На правах рукописи

АЛИЕВА МАДИНА НИЯЗОВНА

СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И МЕТОД КОРРЕКЦИИ ПОСТГИПОКСИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

14.00.09 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

16 АПР 2009

Казань

2009

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Росздрава

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Булатов Владимир Петрович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Пикуза Ольга Ивановна
ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Росздрава, г. Казань

доктор медицинских наук
Казакова Лариса Васильевна
ГУ «Нижегородская областная детская клиническая больница», г. Нижний Новгород

Ведущая организация: Научный Центр здоровья детей РАМН

Защита состоится «14» мая 2009 г. в 12[00] часов на заседании диссертационного совета Д.208.061.02 при ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Росздрава по адресу: г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Росздрава по адресу: г. Нижний Новгород, ул. Медицинская, д. 3а.

Автореферат разослан «10» апреля 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук **Орлова Юлия Александровна**

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

По данным Минздравсоцразвития России (Володин Н.Н., 2006) около 60% случаев младенческой смертности обусловлено перинатальной патологией. У плода и новорожденного отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, неминуемо ведут к развитию гипоксии. Сведение о том, что более половины новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, имеют ишемию миокарда представлено многими учеными (Булатов В.П., 2007; Гнусаев С.Ф., 2005; Котлукова Н.П., 2002; Симонова А.В., 2001). Это объясняется тем, что сердечно-сосудистая система новорожденного, являясь индикатором патологических процессов, отражает адаптивные возможности организма (Ореханова М.П., 2002; Прахов А.В., 2008; Черемина Н.И., 2008). По существу любой фактор, по силе и длительности превышающий функциональный потенциал вегетативной нервной системы, у ребенка может рассматриваться как «стресс», способствующий реализации синдрома вегетативной дисфункции и дизрегуляторных расстройств сердечно-сосудистой системы (Беляева Л.М., 1999). Транзиторная ишемия миокарда (ТИМ), развивающаяся у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС (ПГПЦНС), значительно ограничивает функциональные возможности сердца (Прахов А.В., 1997). Нарушения работы сердца могут встречаться как в остром периоде перинатального поражения нервной системы, так и в качестве поздних, отсроченных осложнений (Бокерия Е.Л., 2001; Школьникова М.А., 1999).

В неонатальном периоде ранняя диагностика и своевременное лечение способны предотвратить отдаленные неблагоприятные последствия имеющихся нарушений (Гнусаев С.Ф., 2006), что определяет актуальность проблемы клинических и функциональных исследований в области неонатальной кардиологии.

Цель работы

Изучить клинические, метаболические и функциональные особенности миокарда новорожденных с синдромами гипервозбудимости и угнетения

функций ЦНС, разработать критерии диагностики и меры профилактики формирования хронической патологии сердца.

Задачи

1. Оценить состояние миокарда здоровых новорожденных по результатам электрокардиографии (ЭКГ), активности в крови лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы (КК), фракции МВ креатинкиназы (КК-МВ) и количеству тропонина I (TnI).
2. Выявить комплексные критерии постгипоксического поражения миокарда новорожденных с синдромами гипервозбудимости и угнетения функций ЦНС по данным электрокардио- и эхокардиографического (ЭхоКГ) исследований, а также результатам определения уровней ЛДГ, КК, КК-МВ и TnI.
3. На основании данных, полученных при изучении корреляционных связей между уровнем TnI в крови и активностью ЛДГ, КК, КК-МВ, а также уровнем TnI и результатами ЭКГ и ЭхоКГ разработать математический метод диагностирования структурно-функциональных нарушений миокарда новорожденных детей при гипоксии.
4. Обосновать применение димефосфона в коррекции выявленных патологических изменений сердца.
5. Оценить динамику функциональных нарушений миокарда у детей с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС по данным катамнеза в возрасте 3-4 месяцев.

Научная новизна

На основании анамнестических, клинических, функционально-инструментальных и лабораторных исследований дана комплексная оценка компенсаторных возможностей сердца новорожденных с синдромами гипервозбудимости и угнетения функций ЦНС.

Обнаружена высокая диагностическая ценность определения уровня сывороточного TnI при верификации гипоксически-ишемического поражения

миокарда новорожденных детей.

Впервые у доношенных новорожденных с ПГПЦНС определены патогенетические особенности формирования постгипоксического поражения миокарда на основании установленных корреляционных связей концентрации сывороточного TnI с инструментальными и биохимическими показателями.

Методом математического моделирования получены оригинальные формулы для вычисления возможного количества TnI в крови по данным ЭхоКГ, ЭКГ, активности ЛДГ, КК и КК-МВ.

При помощи разработанной нами схемы обмена внутриклеточного кальция впервые дано обоснование назначения димефосфона при постгипоксическом поражении миокарда новорожденных.

