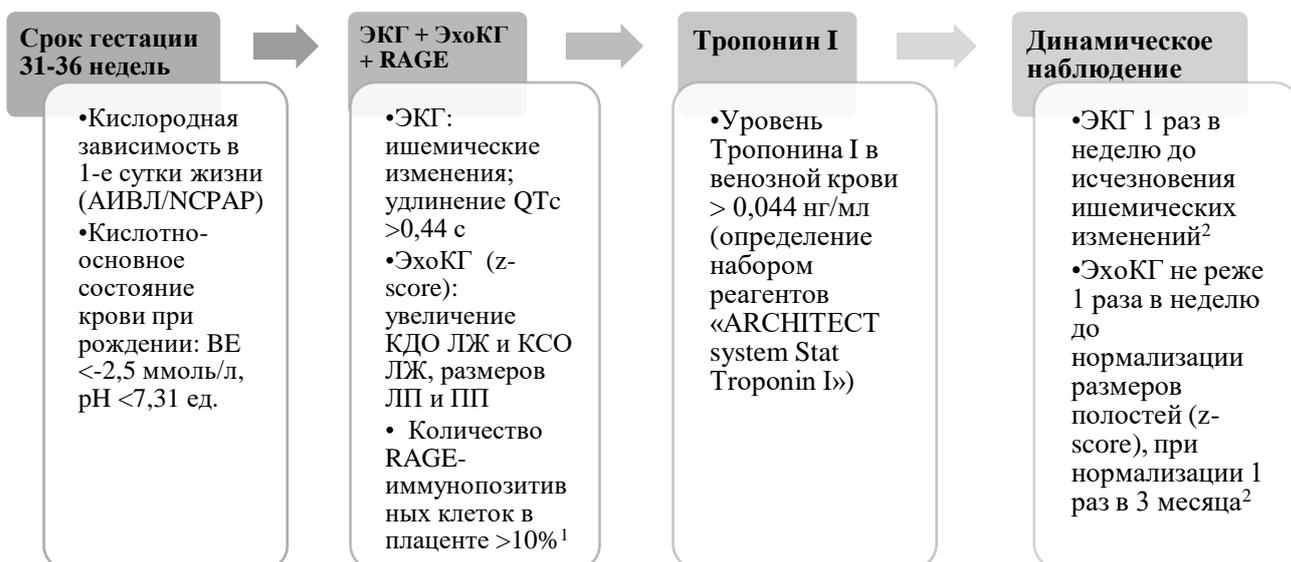
1. Клиническая картина ТИМ у новорождённых со сроком гестации 31^{0/7}-36^{6/7} недель маскируется дыхательной недостаточностью, формируется на фоне увеличения количества RAGE-иммунопозитивных клеток в плаценте, характеризуется метаболическим ацидозом и более частым применением

инвазивной кислородотерапии, а также развитием деструктивных изменений в миокарде у 58% новорождённых.

2. Особенностью адаптации системы кровообращения у недоношенных новорождённых с ТИМ является удлинение корригированного интервала QT в 1-е сутки жизни, нарушение сократимости миокарда левого желудочка с позитивной динамикой объёмных параметров и сохраняющимся удлинением корригированного интервала QT у 20% новорождённых к концу раннего неонатального периода.

3. Формирование ТИМ у недоношенных новорождённых происходит на фоне снижения кардиопротективного действия NO с положительной взаимосвязью с уровнем тропонина I; отрицательная взаимосвязь концентрации sRAGE с уровнем тропонина I определяет участие рецептора в развитии нарушений адаптации системы кровообращения у новорождённых с ТИМ.

4. Учитывая клиническую неоднородность ТИМ у недоношенных новорождённых, а также уязвимость миокарда после перенесённой ишемии, предложен алгоритм выявления детей с повреждением мембран кардиомиоцитов, включающий оценку кислотно-основного статуса, характера кислородотерапии, данные ЭКГ и ЭхоКГ, по показаниям, определение уровня тропонина I, дополнительным методом исследования предложено определение количества RAGE-иммунопозитивных клеток в плацентах матерей.



¹ – дополнительный метод исследования

² – возможно укорочение интервала обследований в зависимости от тяжести состояния

Рисунок 2. Алгоритм наблюдения за новорождёнными детьми, рождёнными в сроке гестации 31^{0/7}-36^{6/7} недель.

Практические рекомендации

1. На основе полученных данных разработан алгоритм выявления ТИМ у недоношенных новорождённых детей с рекомендациями по дальнейшему их наблюдению в раннем неонатальном периоде.

1.1 Количество RAGE-иммунопозитивных клеток в материнских плацентах, превышающий 10%, ассоциирован с развитием ишемии миокарда у недоношенных новорождённых, что позволяет рекомендовать данное значение показателя к его использованию в качестве предиктора ТИМ.

1.2 Недоношенным новорождённым с признаками дыхательных нарушений, которые стали поводом для начала неинвазивной или инвазивной кислородотерапии в 1-е сутки жизни, а также с признаками метаболического ацидоза при рождении (уровень BE <-2,5 ммоль/л, рН <7,31 ед.), рекомендовано проведение электрокардиографии с интерпретацией данных по классификации Jeidekin R. с соавт., оценкой кор-

ригированного интервала QTc, и эхокардиографии с доплерометрией (и оценкой показателей с помощью ZscoreCalculator V.12).

