УДК 616.1-053.31-07:618.3

DOI: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127072

Гончарь М.О., Бойченко А.Д.
Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Сучасний підхід до діагностики серцево-судинних розладів у новонароджених із груп перинатального ризику в неонатальний період

For cite: Zdorov´e Rebenka. 2018;13(1):102-105. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127072

Резюме. *З метою удосконалення та систематизування підходу до діагностики серцево-судинних розладів у новонароджених шляхом комплексної оцінки допплерехокардіографічних параметрів, біохімічних маркерів (рівень лактатдегідрогенази, γ-глутамілтрансферази) та поліморфними варіантами C786T у гені ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), T58C у гені мітохондріальної супероксиддисмутази (MnSOD2) та Ser49Gly в гені β_1-адренорецептора ($ADRB_1$) обстежені 133 новонароджені, із них 73 з групи перинатального ризику (I група) та 60 здорових доношених новонароджених (II група). За результатами обстеження, бівентрикулярна дисфункція встановлена в 19,1 % дітей I групи, серед яких у 4 (5,5 %) обстежених встановлена систоло-діастолічна, у 10 (13,6 %) новонароджених — діастолічна дисфункція шлуночків серця. У 12 (20,0 %) передчасно народжених дітей та в 4 (30,7 %) новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку встановлено гіпокінетичний тип центральної гемодинаміки, що супроводжувалося підвищеними рівнями лактатдегідрогенази і γ-глутамілтрансферази в сироватці крові та змінами діастолічного наповнення шлуночків серця. Встановлена наявність асоціації між генотипом CC поліморфізму гена eNOS та скоротливою здатністю міокарда лівого шлуночка, інтегральною функцією лівого шлуночка за індексом Теї у передчасно народжених дітей із групи перинатального ризику, носіїв алелі C за поліморфізмом гена MnSOD2 та з легеневою гіпертензією, в неонатальний період. Наявність генотипу GG поліморфізму гена $ADRB_1$ можна вважати предиктором розвитку гіпокінетичного режиму центральної гемодинаміки.*

Ключові слова: *серцево-судинні розлади; новонароджені; неонатальний період*

Вступ

Актуальним залишається питання ранньої діагностики серцево-судинних розладів у новонароджених із застосуванням сучасних методів дослідження, що можуть бути використані як скринінгові засоби з метою прогнозування можливого розвитку міокардіальної дисфункції. У медичному просторі широко розглядаються питання генетичного дослідження як особливо корисного скринінгового тесту, коли специфічний синдром клінічно не ідентифіковано. Проведено низку досліджень із метою виявлення генетичних аномалій та змін із боку серцево-судинної системи, в тому числі при вроджених вадах серця [1].

Доведено, що в розвитку серцево-судинних порушень у новонароджених у ранній неонатальний період відіграють значну роль дисметаболічні процеси, порушення фізіологічної взаємодії прооксидантної та антиоксидантної систем організму, а також наявність енергетичного дефіциту в клітинах [2, 3]. Підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань доведено в передчасно народжених дітей, що пов'язують із метаболічною адаптацією поряд з особливостями регуляції росту серця; останнє визначається рівнем ангіотензиногену і ретинолзв'язуючого протеїну 4 [3].

Barker et al. (1989) встановили пряму кореляційну залежність між низькою вагою при народженні і серцево-судинними захворюваннями в дорослому віці [4], такими як гіпертонічна хвороба [5, 7], ішемічна хвороба серця та цереброваскулярні порушення [6], метаболічний синдром [8].

© «Здоров'я дитини» / «Здоровье ребенка» / «Child's Health» (Zdorov'e rebenka), 2018
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Бойченко Альона Дмитрівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра педіатрії № 1 та неонатології, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: adboichenko@gmail.com
For correspondence: Alona Boichenko, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics N 1 and neonatology, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; E-mail: adboichenko@gmail.com

Таким чином, своєчасна діагностика серцево-судинних розладів та їх корекція в неонатальний період є своєрідним профілактичним заходом запобігання розвитку кардіоваскулярних подій у дорослому житті.