Практическая значимость

Для диагностики гипоксически-ишемического поражения миокарда у новорожденных детей предложено определение в крови структурного белка кардиомиоцитов тропонина I. Проведенные исследования показали, что определение степени гипоксически-ишемического поражения сердечной мышцы у новорожденных детей по уровню TnI высоко информативно в связи с обнаружением тесной связи его количества в крови с результатами ЭхоКГ, ЭКГ, а также активностью КК, КК-МВ и ЛДГ.

Установлено, что своевременная диагностика гипоксически-ишемической дизадаптации центральной гемодинамики и повреждения кардиомиоцитов с помощью определения количества TnI, ЭхоКГ и ЭКГ помогает провести в неонатальном возрасте оптимальную коррекцию выявленных нарушений, способствует раннему прогнозированию и предупреждению дисфункции миокарда у детей грудного возраста.

Раннее выявление новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением миокарда позволяет выделить их в группу диспансерного наблюдения с целью профилактики хронизации процесса.

Коррекция димефосфоном постгипоксических изменений функционального состояния миокарда способствует восстановлению адекватной гемодинамики,

метаболического и энергетического баланса в поврежденных кардиомиоцитах.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Увеличение уровней КК, КК-МВ, ЛДГ и TnI при синдроме гипервозбудимости носит транзиторный характер, при синдроме угнетения увеличение уровней КК-МВ и TnI может сохраняться в течение первых недель жизни. Систолическая и диастолическая функции миокарда новорожденных с ПГПЦНС в течение раннего неонатального периода не восстанавливаются.
2. Количество сывороточного TnI у новорожденных с ПГПЦНС тесно коррелирует с уровнями активности КК, КК-МВ и ЛДГ, процессом реполяризации, временем проведения биоэлектрического импульса по отделам сердца, размером открытого овального окна (ООО) и систоло-диастолическими показателями эхокардиографии, что подтверждает гипоксически-ишемический характер повреждения кардиомиоцитов.
3. Активация метаболизма с последующим улучшением миокардиальных функций под действием димефосфона позволяет рекомендовать его в качестве средства, улучшающего кислородоснабжение миокарда.
4. У детей с ПГПЦНС во втором квартале первого года жизни отмечается запаздывание перестройки гемодинамики с компенсаторным увеличением показателей систолы миокарда и лабильностью его биоэлектрических параметров.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ДРКБ МЗ РТ и ДБ № 1 Казани. Основные положения диссертационной работы используются в учебном процессе при подготовке студентов и врачей на кафедре госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и последипломного образования, а также кафедре пропедевтики детских болезней, факультетской педиатрии и детских болезней лечебного факультета ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Росздрава.

Материалы работы отражены в учебно-методическом пособии для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования «Дизадаптация миокарда новорожденных».

По теме диссертации опубликована 21 печатная работа, из них 2 статьи и 5 тезисов в журналах, рекомендованных ВАК, а также 2 тезиса в зарубежной печати.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на V Региональной научно-практической конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» 2008 г., конкурсе молодых ученых, проходившем в рамках III Конгресса специалистов перинатальной медицины и VI съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины 2008 г.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 333 источника, из них 231 отечественный и 102 зарубежных. Работа иллюстрирована 46 таблицами и 13 рисунками.

Содержание диссертации

Материалы и методы исследования

В основу работы положено клиническое, биохимическое, электрокардиографическое и эхокардиографическое обследования 166 доношенных новорожденных. Основную (I) группу составили 132 ребенка с признаками перинатального гипоксического поражения ЦНС и ТИМ. Группу контроля (II) составили 34 клинически здоровых ребенка. В процессе работы дети основной группы были распределены на 2 подгруппы – А и Б. В первую (А)

вошли 76 новорожденных (57,57%), имеющих признаки поражения ЦНС в форме синдрома гипервозбудимости (СГ). Во вторую подгруппу (Б) мы включили 56 (42,43%) детей с признаками синдрома угнетения (СУ) функций ЦНС. Больные дети были обследованы нами при поступлении в стационар и через неделю после начала лечения.

Мы посчитали целесообразным применение димефосфона в комплексном лечении группы (N=27) новорожденных с признаками перинатального поражения ЦНС и ТИМ. Препарат был использован по 50 мг/кг 3 раза в сутки в течение одной недели. Из общего числа пациентов, принимавших димефосфон 20 относились к подгруппе А и 7 детей – к подгруппе Б.

С целью выяснения характера и степени выраженности остаточных явлений постгипоксической ишемии миокарда проведены эхо- и электрокардиографическое обследования 28 детей основной и 12 – контрольной групп на 4-5 месяце жизни.

У новорожденных исследовались биохимические показатели крови: активность лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, фракции МВ креатинкиназы энзим-калориметрическим методом на автоматических анализаторах Flexor, Integra 800 и 400 с использованием наборов Human (Germany), F.Hoffmann-La Roshe (Швейцария), количество тропонина I – методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе Immulite с использованием наборов DPC Los Angeles.

