

БИОМАРКЕРЫ КАРДИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ СКРЫТОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Сергеева Е.А.¹, Савченко О.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Савченко Ольга Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

644001, г. Омск, ул. Красных зорь, 54 в, k140@omgmu.ru

Резюме

Каждый год в России рождается около 100 тысяч недоношенных детей. Сердечно-сосудистая система недоношенного ребенка подвержена адаптационному стрессу вследствие неготовности к внеутробной жизни, ограниченности компенсаторных механизмов и гипоксического повреждения миокарда. Перечисленные факторы приводят к сердечной дисфункции вплоть до развития сердечной недостаточности. В настоящий момент одним из направлений научного поиска в неонатальной кардиологии является установление ранних биомаркеров миокардиальной дисфункции у недоношенных новорожденных для прогноза и своевременной коррекции нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный, биомаркеры сердечной недостаточности, ST2, тропонин, натрийуретический пептид.

Преждевременные роды – это маркер неблагоприятно протекающей беременности и внутриутробного страдания плода. Отягощают беременность такие материнские факторы, как артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет и как итог – преэклампсия. Данные факторы изменяют маточно-плацентарную перфузию и приводят клетки гладких мышц, окружающие плацентарные артерии, к дифференцировке и пролиферативному фенотипу. Результат данных процессов – повышение сопротивления в сосудах пуповины и влияние на развивающееся сердце плода путем увеличения постнагрузки. Таким образом, плацентарная недостаточность с повышением сосудистого сопротивления может привести у плода к такому сердечно-сосудистому нарушению, как диастолическая дисфункция сердца, которая является основной причиной застойной сердечной недостаточности [3, 19].

С другой стороны, функциональный резерв миокарда недоношенного ребенка ограничен в связи с незрелостью структуры, что в совокупности с функционированием открытого артериального протока (ОАП) приводит к быстрому развитию гемодинамических нарушений. В свою очередь, развитие плода в условиях гипоксемии и рождение в асфиксии усугубляет сердечную дисфункцию у недоношенного новорожденного [1, 22].

Классические проявления сердечной недостаточности у недоношенного новорожденного в первые часы и дни после рождения могут отсутствовать. В связи с этим происходит недооценка или неправильная интерпретация изменений в состоянии новорожденного. Это приводит к задержке начала кардиотропной терапии (антиоксиданты, кардиотоники) и утяжелению состояния ребенка.

В обзоре представлены маркеры сердечной дисфункции, например, сердечной недостаточности, относительно которых ведутся попытки использования для диагностики скрытой сердечной недостаточности у новорожденных детей.

Одним из известных и широко используемых в клинической практике кардиальных биомаркёров является тропонин Т. Тропонины – это белки, составляющие комплекс тропонин-тропомиозин в кардиомиоцитах. Комплекс содержит тропонины С, Т и I, среди которых тропонин Т имеет наибольшую устойчивость и потому чаще других используется в лабораторной диагностике. В норме тропонины не обнаруживаются вне кардиомиоцитов, поэтому наличие их в крови является достоверным маркером повреждения структуры сердечной мышцы [17].

При рождении тропонины определяются в крови ребенка, и их уровень растет вплоть до третьего-четвертого дня жизни. Это связано с минимальным распадом кардиомиоцитов при remodelировании сердца в ходе адаптации к внеутробной жизни. После третьего-четвертого дня уровни тропомиозина крови постепенно снижаются, и в дальнейшем их уровень у новорожденного без сердечной патологии равен нулю. При прочих равных условиях на уровень тропомиозина Т в крови новорожденного не влияют пол и способ родоразрешения, но влияет гестационный возраст [28].