Мета: удосконалити та систематизувати підхід до діагностики серцево-судинних розладів у новонароджених шляхом комплексної оцінки допплерехокардіографічних параметрів, біохімічних маркерів (рівень лактатдегідрогенази, γ-глутамілтрансферази) та поліморфними варіантами C786T в гені ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), T58C в гені мітохондріальної супероксиддисмутази (MnSOD2) та Ser49Gly в гені β_1-адренорецептора ($ADRB_1$).

Матеріали та методи

До обстеження увійшли 133 новонароджені, з них 73 дитини з групи перинатального ризику (відповідно до класифікації ризиків перинатального періоду життя новонароджених) [15]: 60 передчасно народжених дітей зі строком гестації 31,6 ± 2,7 тижня та 13 новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) зі строком гестації 38,2 ± 0,9 тижня (I група). II група (контрольна) — 60 здорових доношених новонароджених, у яких ранній неонатальний період проходив без ускладнень.

Проводився аналіз акушерського анамнезу, даних клініко-лабораторного та інструментального обстежень. Допплерехокардіорафічне дослідження здійснювали з використанням ультразвукової системи MyLab25Gold фірми Esaote (Італія) з визначенням показників, що характеризують систолічну та діастолічну функцію шлуночків серця відповідно до Recommendations for neonatologist performed echocardiography in Europe: Consensus Statement endorsed by European Society for Paediatric Research (ESPR) and European Society for Neonatology (ESN) [9].

Визначення активності γ-глутамілтрансферази (ГГТ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ) у сироватці крові проводили на біохімічному аналізаторі LabLine-80 (Австрія) за допомогою комерційних наборів фірми Erba Lachema (Словаччина) згідно з доданою до набору інструкцією.

Поліморфізми генів ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) C786T, мутація 1 мітохондріальної супероксиддисмутази (MnSOD2) T58C та мутація $ADRB_1$ Ser49Gly визначені методом SNP на тест-системах «SPN-експрес» НПФ «Літех» з використанням «Комплекту реагентів для експрес-виділення ДНК з буккального зскрібка». Визначення поліморфізму генів проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням програми Microsoft Excel 2010 for Windows. Порівняння досліджуваних груп за кількісними ознаками здійснювалося за допомогою критеріїв Манна — Уїтні і Стьюдента. Порівняння результатів обстеження в досліджуваних групах проводили з використанням критерію χ^2. Різниця показників вважалася вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

При вивченні акушерського анамнезу наявність патологічного перебігу вагітності (загроза переривання вагітності, гестози I і II половини, плацентарна дисфункція, прееклампсія, анемія) виявлена у 51 (69,9 %, $p \leq 0,05$) жінки; патологічний перебіг пологів (відшарування плаценти, тривалий безводний проміжок) встановлено в 17 (23,3 %) породіль. За результатами дослідження встановлено, що в передчасно народжених дітей, у матерів, середній вік яких становив 34,1 ± 3,4 року та які страждали від екстрагенітальної патології (гіпертонічна хвороба, вегетосудинна дисфункція, бронхіальна астма, варикозне розширення вен нижніх кінцівок та ін.), встановлено зв'язок із генотипом CC поліморфізму гена eNOS ($\chi^2 = 10,890$; $p = 0,005$ та $\chi^2 = 6,179$; $p = 0,046$ відповідно). За даними раніше проведених досліджень встановлено участь гена eNOS в патогенезі гіпертонічної хвороби та бронхіальної астми [11, 12]. У метааналізі W. Niu (2011) показана асоціація генотипу CC із розвитком артеріальної гіпертензії в пацієнтів європеоїдної раси, що автори пов'язують зі зниженням вироблення NO в ендотелії [11]. Таким чином, наявність асоціації даного поліморфізму з розвитком низки серцево-судинних захворювань необхідно враховувати в пацієнтів із груп ризику з метою проведення профілактичних заходів.