Эхокардиографическое обследование детей проводилось с использованием ультразвукового аппарата ACUSON Sequoia 512 с частотой датчика 7 МГц. Основными используемыми параметрами оценки систолической функции миокарда (по Teichholtz) стали фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (%), фракционное укорочение (ФУ) волокон миокарда (%), ударный объем (УО) сердца (мл). Статистической обработке подверглись также данные конечно-систолического и конечно-диастолического размеров (КСР и КДР) ЛЖ (мм), ускорение систолического потока крови в аорте (УСПАо) (м/с) и легочной артерии (УСПЛА) (м/с), размеры ООО и открытого артериального протока (ОАП). Диастолическую функцию миокарда изучали по скорости кровотока в

две фазы наполнения желудочков: 1 – раннего диастолического наполнения (пик Е, м/с), 2 – предсердной систолы (пик А, м/с), а также времени изоволюмического расслабления ЛЖ (ИРЛЖ) (мсек).

Для получения ЭКГ были использованы электрокардиографы ЭКТ-03М2 и ЭКК-01 с маленькими электродами.

Полученные данные специальных методов исследования подвергнуты статистической обработке с определением средних величин (М), среднеквадратичных отклонений (m), коэффициентов корреляции (r) на современном компьютере с использованием программы «Microsoft Excel 2003» и статистического пакета Statistic 6.0. Достоверность результатов оценивали по величине коэффициента достоверности (p) с использованием метода доверительных интервалов, теста Манна-Уитни, критерия знаков и χ^2.

Результаты исследования

Осложнения течения беременности в случае рождения здорового ребенка наблюдались реже, чем при рождении детей с признаками поражения ЦНС. Так, во II группе настоящей беременности реже ($p<0,05$ за счет подгруппы Б) предшествовали аборты, течение беременности не осложнялось гестозом, ОРЗ, в несколько раз реже отмечалось носительство возбудителей внутриутробных инфекций ($p<0,05$ при сравнении с подгруппой А и $p<0,05$ при сравнении с подгруппой Б), случаи слабости родовой деятельности ($p<0,05$ при сравнении с подгруппой Б) и медикаментозной родостимуляции ($p<0,05$ при сравнении с подгруппой А и $p<0,02$ при сравнении с подгруппой Б).

Период ранней неонатальной адаптации в группе здоровых новорожденных протекал без осложнений.

Сравнение данных анамнеза в основной группе показало, что дети с СГ чаще ($p<0,02$) рождались путем кесарева сечения, чем дети с СУ. Число случаев аспирации околоплодных вод преобладало ($p<0,01$) у детей подгруппы Б.

Необходимо отметить, что СГ преимущественно наблюдался у новорожденных, испытавших хроническую внутриутробную гипоксию или только острую асфиксию в родах ($p<0,04$) при неосложненной беременности, СУ

– при сочетании хронической гипоксии с острой ($p<0,05$). Тяжелая форма перинатального гипоксического поражения ЦНС преобладала у детей с СУ ($p<0,05$).

У всех пациентов I группы отмечались признаки транзиторной ишемии миокарда: цианоз (94,69% и 100% в подгруппах А и Б соответственно), бледность (76,32% и 85,71%), «мраморность» кожных покровов (39,47% и 46,43%), приглушенность тонов сердца (98,68% и 100%), систолический шум (76,32% и 64,29%), расщепление (7,89% и 12,5%) II тона и его акцент (13,16% и 37,5%, $p<0,002$) над легочной артерией. Отеки в подгруппе А при поступлении отмечались в 18,42%, в подгруппе Б – в 39,29% наблюдений ($p<0,01$).

Выраженность микроциркуляторных нарушений в виде бледности, мраморного рисунка кожи и цианоза в подгруппе детей с СГ уменьшалась к концу второй недели, у детей с СУ в 20,37% случаев сохранялась до конца третьей недели жизни. Аускультативные данные в обеих подгруппах имели непостоянный характер и регистрировались на протяжении всего периода пребывания ребенка в стационаре. В то время как у детей с СГ отеки подкожно-жировой клетчатки к моменту повторного обследования нивелировались, в подгруппе детей с СУ они сохранялись в 9,26% наблюдений.

Таблица 1

Данные лабораторных методов исследования (M±m)

Показатели	Группа IA (N=75)	Группа IБ (N=56)	Контрольная группа (N=34)
КК (ед/л)	452,35±239,01	565,74±461,71	574,76±354,77
КК-МВ (ед/л)	95,25±59,82**	140,91±98,88	87,27±45,45
ЛДГ (ед/л)	1107,20±749,91**	1401,07±831,38*	799,88±244,32
TnI (нг/мл)	0,53±0,65	0,49±0,39*	0,32±0,06

Примечание: * – достоверность ($p<0,05$) различия при сравнении с контрольной группой, ** – достоверность ($p<0,05$) различия при сравнении в подгруппах основной группы

Результаты проведенного анализа специальных лабораторных методов исследования показали, что в первую неделю жизни у здоровых детей отмечались относительно высокие уровни КК, не превышающие нормативных

показателей (Меньшиков В.В., 2001). Доля КК-МВ в общем уровне фермента КК не превысила в среднем 15%. Активность ЛДГ находилась в пределах физиологических величин. В большинстве случаев количество TnI в крови здоровых новорожденных было меньше 0,2 нг/мл, средний уровень ниже, чем у детей с перинатальным поражением ЦНС ($p<0,03$) преимущественно за счет подгруппы Б ($p<0,01$), а максимальное количество составляло 0,37 нг/мл. Достоверная разница затрагивала также активность ЛДГ, которая выраженно превалировала у детей с СУ ($p<0,03$) (таб. 1).

