

КОРРЕКЦИЯ ПОСТГИПОКСИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ МИОКАРДА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ

Е. А. Дегтярева¹, М. Г. Романцов², О. И. Жданова¹, А. А. Михеева¹, А. А. Авакян¹

В многоцентровом исследовании у 30 новорожденных детей с постгипоксическим повреждением миокарда на фоне церебральной ишемии I–II степени установлено, что включение инфузий цитофлавина в комплексное стандартное лечение наряду с улучшением общего состояния, сопровождается более быстрой по сравнению с контрольной группой положительной динамикой насосной и сократительной функции миокарда, ликвидацией гипоксии и электрической нестабильности миокарда, а также энергетического дефицита, изменений реполяризации, как в первые 5 дней терапии в стационаре, так и при катамнестическом наблюдении с 1 до 6 месяцев жизни.

Ключевые слова: цитофлавин, ишемия-гипоксия, новорожденные дети, миокард

ВВЕДЕНИЕ

Повреждение миокарда гипоксического генеза у новорожденных описывается как синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы, транзиторная ишемия миокарда, постгипоксическая дистрофия миокарда, постгипоксическая цереброваскулярная кардиопатия, цереброкардиальный синдром. Проявляется транзиторной депрессией сократимости, увеличением размеров сердца, сердечной недостаточностью, повышением содержания специфических ферментов миокардиального повреждения [4, 7, 9–11].

Гипоксические изменения у новорожденных, морфологический субстрат изменений идентичны коронарной патологии взрослых. Дифференциальная диагностика постгипоксических повреждений миокарда у новорожденных чрезвычайно сложна, что связано с особенностями строения миокарда новорожденных: относительное уменьшение количества миофибрилл со снижением функций кальциевых каналов; уменьшение количества митохондрий и угнетение активности ферментов митохондрий, участвующих в метаболизме свободных жирных кислот; увеличение объема стромы сердца и низкое содержание эластических волокон. Все это является предпосылками быстрого развития дезадаптивного ремоделирования сердца и сопровождается быстрой декомпенсацией кровообращения, инициацией системного и миокардиального синдрома с провоспалительных цитокинов с кардиодепрессивными эффектами [5, 6].

Кардиодепрессивный эффект обусловлен угнетением фосфорилирования тропонина I, подавлением поступления и транспорта ионов кальция; ингибированием пируват-дегидрогеназы, ключевого фермента взаимодействия жирового и белкового обмена, дефицитом синтеза АТФ и развитием энергетической недостаточности кардиомиоцитов, снижением их сокра-

тимости; активацией NO-синтазы, повышающей уровень эндогенной внутриклеточной окиси азота с последующим апоптозом кардиомиоцитов [12, 13].

Оптимизация терапии постгипоксических повреждений миокарда в неонатальном периоде диктует необходимость включения в терапию лекарственных средств с антигипоксическими и антиоксидантными свойствами, роль которых в цитопротекции и антиоксидантной защите, торможении процессов апоптоза установлена, а механизм постгипоксического повреждения миокарда идентичен инфекционным, дисметаболическим, стресс-индуцированным нарушениям [1–3].

Нами завершено многоцентровое рандомизированное исследование (руководитель акад. РАМН Н. Н. Володин, разрешение Росздравнадзора № 73 от 20 февраля 2007 г.) оценки безопасности и эффективности препарата цитофлавин у новорожденных с гипоксическо-ишемическим поражением ЦНС различной степени тяжести. В детской инфекционной клинической больнице №6 Москвы на кафедре детских болезней РУДН изучено состояние сердечно-сосудистой системы на фоне терапии цитофлавином, учитывая документированную роль сукцинатсодержащих препаратов в цитопротекции и антиоксидантной защите. Интерес к препарату диктовался ролью гипоксии в инициации каскада патологических процессов, обеспечивающих развитие энергетического дефицита кардиомиоцитов.

Целью исследования явилось изучение кардиопротективного эффекта цитофлавина у новорожденных детей с церебральной гипоксией-ишемией I–II степени, не нуждавшихся в проведении ИВЛ в остром периоде постнатальной адаптации в первые 5 дней пребывания в стационаре на втором этапе выхаживания.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 60 новорожденных недоношенных детей со сроками гестации 28–36 недель, с диагнозом при рождении “церебральная ише-

¹ Российский университет дружбы народов, Москва.