За даними проведеного нами допплерехокардіографічного дослідження, бівентрикулярна дисфункція встановлена у 19,1 % дітей I групи, серед яких у 4 (5,5 %) відмічалася систоло-діастолічна та в 10 (13,6 %) новонароджених — діастолічна дисфункція шлуночків серця. Бівентрикулярна дисфункція шлуночків серця супроводжувалась морфологічними змінами камер серця у вигляді помірної дилатації правого шлуночка, наявності трикуспідальної регургітації I–II ст. за відсутності клінічних проявів серцевої недостатності. Отримані дані є суттєвими щодо удосконалення ранньої діагностики серцево-судинних розладів, адже визначення стану систолічної та діастолічної функції, наявність дисфункції шлуночків серця є прогностично значущими факторами [14, 20]. Виявлення та моніторинг діастолічної функції стають важливим інструментом, що дозволяє як проводити серійну оцінку динаміки патологічного стану при первинному міокардіальному захворюванні, так і контролювати стан міокарда на фоні інших захворювань [16]. У 12 (20,0 %) передчасно народжених дітей встановлено гіпокінетичний тип центральної гемодинаміки (систолічний індекс (CI) = 2,582 ± 0,318, $p < 0,05$ л/хв • м^2). У даної категорії пацієнтів рівень ЛДГ у першу добу життя становив 955,55 ± 272,08 Од/л ($p < 0,01$), на другому тижні життя — 627,00 ± 153,85 Од/л ($p < 0,05$), а рівень ГГТ був 78,71 ± 47,43 Од/л ($p < 0,01$) та 77,27 ± 43,22 Од/л ($p < 0,05$) відповідно, що відрізнялось від отриманих даних у групі здорових доношених новонароджених (ЛДГ — 303,39 ± 131,52 Од/л; ГГТ — 21,66 ± 9,08 Од/л). У 4 (30,7 %) новонароджених із ЗВУР, які мали гіпокінетичний режим центральної гемодинаміки (CI = 2,535 ± 0,268, $p < 0,05$ л/хв • м^2), рівень ЛДГ на першому тижні життя становив 1298,10 ± 327,17 Од/л

(p < 0,01), ГГТ — 207,80 ± 45,22 Од/л (p < 0,01), що відрізнялось від групи контролю. Установлено, що підвищення рівнів ЛДГ та ГГТ поєднується з діастолічною дисфункцією шлуночків серця, про що свідчить наявність кореляційного зв'язку: r = +0,44 та r = +0,43 відповідно. Низкою клінічних досліджень виявлено, що ГГТ бере участь не тільки у патогенезі серцево-судинних захворювань, але й у їх прогнозі. Дослідження ролі ГГТ у механізмі серцевих захворювань може бути корисним при розробці превентивних заходів та методів лікування [13]. За результатами Asutosh P. Chauhan, Piyush B. Tailor (2013) встановлено співвідношення між клінічною картиною перенесеної асфіксії новонароджених та зміною рівня серцевих ферментів, у тому числі рівня ЛДГ [17]. 16 (21,9 %) новонародженим I групи з урахуванням клініко-лабораторних даних встановлено діагноз «асфіксія при народженні», що супроводжувалася підвищеним рівнем ЛДГ (перша доба життя — 1223,55 ± 328,05 Од/л (p < 0,01), на другому тижні життя — 737,00 ± 219,45 Од/л (p < 0,05)) та опосередковано свідчила про підвищені енергетичні потреби на тлі метаболічних розладів [18].