При первом обследовании уровни данных лабораторной диагностики в подгруппе Б были статистически выше, чем в подгруппе А с большей достоверностью для КК-МВ и ЛДГ (таб. 1). Доля КК-МВ в активности общей КК у детей с СГ в среднем составила 21,3%, у детей с СУ – 25%.

В динамике неонатального периода, несмотря на относительное снижение уровня КК-МВ, доля этого фермента от общей КК выросла до 55,5% у детей с СГ ($p<0,0001$) и 56,2% ($p<0,0001$) – с СУ функций ЦНС. В процессе лечения уровни КК и ЛДГ активно уменьшались в обеих подгруппах ($p<0,0001$ и $p<0,0001$).

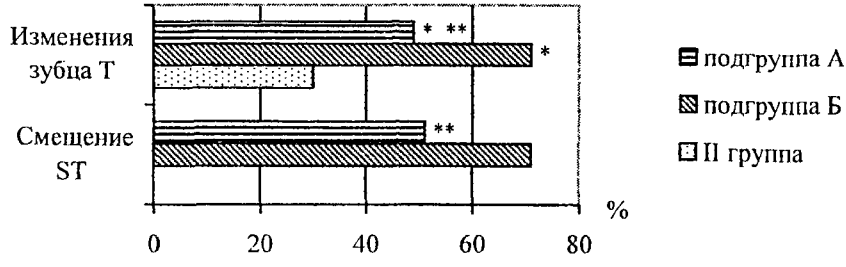
Что касается тропонина I, то его безусловное снижение в крови отмечалось только в подгруппе А ($p<0,02$). В подгруппе Б было выявлено статистически незначимое повышение количества TnI. Это сопровождалось тесной корреляцией его уровней при втором обследовании с активностью КК ($r=0,95$), КК-МВ ($r=0,98$) и ЛДГ ($r=0,78$) раннего неонатального периода. При этом высокая корреляция КК-МВ с TnI в динамике сохранилась.

Анализ результатов ЭКГ у здоровых новорожденных в раннем неонатальном периоде на фоне нестабильности соотношения левых и правых сил в общем электробалансе сердца показал преобладание биоэлектрической активности его правых отделов. Смещение сегмента ST в контрольной группе детей не имело патологической выраженности. Зубец Т в 67,65% случаев характеризовался физиологической вариабельностью. Процесс реполяризации в группе здоровых детей не оказал статистически значимого влияния на уровни TnI.

Различия данных ЭКГ в группах I и II выразились преобладанием числа

случаев тахикардии ($p<0,05$), продолжительности времени внутрипредсердного ($p<0,0001$) и предсердно-желудочкового ($p<0,0001$) проведения электрического импульса у детей с ПГПЦНС независимо от ведущего синдрома и систолы миокарда желудочков (QT) ($p<0,003$) у новорожденных с СУ.

Отличия проявились и во влиянии вегетативной нервной системы на показатели ЭКГ. Нарушения сердечного ритма чаще ($p<0,05$) регистрировались у детей с СУ. В данной подгруппе обнаружились склонность к брадикардии ($p<0,005$) и перегрузке отделов сердца ($p<0,001$), доминирование времени внутрижелудочковой проводимости ($p<0,01$) и систолы миокарда желудочков ($p<0,02$). Тенденция к тахикардии при поступлении преобладала в подгруппе детей с СГ. Фаза реполяризации также свидетельствовала о выраженности гипоксически-ишемических изменений в основной группе преимущественно при СУ (рис.).



Примечание: * – достоверность ($p<0,05$) различия при сравнении с контрольной группой, ** – достоверность ($p<0,05$) различия при сравнении в подгруппах основной группы

Рис. Характеристика фазы реполяризации в раннем неонатальном периоде

В динамике неонатального периода отмечалась тенденция к росту числа случаев тахикардии в обеих подгруппах и сохранение эпизодов брадикардии в подгруппе Б.

Несмотря на то, что при втором обследовании нарушения процесса реполяризации у детей с поражением ЦНС регистрировались реже ($p<0,05$), в подгруппе детей с СУ сохранялось абсолютное преобладание численности и выраженности данных изменений ($p<0,05$).