Наиболее часто в диагностике повреждения миокарда у новорожденных, в том числе и недоношенных, используется исследование уровня тропомиозина Т [12]. Уровень тропомиозина I исследуется реже, но является независимым фактором прогнозирования смертности [18]. Некоторые исследования показывают отсутствие диагностической ценности тропомиозина I у детей с кардиальной патологией. Например, K. König с соавторами указывает, что наличие легочной гипертензии у недоношенных новорожденных приводит к повышению в крови уровня натрийуретического пептида, но не тропомиозина I [7]. В целом использование тропомиозина I как диагностического маркера остается спорным, поэтому в дальнейшем будут описаны результаты исследований с использованием только тропомиозина Т.

Сохранение высокого уровня тропонина Т у новорожденных отражает продолжающееся повреждение кардиомиоцитов, которое уже не является следствием адаптационных процессов. Одной из наиболее частых причин такого повреждения является наличие гемодинамически значимого открытого артериального протока (ГЗОАП), функционирование которого приводит к гипертрофии левого желудочка и развитию сердечной недостаточности. В исследовании М.Н. Mohamed с соавторами установлено, что у недоношенных новорожденных с ГЗОАП и снижением среднего конечного систолического диаметра левого желудочка уровень тропонина Т в первые два дня жизни был существенно выше, чем в контрольной группе недоношенных детей без ГЗОАП: медианы уровня тропонина Т составили 0,31 нг/дл и 0,03 нг/дл соответственно [14]. И так как увеличение диаметра ГЗОАП провоцирует рост нагрузки на миокард, уровни сердечных тропонинов положительно коррелируют с диаметром протока [16].

Кроме того, повышение уровня тропонина Т в крови отмечается при респираторном дистресс-синдроме новорожденных (РДСН). В исследовании S.S. Fahmeу и соавторов показано, что у новорожденных с РДСН уровень тропонина Т в крови был существенно выше, чем в контрольной группе детей без признаков респираторного дистресса. Повышение уровня тропонина Т ассоциировалось с необходимостью инотропной поддержки, но не отражало вероятность наступления летального исхода [13].

Диагностическая ценность тропонина Т наиболее высока в отношении повреждения сердца при ГЗОАП и РДСН, но ограничена при других патологиях. Так, в отношении ранней диагностики легочной гипертензии у недоношенных новорожденных роль сердечных тропонинов не установлена, требуются дальнейшие исследования [30].

Вторым биомаркером по частоте использования в клинической практике явля-

ется натрийуретический пептид. В настоящее время известны следующие типы натрийуретических пептидов: ANP (предсердный натрийуретический пептид, atrial natriuretic peptide) и BNP (натрийуретический пептид В-типа, B-type natriuretic peptide) с вариантом NTproBNP (N-терминальный промозговой натрийуретический пептид, N-terminal pro b-type natriuretic peptide).

ANP представляет собой пептидный гормон кардиомиоцитов и вырабатывается в ответ на повышение кровяного давления в предсердиях. Его роль в качестве кардиального диагностического маркера изучена мало. Актуальным является всего одно исследование А. Moriichi с соавторами, показывающее возможность использования ANP для диагностики сердечной недостаточности вместе с BNP, роль которого в отечественной и зарубежной литературе изучена в значительно большей степени [10].

BNP вырабатывается миоцитами желудочков сердца при повышении давления в них, перерастяжении их стенок и явлениях окислительного стресса. Повышение выработки BNP способствует разгрузке сердца путем увеличения диуреза и натрийуреза, расширения артериальных и венозных сосудов и подавления роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [9].

NTproBNP является неактивным продуктом метаболизма предшественников BNP. Он циркулирует в крови в концентрации, отражающей интенсивность синтеза BNP, но при этом не оказывает физиологического действия на органы-мишени. NTproBNP имеет более длительный срок полужизни и более устойчив при хранении в стандартных условиях, поэтому шире используется в лабораторной диагностике [5].

У новорожденных уровни BNP и NTproBNP сразу после рождения высоки, что связано с повышением нагрузки на сердце и прекращением клиренса пептидных гормонов через плаценту. Эффекты BNP у новорожденных опосре-

дуют и облегчают переход сердечно-сосудистой системы к внеутробным условиям функционирования [6]. На динамику уровня BNP не влияет гестационный возраст, но влияет способ родоразрешения [9]. К третьему-четвертому дню жизни у здорового ребенка уровни натрийуретических пептидов достигают плато и начинают постепенно снижаться, достигая к году жизни показателей, характерных для здоровых взрослых детей [11].