У 21 (28,8 %) новонародженого носія генотипів CC та CT поліморфізму eNOS показники центральної гемодинаміки вірогідно відрізнялися від групи контролю: фракція викиду лівого шлуночка (ЛШ) за методом Simpson становила 58,7 ± 0,9 % (p ≤ 0,01), а індекс Теї ЛШ — 0,42 ± 0,01 (p ≤ 0,01), що свідчило про зниження скоротливої та глобальної функції ЛШ. При порівнянні даних ехокардіографії було з'ясовано зв'язок між генотипом GG поліморфізму гена $ADRB_1$ та гіпокінетичним режимом центральної гемодинаміки ($\chi^2 = 6,807$; p = 0,034). За даними клінічних досліджень встановлено, що гомозиготи за Gly (геноти GG) мають більш низьку частоту серцевих скорочень у спокої [10], що було характерним для даної категорії пацієнтів (частота серцевих скорочень — 112,3 ± 4,0 уд/хв).

У неонатальний період у 38 (63,3 %) передчасно народжених дітей, носіїв алелі C за поліморфізмом гена MnSOD2, середній тиск у стовбурі легеневої артерії становив 31,2 ± 2,7 (p ≤ 0,05) мм рт.ст., що вірогідно вище, ніж у дітей контрольної групи. Отримані результати не суперечать даним щодо ролі MnSOD2 у формуванні легеневої гіпертензії в дорослих [19].

Таким чином, діагностика серцево-судинних розладів у новонароджених повинна бути комплексною з урахуванням доступності та надійності методу, його корисності під час прийняття клінічного рішення.

Висновки

1. Бівентрикулярна дисфункція встановлена у 19,1 % дітей із групи перинатального ризику, серед яких у 4 (5,5 %) обстежених виявлена систоло-діастолічна, у 10 (13,6 %) новонароджених — діастолічна дисфункція шлуночків серця. У 12 (20,0 %) передчасно народжених дітей та в 4 (30,7 %) новонароджених із ЗВУР виявлений гіпокінетичний тип центральної гемодинаміки.

2. У новонароджених із групи перинатального ризику з гіпокінетичним режимом центральної гемодинаміки в ранній неонатальний період підвищені рівні ЛДГ та ГГТ у сироватці крові поєднуються з діастолічною дисфункцією шлуночків серця.

3. Установлена наявність асоціації між генотипом CC поліморфізму гена eNOS та скоротливою здатністю міокарда лівого шлуночка, інтегральною функцією лівого шлуночка за індексом Теї; носіїв алелі C за поліморфізмом гена MnSOD2 та легеневою гіпертензією у новонароджених з групи перинатального ризику у неонатальний період. Наявність генотипу GG поліморфізму гена ADRB1 можна вважати предиктором розвитку гіпокінетичного режиму центральної гемодинаміки.

4. Мультифакторіальний підхід до діагностики серцево-судинних розладів у новонароджених із груп перинатального ризику є одним із кроків розуміння патогенетичного механізму розвитку міокардіальної дисфункції та профілактики серцевої недостатності.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження спрямовані на проведення аналізу наявності морфофункціональних змін серцево-судинної системи передчасно народжених дітей і розвитку міокардіальної дисфункції протягом катамнестичного спостереження до 12 місяців.