Время внутрипредсердной, предсердно-желудочковой, а также внутрижелудочковой проводимости, документируемое при поступлении у детей с СУ, имело тесную корреляционную связь с количеством TnI позднего неонатального периода (r=0,81, r=0,93, r=0,96 соответственно). Кроме того, была обнаружена корреляция уровней TnI позднего и раннего неонатального периодов у детей подгруппы Б при нарушении процесса реполяризации (r=0,7).

Таблица 2

Результаты ЭхоКГ обследования детей основной группы (M±m)

Показатели ЭхоКГ	Группа IA		Группа IБ	
	При поступлении (N=56)	В динамике (N=52)	При поступлении (N=31)	В динамике (N=29)
УСПЛА (м/с)	0,91±0,09	-	0,87±0,13	-
УСПАо (м/с)	0,83±0,10	-	0,81±0,13	-
КДР (мм)	17,74±1,05	18,08±0,99	18,15±1,32	19,46±1,95*
КСР (мм)	10,98±1,05	11,79±0,94*	11,36±1,17	12,21±1,20*
ФВ (%)	71,54±4,43	67,94±3,89*	70,87±3,75	68,26±4,29
ФУ (%)	38,34±3,60	35,40±3,09*	37,74±3,11	35,26±3,20
УО (мл)	7,45±1,73	6,92±0,97	7,38±1,56	7,60±1,34
Ем (м/с)	0,66±0,12**	0,68±0,11	0,58±0,09	0,67±0,10*
Ам (м/с)	0,59±0,09	0,60±0,09	0,54±0,09	0,58±0,09
Ем/Ам	1,14±0,21	1,16±0,15	1,08±0,17	1,18±0,12*
ИРЛЖ (мсек)	66,27±9,52	65,31±7,55	69,45±10,77	64,96±8,44*
Ет (м/с)	0,57±0,10**	0,61±0,11	0,48±0,07	0,56±0,09*
Ат (м/с)	0,63±0,10	0,63±0,10	0,59±0,09	0,63±0,10
Ет/Ат	0,93±0,17**	0,99±0,21*	0,82±0,10	0,91±0,18*
ОАП (мм)	2,08±0,59	-	2,11±0,47	-
ООО (мм)	5,11±1,29	-	4,99±1,47	-

Примечание: * – достоверность ($p<0,05$) различия при сравнении в динамике, ** – достоверность ($p<0,05$) различия при сравнении в подгруппах основной группы

В группе детей с СГ при поступлении в стационар отмечались более высокие уровни ФВ, ФУ и УО. Однако в динамике неонатального периода у этих детей достоверно снизились уровни ФВ и ФУ, а также отмечалась тенденция к

снижению УО. В подгруппе новорожденных с СУ наблюдалась тенденция к повышению УО на фоне достоверного увеличения КДР ЛЖ (таб. 2).

У новорожденных с СУ в раннем неонатальном периоде отмечались признаки диастолической дисфункции (ДД), проявляющиеся более низкими значениями показателей диастолы обоих желудочков (таб. 2). Сравнение частоты встречаемости ДД желудочков в подгруппах и поиск возможного преобладания ДД одного из желудочков не выявили достоверных различий.

В динамике преимущественно в подгруппе детей с СУ наблюдалось улучшение состояния диастолической функции желудочков (таб. 2). Несмотря на увеличение индекса Ет/Ат ($p<0,05$ в обеих подгруппах), его численное выражение оставалось меньше 1, а преимущество сохранялось за детьми с СГ.

Наиболее выраженная корреляция данных ЭхоКГ и уровня TnI у новорожденных с СГ была характерна для времени ИРЛЖ ($r=0,65$).

В подгруппе детей с СУ при первом обследовании отмечалась прямая связь размеров ООО и TnI ($r=0,98$). При повторном обследовании – обратная корреляция ФВ ($r=-0,62$), ФУ ($r=-0,53$), скорости раннего наполнения ПЖ ($r=-0,6$) и прямая корреляция скорости предсердного наполнения ЛЖ ($r=0,53$) с количеством TnI.

Анализ данных, полученных при использовании димефосфона у 27 обследованных нами детей, выявил интересные результаты. Применение в составе комплексного лечения димефосфона сопровождалось отсутствием тенденции к увеличению концентрации сывороточного TnI, снижением в динамике уровня ЛДГ в крови детей с СГ ($p<0,001$), в то время как у детей, получавших традиционное лечение (контрольная группа), при СГ регистрировалась тенденция к увеличению активности КК-МВ и ЛДГ.

У новорожденных, получавших димефосфон, отмечалось существенное улучшение процесса реполяризации в виде уменьшения ($p<0,05$) числа аномальных зубцов Т. У детей подгруппы Б, не получавших димефосфон, регистрировалось учащение числа наблюдений патологического сегмента ST ($p<0,05$).

Регуляция сердечного ритма под действием димефосфона в основном

проявилась уменьшением выраженности тахикардии ($p<0,05$). Нормальная частота ритма при этом не изменилась, а брадикардия не усугубилась.