У новорожденных повышение уровней BNP и NTproBNP, как и в случае с тропонинами, отмечается при наличии врожденных пороков сердца с повышением объемной нагрузки на желудочки и дальнейшим развитием сердечной недостаточности. И чем больше объем лево-правого шунтирования, тем выше уровни натрийуретических пептидов. Исследования уровней этих маркеров у недоношенных новорожденных с ГЗОАП проводились многократно со схожими результатами. Так, исследование El-Khuffash с соавторами показывает, что при спонтанном закрытии ОАП в первые 48 часов жизни уровень NTproBNP становится существенно ниже, а при персистенции протока – продолжает расти. Медианы уровней этого маркера в контрольной и исследуемой группе составили 740 пмоль/л и 6059 пмоль/л соответственно [29].

На сегодняшний день возможность исследования уровня NTproBNP у недоношенных новорожденных с артериальным протоком, не закрывшимся в течение первых дней жизни, предусматривают и протоколы Cochrane [8]. Сравнение диагностических возможностей NTproBNP и тропонинов у недоношенных новорожденных с сердечной дисфункцией показало, что исследование уровней натрийуретических пептидов имеет большую статистическую значимость, однако данные по обоим маркерам находятся в пределах достоверных значений [17].

NTproBNP лишен ограничений тропонинов, так как этот маркер можно использовать для диагностики более широкого

ряда причин сердечной дисфункции у новорожденных. Работа W.H. Ribeiro с соавторами показывает повышение уровня NTproBNP у недоношенных новорожденных с нарушениями ритма в виде появления ранних желудочковых комплексов на ЭКГ, что сопровождается развитием гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности [21]. NTproBNP у недоношенных новорожденных можно использовать и для диагностики легочной гипертензии: специфичность данного маркера в данном случае составляет 90%, а чувствительность – 100%. При этом наблюдается зависимость уровня NTproBNP и эхокардиографических признаков повышения сопротивления в легочных сосудах [2].

Новейшим маркером сердечной недостаточности и прогноза летальности на сегодняшний момент является протеин sST2 (soluble suppression of tumorigenicity-2, растворимый супрессор туморогенности 2-го типа). sST2 – это растворимая форма белка ST2, который относится к семейству интерлейкинов и существует также в форме мембранного рецептора. Лигандом мембранной формы ST2 является интерлейкин-33; их связывание реализует кардиопротективный эффект, снижает интенсивность фиброобразования и апоптоза, предотвращает гипертрофию кардиомиоцитов и усиливает функцию сердечной мышцы в ответ на стресс [27]. Прекращение кардиопротективного эффекта, связанного интерлейкина-33 и снижение функциональных возможностей миокарда может наблюдаться при повышении в крови концентрации растворимой формы белка ST2. Причины возможного повышения синтеза sST2 не установлены, но известно, что этот белок связывает интерлейкин-33 в крови и ингибирует его функцию. Описанные взаимодействия привлекли внимание исследователей и сделали sST2 кандидатом в маркеры сердечной дисфункции.

Большая часть исследований sST2 как диагностического маркера сердечной недостаточности проведена на взрослой ко-

горте исследуемых. Так, с 2013 года за рубежом определение этого белка показано всем пациентам с выраженной сердечной недостаточностью и острым инфарктом миокарда [15]. Для взрослых пациентов этот маркер уже показал свою эффективность, но опыт его использования в педиатрической практике ограничен, а на недоношенных новорожденных данные могут быть лишь экстраполированы [25]. У детей старшего возраста уровень sST2 повышается при дилатационной кардиомиопатии, что по данным Н. You с соавторами связано с более тяжелым прогнозом [4]. Те же наблюдения показаны в отношении нарушения работы сердца при его врожденных пороках, где маркер используется не только с диагностической, но и с прогностической целью [23, 26]. У новорожденных уровень sST2 не зависит от пола, гестационного возраста и массы тела [24]. В этой возрастной группе отдельные наблюдения демонстрируют повышение уровня sST2 при наличии врожденных пороков сердца, при легочной гипертензии и после проведения корригирующих операций на сердце [20]. На данный момент лучшим в диагностике скрытой сердечной недостаточно