References

1. *Connor JA, Hinton RB, Miller EM, Sund KL, Ruschman JG, Ware SM. Genetic testing practices in infants with congenital heart disease. Congenit Heart Dis. 2014 Mar-Apr;9(2):158-67. doi: 10.1111/chd.12112.*
2. *Hodovanets IuD, Peryzhniak AI. Pathogenetic aspects of cardiovascular disorders in newborn infants with hypoxic defeats. Neonatologiâ, hìrurgiâ ta perinatal'na medicina. 2016;6(19):21-26. doi: 10.24061/2413-4260.VI.1.19.2016.4.*
3. *Cabrala E, Soares H, Guimarães H, Vitorinoce R, Ferreira R, Henriques-Coelho T. Prediction of cardiovascular risk in preterm neonates through urinary proteomics: An exploratory study. Porto Biomedical Journal. 2017;2(6):287-292. doi: 10.1016/j.pbj.2017.04.002.*
4. *Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth M.E. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. BMJ. 1989 Mar 4; 298(6673): 564–567. PMC1835925.*
5. *Demicheva E, Crispi F. Long-term follow-up of intrauterine growth restriction: Cardiovascular disorders (Review). Fetal Diagn Ther. 2014;36(2):143-53. doi: 10.1159/000353633.*
6. *Ueda P, Cnattingius S, Stephansson O, Ingelsson E, Ludvigsson JF, Bonamy AK. Cerebrovascular and ischemic heart disease in young adults born preterm: A population-based Swedish cohort study. Eur J Epidemiol. 2014 Apr;29(4):253-60. doi: 10.1007/s10654-014-9892-5.*
7. *Edwards MO, Watkins WJ, Kotecha SJ, et al. Higher systolic blood pressure with normal vascular function measurements in preterm-born children. Acta Paediatr. 2014 Sep;103(9):904-12. doi: 10.1111/apa.12699.*
8. *Parkinson JR, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2013 Apr;131(4):e1240-63. doi: 10.1542/peds.2012-2177.*
9. *de Boode WP, Singh Y, Gupta S, et al. Recommendations for neonatologist performed echocardiography in Europe: Consensus Statement endorsed by European Society for Paediatric Research (ESPR) and European Society for Neonatology (ESN). Pediatric Research. 2016;80(4):465-471. doi:10.1038/pr.2016.126.*
10. *Nieminen T, Lehtimäki T, Laiho J, et al. Effects of polymorphisms in β1-adrenoceptor and α-subunit of G protein on heart rate*

and blood pressure during exercise test. The Finnish Cardiovascular Study. J Appl Physiol (1985). 2006 Feb;100(2):507-11. doi: 10.1152/japplphysiol.00899.2005.

11. Niu W, Qi Y. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension. PLoS One. 2011;6(9):e24266. doi: 10.1371/journal.pone.0024266.

12. Pakhomia NS, Uryasev OM. Polymorphism of some candidate genes of cardiovacular disease in patients with bronchial asthma and essential hypertension. 2015;(28):24-29.

13. Jiang S, Jiang D, Tao Y. Role of gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases. Exp Clin Cardiol. 2013 Winter;18(1):53-6. PMID: 24294039.

14. Mäkikallio K, Räsänen J, Mäkikallio T, Vuolteenaho O, Huhta JC. Human fetal cardiovascular profile score and neonatal outcome in intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Jan;31(1):48-54. doi: 10.1002/uog.5210.

15. Kovalenko OS, Lep'okhina HS, Azarkhov OYu, Zlepko SM. Classification of risk perinatal period of life the newborn. Environment and Health. 2016;(4):52-55.

16. Butnariu A, Zamfir C, Iancu M, Iacob D, Samasca G, Lupan I. Systolic and diastolic function in congestive heart failure pediatric patients. Rom J Intern Med. 2016 Jan-Mar;54(1):37-46. doi: 10.1515/rjim-2016-0004.

17. Chauhan AP, Tailor PB, Bhabhor P, Mehta MM, Joshi RM. Study of myocardial involvement and lactic acid production in perinatal asphyxia. Natl J Med Res. 2013;3(1):76-79.

18. Znamenska TK, Pokhylko VI, Podolskyi VV, et al. Hipoksiia ploda ta asfiksiia novonarodzhenoho [Fetal hypoxia and newborn asphyxia]. Kyiv: Kyiv; 2010. 464 p.

19. Xu M, Xu M, Han L, et al. Role for Functional SOD2 Polymorphism in Pulmonary Arterial Hypertension in a Chinese Population. Int J Environ Res Public Health. 2017 Mar 6;14(3). pii: E266. doi: 10.3390/ijerph14030266.