Восстановление сердечного ритма при приеме димефосфона способствовало улучшению параметров эхокардиографии. Так, у новорожденных с СГ наряду с положительной динамикой других показателей диастолы в отличие от детей, не принимавших димефосфон, обнаружилась тенденция к уменьшению времени ИРЛЖ. При динамическом наблюдении детей с СУ было выявлено увеличение значений скоростей раннего диастолического наполнения левого и правого желудочков ($p<0,02$ и $p<0,05$ соответственно), а также индекса Ем/Ам ($p<0,05$). Кроме того, отмечалась тенденция к уменьшению числа случаев ДД ЛЖ. У новорожденных контрольной группы регистрировалась тенденция к увеличению скорости предсердного наполнения на митральном клапане и числа наблюдений ДД обоих желудочков.

Детям с СУ использование димефосфона гарантировало увеличение УО ($p<0,05$), тогда как у детей, находившихся на традиционном лечении, этот показатель несколько снизился. Достоверное увеличение УО в динамике лечения димефосфоном обусловило тенденцию к увеличению данного параметра у всех детей подгруппы Б.

Улучшение диастолической функции миокарда объясняется ускорением процессов транспорта кальция через клеточную мембрану. Нормализация фазы реполяризации под влиянием димефосфона также указывает на адекватность механизма транспорта кальция во внеклеточное пространство и в просвет депо.

Нами были изучены кардиогемодинамика и биоэлектрическое состояние миокарда 28 детей основной и 12 – контрольной групп на 4-5 месяце жизни. Электрокардиографическая картина детей основной группы отличилась большей частотой и выраженностью патологических изменений по сравнению с данными здоровых детей. Это подтвердилось нарушениями сердечного ритма ($p<0,05$), проводимости ($p<0,05$), фазы реполяризации, перегрузкой отделов сердца ($p<0,05$). Нарушение предсердно-желудочкового проведения электрического импульса и перегрузка отделов сердца чаще регистрировались у детей подгруппы Б ($p<0,05$ и $p<0,04$). Численное преобладание случаев

замедления внутрижелудочковой проводимости было преимущественно за счет подгруппы А ($p<0,05$).

Для детей с ПГПЦНС характерен длительный вегетативный дисбаланс, предрасполагающий к возникновению электрической нестабильности миокарда как в раннем постнатальном, так и в отсроченном периоде. Данные особенности в нашем исследовании способствовали возникновению аритмий при ПГПЦНС с истощением симпатической регуляции у детей с СГ ($p<0,05$) .

Изменение фазы реполяризации чаще ($p<0,05$) регистрировалось в подгруппе Б по сравнению с подгруппой А. У 16,67% здоровых детей прослеживалось смещение сегмента ST вверх не более чем на 1 мм в одном из левых прекардиальных отведений, тогда как в подгруппах А и Б патологически выраженная элевация ST в левых прекардиальных отведениях встречалась в 20% и 38,46% наблюдений соответственно.

У 11 (39,29%) младенцев основной группы в катамнезе сохранилась ДД правого, а у 2 (7,14%) детей – обоих желудочков. Дисфункция диастолы чаще ($p<0,05$) регистрировалась в подгруппе Б по сравнению с подгруппой А. У детей основной группы мы наблюдали также статистически значимо высокие по сравнению со здоровыми детьми уровни КДР ($p<0,05$), УО ($p<0,05$) и относительно высокие индексы ФУ, ФУ. Кроме того, в основной группе во всех случаях функционировало открытое овальное окно. В контрольной группе овальное окно визуализировалось в 50% случаев и его средние размеры были меньше, чем в подгруппах А и Б ($p<0,01$ и $p<0,004$ соответственно).

Таким образом, постгипоксическая дисферментемия, тенденция к легочной гипертензии, задержка перестройки кровообращения и патология биоэлектрической активности миокарда у детей с ПГПЦНС в первую неделю жизни могут сопровождаться диастолической дисфункцией сердца, что следует рассматривать как одно из ранних проявлений дизадаптации гемодинамики. Это должно побуждать врача к поиску более эффективных методов профилактики и лечения постгипоксической патологии миокарда. Наибольший интерес представляет сохранение основных компонентов клеточного метаболизма в кардиомиоцитах после перенесенной гипоксии.