² Научно-технологическая фармацевтическая фирма “ПОЛИСАН”, 191119, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 112.

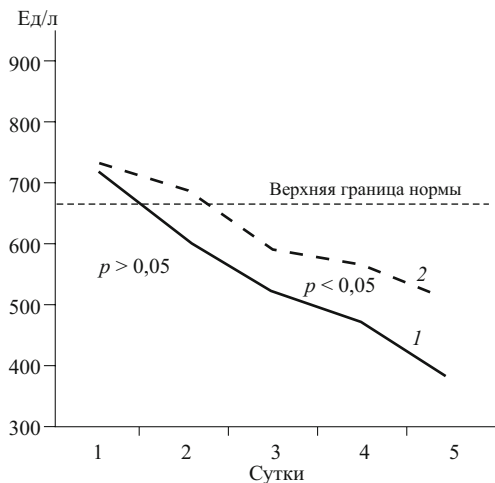


Рис. 1. Уровень ЛДГ1,2 в крови (Ед/л) наблюдаемых детей.

1 – Основная группа – дети, получавшие цитофлавин, 2 – контрольная – дети, получавшие курс базисной терапии.

мия I – II степени”, с оценкой по шкале Апгар от 5 до 8 на 1-й минуте и не менее 7 баллов на 5-й минуте, т.е. без показания для кардио-респираторной реанимации. При поступлении на II этап выхаживания (3 – 5-е сутки жизни) из различных родильных домов Москвы дети рандомизированно, с использованием “метода конвертов” разделены на две группы с целью оценки кардиоцитопротективного эффекта цитофлавина (табл. 1).

Оценивали электролитный баланс, данные ЭЭГ и нейросонографии, состояние сердечно-сосудистой системы по данным рентгенографии грудной клетки с измерением кардиоторакального индекса (КТИ), с учетом данных ЭКГ, ЭХО-кардиографии и определением маркеров повреждения миокарда (тропонин I, КФК, КФК-МВ, ЛДГ, ЛДГ 1,2 в сыворотке крови).

После получения информированного согласия родителей первой (основной) группы новорожденных ($n = 30$) в течение 2 – 12 ч после поступления в отделение

для недоношенных детей на фоне базисной терапии начат 5-дневный курс цитофлавина из расчета 2 мл/кг/сут со скоростью инфузии 4 мл/ч. Во второй, сравнительной группе ($n = 30$) проводился курс базисной терапии. Длительность катамнестического наблюдения за пациентами составляла 6 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в стационар у 23 (38%) наблюдаемых детей наблюдался синдром персистирующей фетальной циркуляции, соответственно у 13 детей (45%) основной группы и 10 (35%) группы сравнения. Синдром транзиторной легочной гипертензии наблюдался у 13 (21%) детей обеих групп, соответственно у 8 (26%) детей основной и у 5 (16,6%) детей группы сравнения. Транзиторная дисфункция миокарда с умеренным увеличением КТИ до 0,6, снижением фракции выброса (ФВ ЛЖ) до 45%, приглушением тонов сердца, умеренной декомпенсацией кровообращения (НК1 – 2Аст) наблюдалась у 5 (8,3%) детей, соответственно у 3 (10%) основной группы и у 2 детей (6,6 %) группы сравнения.

Изначально умеренное повышение кардиоспецифических ферментов (ЛДГ 1,2 и КФК-МВ) обусловлено преобладанием анаэробного гликолиза и замедленным переходом на зрелый постнатальный путь метаболизма у детей с гипоксией. Умеренный характер гиперферментемии, отрицательные значения тропонина I (маркера миокардиального повреждения), транзиторный характер миокардиальной дисфункции позволили исключить врожденные миокардиты у наблюдаемых нами детей (рис. 1, 2).