1.3 При наличии признаков ишемии миокарда на электрокардиограмме и/или удлинении QTc >0,44с и/или изменениям параметров по данным эхокардиографии (увеличение объёмных показателей левых отделов сердца, правого предсердия z-score >1,65) недоношенным новорождённым рекомендовано определение уровня тропонина I.

1.4 Подтверждение ишемического повреждения миокарда (уровень тропонина I >0,044 нг/мл) является поводом для динамического наблюдения ребёнка с оценкой ЭКГ 1 раз в неделю до исчезновения ишемических изменений, и ЭхоКГ не реже 1 раза в неделю до нормализации размеров полостей сердца с учётом z-score.

2. После перенесённой ТИМ детям рекомендуется наблюдение детского кардиолога с выполнением ЭКГ и ЭхоКГ исследований и расширением обследования по показаниям.

Список опубликованных работ по теме диссертации

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК

1. Ваземиллер, О.А. Двухлетний катамнез ребёнка с транзиторной ишемией миокарда в периоде новорождённости / О.А. Ваземиллер, Е.М. Васильева, Л.Н. Карпова, А.Б. Салмина, Е.Ю. Емельянчик // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. - № 112 (4). – С. 107-110.
2. Ваземиллер О.А. Характеристика функций сердца у недоношенных новорождённых детей с транзиторной ишемией миокарда / О.А. Ваземиллер, А.А. Ваганов, М.Ю. Самарцев, Л.А. Филиппова, Т.Н. Меньшикова, А.Б. Салмина, Е.Ю. Емельянчик // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. - №4 (98). – С. 122-128.
3. Ваземиллер О.А. Диагностика повреждения миокарда у недоношенных детей с транзиторной ишемией сердца в раннем неонатальном периоде / О.А. Ваземиллер, А.А. Ваганов, Н.К. Голубенко, Р.Х. Аксанова, А.Б. Салмина,

Е.Ю. Емельянчик // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – № 5 (64). – С. 38-43.

4. Ваземиллер О.А. Адаптивная роль оксида азота у недоношенных новорождённых детей с ишемией миокарда в раннем неонатальном периоде / О.А. Ваземиллер, А.А. Ваганов, Л.А. Филиппова, Н.К. Голубенко, Р.Х. Аксанова, О.Л. Лопатина, Е.Ю. Емельянчик, А.Б. Салмина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – №1 (101). – С. 55-62.

Научные статьи и тезисы

5. Емельянчик Е.Ю. Клинико-функциональные проявления транзиторной ишемии миокарда у новорождённых с очень низкой массой тела / Е.Ю. Емельянчик, С.И. Устинова, О.А. Ваземиллер, Е.П. Кириллова, А.Б. Салмина // Физиология кровообращения. VI Всероссийская с международным участием школа-конференция. – Москва, 2016. – С.51.

6. Ваземиллер О.А. Диагностика ишемии миокарда у недоношенных новорождённых детей / О.А. Ваземиллер, Е.П. Кириллова, Л.А. Филиппова, Е.Ю. Емельянчик // Сборник тезисов XVIII Съезда педиатров России с международным участием Актуальные проблемы педиатрии. – Москва, 2017. – С.45-46.

7. Ваземиллер О.А. Диагностическая значимость кардиоспецифических маркёров у недоношенных новорождённых детей с транзиторной ишемией миокарда в раннем неонатальном периоде / О.А. Ваземиллер, О.Л. Лопатина, Е.Ю. Емельянчик, А.Б. Салмина // VII международный молодёжный медицинский конгресс Санкт-Петербургские научные чтения. – Санкт-Петербург, 2017. – С.275.

8. Ваземиллер О.А. Роль sRAGE у недоношенных новорождённых детей с транзиторной ишемией миокарда / О.А. Ваземиллер, Е.Ю. Емельянчик, О.Л. Лопатина, А.Б. Салмина // Сборник материалов XV Всероссийской научно-практической конференции «ВОРОНЦОВСКИЕ ЧТЕНИЯ». – Санкт-Петербург, 2022. – С.28-30.

9. Ваземиллер О.А. RAGE в плацентах матерей недоношенных новорождённых детей с транзиторной ишемией миокарда / О.А. Ваземиллер, Н.А. Малиновская, Е.Ю. Емельянчик, А.Б. Салмина // Сборник материалов XV Регионального научно-образовательного форума «Мать и Дитя» и Пленум правления РОАГ». – Санкт-Петербург, 2022. – С.

Список использованных сокращений

АИВЛ – аппаратная искусственная вентиляция лёгких

ВПС – врождённый порок сердца

КДО ЛЖ – конечный диастолический объём левого желудочка

КСО ЛЖ – конечный систолический объём левого желудочка

ЛП – левое предсердие

ТИМ – транзиторная ишемия миокарда

ОНМТ – очень низкая масса тела при рождении

ПП – правое предсердие

ТрI – тропонин I

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела при рождении

ЭхоКГ - эхокардиография

AGEs – конечные продукты гликирования

ВЕ - уровень оснований в газовом анализе крови

НСРАР – непрерывное положительное давление в дыхательных путях

NO – оксид азота

pCO₂ - парциальное давление углекислого газа

pO₂ - парциальное давление кислорода

sRAGE – растворимые рецепторы к конечным продуктам гликирования белков

RAGE – конечные продукты гликирования белков.

QTc – скорректированный интервал QT