Выводы

1. У здоровых новорожденных в периоде ранней неонатальной адаптации доля изофермента МВ в уровне активности общей КК не превышает 15%, а максимальный уровень TnI составляет 0,37 нг/мл. Биоэлектрическое состояние миокарда здоровых детей в первую неделю жизни отражает его анатомо-физиологические особенности.
2. Наиболее чувствительными биохимическими показателями гипоксически-ишемического поражения миокарда являются активность КК-МВ и концентрация TnI. Увеличение уровней КК, КК-МВ, ЛДГ и TnI при синдроме гипервозбудимости носит транзиторный характер, при синдроме угнетения функций ЦНС увеличение КК-МВ и TnI может сохраняться в течение первых недель жизни. Электрокардиографические признаки перегрузки отделов сердца, нарушения ритма и проводимости, патологии процесса реполяризации, а также эхографические признаки систоло-диастолической дисфункции миокарда более выражены при синдроме угнетения.
3. На основании выявленных корреляционных связей TnI с активностью КК, КК-МВ, ЛДГ, фазой реполяризации, временем биоэлектрической проводимости миокарда, размером ООО, индексами ФВ и ФУ, параметрами диастолического расслабления желудочков разработан математический метод, позволяющий определить степень гипоксически-ишемического поражения миокарда с вероятностью до 91%.
4. Использование димефосфона в составе комплексного лечения в отличие от традиционной терапии сопровождается снижением активности ЛДГ у детей с синдромом гипервозбудимости, отсутствием тенденции к увеличению уровней КК-МВ и TnI, восстановлением сердечного ритма, улучшением процесса реполяризации и эхографических показателей систолической и диастолической функций сердца.
5. У детей с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС в возрасте 3-4 месяцев отмечается запаздывание перестройки гемодинамики с тенденцией к гипердинамическому типу кровообращения и

лабильностью биоэлектрических показателей сердца.

Практические рекомендации

1. При диагностике постгипоксической патологии миокарда новорожденных детей оптимальным является определение количественного уровня TnI в крови.
2. Для определения степени поражения миокарда по предполагаемому уровню TnI рекомендуется применение разработанной на основе данных ЭхоКГ, ЭКГ, активности КК, КК-МВ и ЛДГ математической формулы.
3. Новорожденных детей с выявленной постгипоксической патологией миокарда, характеризующейся увеличением уровня TnI и его нарастанием в течение неонатального периода, необходимо выделять в группу риска по формированию сердечно-сосудистых заболеваний.
4. С целью уменьшения влияния гипоксии на функции и свойства миокарда в комплексную терапию новорожденных детей целесообразно включить димефосфон по 50 мг/кг 3 раза в сутки не менее 1 недели.

Список опубликованных работ

1. Гасанов С.Ш. Клинико-биохимические критерии гипоксического поражения миокарда новорожденных детей / С.Ш. Гасанов, М.Н. Алиева / Актуальные проблемы педиатрии Азербайджана. – Баку, 2001. – С. 70-72.
2. Гасанов С.Ш. Первичные опухоли сердца у новорожденных / С.Ш. Гасанов, Н.Б. Касимова, М.Н. Алиева / Актуальные проблемы педиатрии Азербайджана. – Баку, 2001. – С. 55-61.
3. Алиева М.Н. Действие милдроната на состояние сердечно-сосудистой системы новорожденных / М.Н. Алиева, С.Ш. Гасанов / Материалы 4-го Российского научного форума «Охрана здоровья матери и ребенка 2002» – Москва, ЦДХ, 2002. – С. 16-17.
4. Алиева М.Н. Современные представления о состоянии сердечно-

сосудистой системы новорожденных при перинатальной гипоксии / М.Н. Алиева, С.Ш. Гасанов / Здоровье. – Баку. – 2002. – № 2. – С. 63-67.

5. Бабакиши Г.С. Изменения церебральной и сердечной гемодинамики у новорожденных с перинатальной энцефалопатией / Г.С. Бабакиши, Н.Ф. Панахова, М.Н. Алиева / Материалы конгресса детских неврологов. – Стамбул, 2002. – С. 189.
6. Алиева М.Н. Дизадаптация гемодинамики у новорожденных / М.Н. Алиева // Материалы IV Региональной научно-практической конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском Федеральном округе» (приложение к журналу). – Казань, 2007. // Неврологический вестник. – 2007. – т.39. – выпуск 3. – С. 38.
7. Алиева М.Н. Электрокардиографические признаки транзиторной ишемии миокарда новорожденных / М.Н. Алиева, В.П. Булатов, Л.К. Фазлеева // Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине». – Казань, 2007. – 336 с. – С. 139.
8. Булатов В.П. Вариабельность показателей электрокардиографии доношенных и недоношенных новорожденных / В.П. Булатов, М.Н. Алиева // V Всероссийский семинар памяти профессора Н.А. Белоконь «Диагностика и лечение нарушений вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у детей и подростков». – Иркутск, 2007. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра. – 2007. – № 3 (55). – С. 67-68.
9. Булатов В.П. Диастолическая функция левого желудочка новорожденных детей / В.П. Булатов, М.Н. Алиева, З.А. Хамидуллина / 5-ый Съезд Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, г. Москва, 2007. – 278 с. – С. 192-193.
10. Булатов В.П. Изменения электрокардиографических показателей и кислотно-основного состава крови недоношенных новорожденных при транзиторной ишемии миокарда / В.П. Булатов, Л.К. Фазлеева, М.Н. Алиева // Педиатрический форум «Здоровье детей – шаг в будущее». –

Нижний Новгород, 2007. // Ремедиум Приволжье (специальный выпуск). – 200 с. – С. 45.