В первые 5 суток пребывания в стационаре у детей с транзиторной миокардиальной дисфункцией, получавших цитофлавин, отмечена более быстрая положительная динамика насосной и сократительной функции миокарда, сопровождавшаяся уменьшением КТИ. Быстрее, чем у детей группы сравнения, наблюдалось

Таблица 1. Характеристика наблюдаемых детей с церебральной ишемией

Показатель	Основная группа $n = 30$	Группа сравнения $n = 30$
Соотношение мальчики/девочки	14/16	13/17
Гестационный возраст, нед.	$35,10 \pm 1,9$	$35,11 \pm 1,3$
Масса тела при рождении, г	$2325,33 \pm 329,48$	$2254,11 \pm 282,38$
Рост при рождении, см	$44,97 \pm 2,46$	$45,54 \pm 1,97$
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы	$6,81 \pm 0,62$	$6,46 \pm 0,74$
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы	$7,41 \pm 0,50$	$7,36 \pm 0,68$
Тяжелое состояние при поступлении	12 (40 %)	9 (30 %)
Синдром возбуждения как ведущий неврологический диагноз	19(63,3 %)	15 (50 %)
НСГ-признаки церебральной ишемии	30 (100 %)	30 (100 %)
Омфалит	16 (53,3 %)	10 (33,3 %)
Флебит пупочной вены	6 (20 %)	4 (13,3 %)
Конъюнктивит	2 (6,6 %)	3 (10 %)

$p > 0,05$ (по Стьюденту, χ^2)

снижение уровня биохимических маркеров миокардиального повреждения.

В первые сутки наблюдения в стационаре (3 – 5-й день жизни) у детей отмечался синусовый ритм, 145 сокращений в минуту. Выявлена правограмма со средней величиной угла альфа от +95° до +158°, интервал PQ составил 0,08 – 0,1 с, а длительность комплекса QRS – 0,04 – 0,06с. Изменения комплекса QRST в виде низковольтной ЭКГ, отражающей снижение сократимости миокарда в зоне ишемии, наблюдали у половины детей. Инфарктоподобные изменения с появлением патологического зубца Q продолжительностью более 0,03 мс и амплитудой более 1/4 зубца R выявлены не менее, чем в 2 грудных отведениях у 6,6 % детей в основной и у 1 ребенка группы сравнения (3,3 %), против 11,4 %, указанных в работе [4].

Гипоксические изменения реполяризации (по ЭКГ) в первые сутки пребывания в стационаре характеризовались очаговыми ишемическими изменениями в виде изоэлектричных инвертированных низкоамплитудных (сглаженных) зубцов Т в сочетании с горизонтальной (или выпуклой в сторону смещения) депрессией и/или подъемом сегмента ST от изолинии более чем на 1мм в стандартных и усиленных однополюсных отведениях и более чем на 1,5 мм в правых и левых грудных отведениях ЭКГ. Частота реполяризационных изменений (снижение ST и амплитуды Т) зависела от степени перенесенной гипоксии.

Количество пациентов с ишемической депрессией составило 26,6 и 19,9 % по основной группе и 23,3 и 16,6 % по группе сравнения (табл. 2), а число пациентов с изоэлектричным зубцом Т и/или его ишемической инверсией составило 10 и 43,3 % в основной группе среди получавших цитофлавин, а в группе детей, не получавших препарат – 16,9 и 43,3 %.

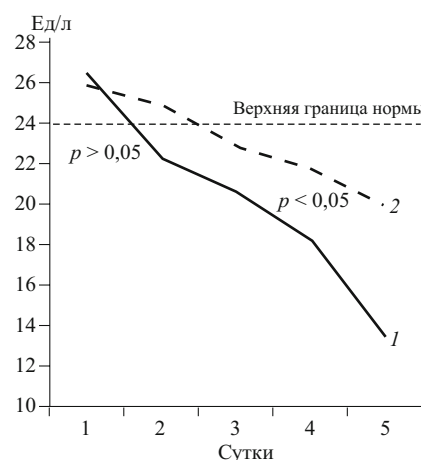


Рис. 2. Уровень КФК-МВ в крови (Ед/л) наблюдаемых детей. 1 – Основная группа – дети, получавшие цитофлавин, 2 – контрольная – дети, получавшие курс базисной терапии.