20. Alzahrani AK. Cardiac Function Affection in Infants with Neonatal Sepsis. J Clin Trial. 2017;7(5):329. doi: 10.4172/2167-0870.1000329.

Отримано 18.01.2018

Гончарь М.А., Бойченко А.Д.
Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Современный подход к диагностике сердечно-сосудистых расстройств у новорожденных из групп перинатального риска в неонатальный период

Резюме. С целью усовершенствования и систематизации подхода к диагностике сердечно-сосудистых расстройств у новорожденных путем комплексной оценки допплерэхокардиографических параметров, биохимических маркеров (уровень лактатдегидрогеназы, γ-глутамилтрансферазы) и полиморфными вариантами C786T в гене эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), T58C в гене митохондриальной супероксиддисмутазы (MnSOD2) и Ser49Gly в гене β_1-адренорецептора ($ADRB_1$) обследовано 133 новорожденных, из них 73 из группы перинатального риска (I группа) и 60 здоровых доношенных новорожденных (II группа). По результатам обследования, бивентрикулярная дисфункция установлена у 19,1 % детей I группы, среди которых у 4 (5,5 %) обследованных установлена систоло-диастолическая, у 10 (13,6 %) новорожденных — диастолическая дисфункция желудочков сердца. У 12 (20,0 %) преждевременно рожденных детей и у 4 (30,7 %) новорожденных с задержкой внутриутробного развития установлен гипокинетический тип центральной гемодинамики, что сопровождалось повышенными уровнями лактатдегидрогеназы и γ-глутамилтрансферазы в сыворотке крови и изменениями диастолического наполнения желудочков сердца. Установлено наличие ассоциации между генотипом CC полиморфизма гена eNOS и сократительной способностью миокарда левого желудочка, интегральной функцией левого желудочка по индексу Теи у преждевременно рожденных детей из группы перинатального риска, носителей аллели C по полиморфизму гена MnSOD2 и с легочной гипертензией, в неонатальный период. Наличие генотипа GG полиморфизма гена $ADRB_1$ можно считать предиктором развития гипокинетического режима центральной гемодинамики.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые расстройства; новорожденные; неонатальный период

M.O. Gonchar, A.D. Boichenko
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Modern approach to the diagnosis of cardiovascular disorders newborns at perinatal risk in the neonatal period

Abstract. In order to improve and systematize the approach to the diagnosis of cardiovascular disorders in newborns by comprehensive assessment of Doppler echocardiography parameters, biochemical markers (lactate dehydrogenase (LDH), γ-glutamyltransferase (GGT) levels) and polymorphic variants of C786T in the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene, T58C in mitochondrial superoxide dismutase gene (MnSOD2) and Ser49Gly in β_1-adrenoceptor gene ($ADRB_1$), 133 newborns were examined, 73 of them were at perinatal risk (group 1) and 60 — healthy full-term neonates (group 2). According to the results of the study, biventricular dysfunction is detected in 19.1 % of children in group I, among them 4 (5.5 %) children were found to have systolic-diastolic and 10 (13.6 %) newborns — diastolic dysfunction of the heart ventricles. Besides, 12 (20.0 %) pre-term infants and 4 (30.7 %) newborns with intrauterine growth retardation had hypokinetic type of central hemodynamics accompanied by elevated levels of LDH and GGT in serum and changes in the diastolic filling of the heart ventricles. The study showed an association between SS genotype of eNOS gene polymorphism and contractile capacity of the left ventricular myocardium, the integral function of the left ventricle according to Tei index in pre-term infants from the perinatal risk group, carriers of C allele by MnSOD2 gene polymorphism and pulmonary hypertension in the neonatal period. The presence of GG genotype of $ADRB_1$ gene polymorphism can be considered as a predictor for the development of hypokinetic regimen of central hemodynamics.

Keywords: cardiovascular disorders; newborns; neonatal period