11. Булатов В.П. Кислотно-основное состояние крови новорожденных с транзиторной ишемией миокарда / В.П. Булатов, М.Н. Алиева, А.П. Солоненко // Материалы II Съезда кардиологов Сибирского Федерального округа. – Томск, 2007. – 160 с. – С. 21.
12. Булатов В.П. Корреляция динамики электрокардиографических данных и некоторых показателей кислотно-основного состояния крови новорожденных детей / В.П. Булатов, Л.В. Вахитова, М.Н. Алиева // Педиатрический форум «Здоровье детей – шаг в будущее». – Нижний Новгород, 2007. // Ремедиум Приволжье (специальный выпуск). – 200 с. – С. 46.
13. Булатов В.П. Патология неонатального периода и состояние сердечно-сосудистой системы новорожденных / В.П. Булатов, Л.К. Фазлеева, М.Н. Алиева // Материалы XI Международной научной конференции и II Международной научной онкологической конференции. – 2007. – Нидерланды – Германия – Франция // Пермь: ПОНИЦАА, 2007. – 308 с. – С. 71-72.
14. Булатов В.П. Уровень тропонина I у доношенных новорожденных / В.П. Булатов, М.Н. Алиева, Л.И. Саттарова // Материалы IV Региональной научно-практической конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском Федеральном округе» (приложение к журналу). – Казань, 2007. // Неврологический вестник. – 2007. – т.39. – выпуск 3. – С. 61.
15. Алиева М.Н. Анализ некоторых данных эхокардиографии детей грудного возраста / М.Н. Алиева, З.А. Хамидуллина, О.Г. Печерица // III Международная (XII всероссийская) Пироговская студенческая научная медицинская конференция, 2008. // Вестник РГМУ. – 2008. – 2 (61). – 432 с. – С. 201-202.
16. Алиева М.Н. Диагностика постгипоксической патологии миокарда новорожденных / М.Н. Алиева, Л.К. Фазлеева, Ф.А. Абдулхаев // XII Конгресс педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». –

Москва, 2008. – 600 с. – С. 10.

17. Алиева М.Н. Кардиоадаптация новорожденных и тропонин I / М.Н. Алиева, Л.И. Саттарова // III Международная (XII всероссийская) Пироговская студенческая научная медицинская конференция, 2008. // Вестник РГМУ. – 2008. – 2 (61). – 432 с. – С. 220.
18. Булатов В.П. Дизадаптация миокарда новорожденных / В.П. Булатов, М.Н. Алиева, Ф.М. Казакова / Учебно-методическое пособие. – ГОУ ВПО Казанский ГМУ. – 2008. – 22 с.
19. **Булатов В.П. Функциональное состояние миокарда у новорожденных и детей грудного возраста / В.П. Булатов, М.Н. Алиева / Казанский медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 507-510.**
20. **Булатов В.П. Состояние миокарда новорожденных после перинатальной гипоксии и методы коррекции постгипоксической патологии сердца / В.П. Булатов, Л.К. Фазлеева, М.Н. Алиева // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – № 5. – С. 98-100.**
21. Булатов В.П. Особенности эхокардиографической и электрокардиографической картины детей грудного возраста, перенесших перинатальную гипоксию / В. П. Булатов, М.Н. Алиева // Материалы V Региональной научно-практической конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» – Казань, 2008. // Практическая медицина. – 2008. – № 6 (30). – С. 22.

Список сокращений

Ам – скорость кровотока предсердного наполнения левого желудочка

Ат – скорость кровотока предсердного наполнения правого желудочка

ДД – диастолическая дисфункция

Ем – скорость кровотока раннего наполнения левого желудочка

Ет – скорость кровотока раннего наполнения правого желудочка

ИРЛЖ – изоволюмическое расслабление левого желудочка

КДР – конечно-диастолический размер

КК – креатинкиназа (креатинфосфокиназа)

КК-МВ – МВ-изофермент креатинкиназы

КСР – конечно-систолический размер

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛЖ – левый желудочек

ОАП – открытый артериальный проток

ООО – открытое овальное окно

ПГПЦНС – перинатальное гипоксическое поражение ЦНС

ПЖ – правый желудочек

СГ – синдром гипервозбудимости

СУ – синдром угнетения

ТИМ – транзиторная ишемия миокарда

TnI – тропонин I

УО – ударный объем

УСПАо – ускорение систолического потока в аорте

УСПЛА – ускорение систолического потока в легочной артерии

ФВ – фракция выброса

ФУ – фракция укорочения

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

Подписано в печать 09.04.2009 Бумага офсетная 60х84/16
Ризография Объем 1,0 усл.- печ. л. тираж 100
Заказ № 43
420012. г. Казань. Бутлерова. 49. типография КГМУ