Начиная с 3-го дня терапии, уменьшались признаки электрической нестабильности миокарда, энергетического дефицита, а к 5-м суткам наблюдения, темп положительных ЭКГ-изменений у больных, получавших цитофлавин, был более быстрым и выраженным, чем у детей, не получавших препарат. При изначально сходных электрокардиографических данных суммарное число пациентов с сохраняющейся ST- депрессией и подъемом в правых и левых грудных отведениях превышало в 2 раза, среди больных основной группы, составив соответственно 36,6 и 19,9 % ($p < 0,05$); и 13,3 и 6,6 % ($p < 0,05$). Количество пациентов с положительным и изоэлектричным зубцом Т в правых грудных отведениях в 3 раза превышало таковое среди больных группы сравнения. Количество детей с ишемической инверсией зубца Т уменьшилось до 33,3 % против 80 % в группе сравнения. Зубец Т в левых

Таблица 2. Характеристика электрокардиографических изменений у детей при поступлении в стационар

Показатель	Основная группа n = 30	Группа сравнения n = 30	P
<i>Сегмент ST правых отведений</i>			
Изоэлектричный	17 (56,6 %)	19 (63,3 %)	(df = 1)=0,28, p = 0,59
Подъем	5(16,66 %)	4 (13,3 %)	(df = 1)=0,13, p = 0,71
Депрессия	8 (26,6 %)	7 (23,3 %)	(df = 1)=0,09, p = 0,76
<i>Сегмент ST левых отведений</i>			
Изоэлектричный	22 (73,3 %)	24 (80,0 %)	(df = 1)=0,37, p = 0,54
Подъем	2 (6,66 %)	1(3,33 %)	(df = 1)=0,35, p = 0,55
Депрессия	6 (19,9 %)	5 (16,6 %)	(df = 1)=0,11, p = 0,73
<i>Зубец Т правых отведений</i>			
Положительный	0	0	–
Изоэлектричный	3 (10 %)	5 (16,6 %)	(df = 1)=0,58, p = 0,44
Отрицательный	27 (90 %)	25(83,3 %)	(df = 1)=0,58, p = 0,44
<i>Зубец Т левых отведений</i>			
Положительный	9 (30 %)	11 (36,6 %)	(df = 1)=0,30, p = 0,58
Изоэлектричный	13 (43,3 %)	13 (43,3 %)	(df = 1)=0,00, p = 1,00
Отрицательный	8(26,6 %)	6 (20,0 %)	(df = 1)=0,37, p = 0,54
Низковольтная ЭКГ	17 (56,6 %)	15 (50 %)	(df = 1)=0,27, p = 0,60

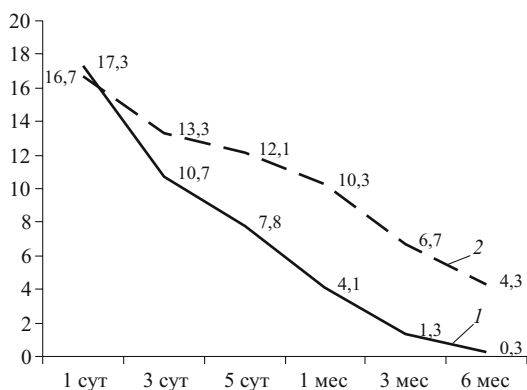


Рис. 3. Динамика ликвидации низковольтной ЭКГ (% от числа детей).

грудных отведениях у больных, получавших препарат, изначально положительный лишь у 30 % детей, на фоне лечения к 5-му дню терапии становился положительным у 73,3 % детей, а число больных с инверсией Т уменьшилось в 4 раза (с 26,6 до 6,66 %).

Среди детей, не получавших цитофлавин, изменения ЭКГ, характеризующие степень декомпенсации кровообращения, сохранялись до 2 месяцев, а у 3,3 % детей требовали назначения сердечных гликозидов.

При катамнестическом 6-месячном наблюдении детей, получавших цитофлавин, отмечена положительная динамика желудочкового комплекса, отражающая нормализацию метаболизма миокарда. У пациентов группы сравнения положительная динамика реполяризации отставала по темпам и выраженности. Относительное снижение общего вольтажа ЭКГ сохранялось к 5-м суткам у детей обеих групп. К 1 месяцу наблюдения выявлено постепенное увеличение общего вольтажа ЭКГ у детей обеих групп, но нормализация параметра у детей, получавших цитофлавин, проходила более быстрыми темпами (рис. 3).

Таким образом, целесообразность использования цитофлавина у новорожденных детей с гипоксическим поражением ЦНС средней степени тяжести обусловлена выраженными изменениями ЭКГ; наличием кардиомегалии (КТИ более 0,55); снижением насосной и

сократительной функции миокарда (ФВ ЛЖ ≤ 50 %); повышением уровня тропонина, ЛДГ 1,2 и КФК – МВ более чем на 50 %.

ВЫВОДЫ

1. Установлена эффективность и безопасность раннего использования цитофлавина у новорожденных детей с постгипоксическим повреждением миокарда при церебральной ишемии I – II степени.

2. На фоне цитофлавина, наряду с динамикой клинических и неврологических симптомов, установлена быстрая ликвидация транзиторной миокардиальной дисфункции, уменьшение кардиоторакального индекса, реполяризации, минимизация признаков электрической нестабильности миокарда, энергетического дефицита на всем протяжении наблюдения за детьми.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Афанасьев, *Цитофлавин в интенсивной терапии. Пособие для врачей*, Санкт-Петербург (2005).
2. В. А. Визир, И. Н. Волошина, Н. А. Волошин, *Метаболические кардиомиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике. Методические рекомендации*, Запорожье (2006).
3. В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков, *Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. Пособие для врачей*, Москва (2001).
4. А. В. Прахов, Ж. В. Альбицкая, Ю. Д. Гиршович, *Детские болезни сердца и сосудов*, № 3, 60 – 63 (2004).
5. Л. В. Симонова, Н. П. Котлукова, М. Е. Ерофеева, *Педиатрия*, № 3, 17 – 21 (2000).
6. В. А. Таболин, Н. П. Котлукова, Л. В. Симонова, *Педиатрия*, № 5, 13 – 22 (2000).
7. S. Costa and E. Zecca, *Acta Paediatrica*, **96**, 181 – 4 (2007).
8. S. G. Clark., P. Newland., and C. W. Yoxall, *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.*, **89**, 348 – 52 (2004).
9. J. Eques, *AN Esp. Pediatr.*, **19**(4), 263 – 267 (1983).
10. J. C. Muller and B. Thielsen, *Biology neonate*, **73**, 367 – 74 (1998).
11. R. D. Rowe and T. Hoffman, *J. Pediatr.*, **81**, 234 – 50 (1972).
12. R. Sharma, A. J. Coats, and S. D. Anker, *Int. J. Cardiology*, **72**(2), 175 – 186 (2000).
13. C. F. Tiernan and A. M. Feldman, *Curr. Cardiol. Rep.*, **2**(3), 189 – 197 (2000).

Поступила 26.05.10

CORRECTING POSTHYPOXIC DAMAGE OF MYOCARDIUM IN NEWBORNS WITH CEREBRAL ISCHEMIA

E. A. Degtyareva, M. G. Romantsov, O. I. Zhdanova, A. A. Mikheeva, and A. A. Avakyan

¹ Department of Medicine, Russian University of Peoples Friendship, Moscow, 117198, Russia

² Polysan Scientific Technological Pharmaceutical Company, Ligovskii prosp. 112, St. Petersburg, 191119, Russia

A multicenter trial involving 30 newborns with post-hypoxic myocardial lesions associated with I-II degree cerebral ischemia has revealed that the inclusion of cytoflavin infusions into the complex standard treatment leads, besides the improvement of general clinical status, to significantly more rapid, as compared to the control group, positive dynamics of pump and contractile myocardial functions, elimination of hyperenzymemia, hypoxia and electrical instability of the myocardium, decrease in energetic deficit, and repolarization changes within the first 5 days of in-hospital therapy as well as during the follow-up from 1 to 6 months of life.

Key words: Cytoflavin, ischemia-hypoxia, newborn, myocardium