сти у недоношенных новорожденных становится исследование сочетания тропонина Т и NTpBNP. Для выбора одного наиболее эффективного маркера требуются дальнейшие исследования в более широких выборках недоношенных новорожденных с различными типами миокардиальной патологии. Несомненно, такие исследования станут доступны в ближайшее время ввиду активного развития неонатальной кардиологии.

Увеличение числа преждевременных родов и рождение недоношенных новорожденных ставит перед медицинским сообществом важнейшую задачу по сохранению здоровья и жизни данной категории детей. Эта задача не осуществима без адекватной оценки и своевременной поддержки не только респираторной, но и кардиальной функции. На наш взгляд, с учетом механизма развития кардиальной дисфункции у недоношенных детей, в план обследования данной категории новорожденных должны быть включены биомаркеры сердечной недостаточности (NBproBNP и ST2) и повреждения кардиомиоцитов (тропонин I), что позволит улучшить диагностику и начать своевременное лечение по коррекции сердечной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прахов А.В. Систематизация неонатальных функциональных кардиопатий. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2010; 1.
2. Avitabile C.M. et al. Accuracy of brain natriuretic peptide for diagnosing pulmonary hypertension in severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2019; 2: 147-153.
3. Philip T.L. et al. Application of neonatologist performed echocardiography in the assessment and management of neonatal heart failure unrelated to congenital heart disease. *Pediatr. Res.* 2018; 1: 78-88.
4. You H. et al. Association of soluble ST2 serum levels with outcomes in pediatric dilated cardiomyopathy. *Can. J. Cardiol.* 2019; 6: 727-735.
5. Cao Z., Jia Y., Zhu B. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 8: 1820.
6. Mannarino S. et al. BNP concentrations and cardiovascular adaptation in preterm and fullterm newborn infants. *Early Hum. Dev.* 2010; 5: 295-298.
7. Konig K. et al. BNP, troponin I and YKL-40 as screening markers in extremely preterm infants at risk for pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2016; 6: 1076-1081.
8. Gokulakrishnan G. et al. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide for the diagnosis of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates (protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 10.
9. Cantinotti M. B-type cardiac natriuretic peptides in the neonatal and pediatric intensive care units. *J. Pediatr. Intensive Care* 2016; 4: 189-197.
10. Moriichi A. et al. B-type natriuretic peptide levels at birth predict cardiac dysfunction in neonates. *Pediatr. Int.* 2012; 1: 89-93.

11. Tauber K.A., Doyle R., Granina E., Munshi U. B-type natriuretic peptide levels normalise in preterm infants without a patent ductus arteriosus by the fifth postnatal day. *Acta Paediatr.* 2016; 8: 352-355.
12. Karlen J. et al. Cardiac troponin T in healthy full-term infants. *Pediatr. Cardiol.* 2019; 8: 1645-1654.
13. Fahmey S.S., Fathy H., Gabal K.A., Khairy H. Cardiac troponin T in neonates with respiratory distress. *Egypt Pediatr. Assoc. Gaz.* 2018; 4: 100-102.
14. Mohamed M.H. et al. Cardiac troponin T in very low birthweight preterm infants with patent ductus arteriosus. *Int. J. Med.* 2020; 1.
15. Huang D.-H., Sun H., Shi J.-P. Diagnostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 for heart failure. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2016; 5: 570-577.
16. Asrani P. et al. High-sensitivity troponin T in preterm infants with a hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *J. Perinatol.* 2018; 11: 1483-1489.
17. Solaro C.R., Solaro R.J. Implications of the complex biology and micro-environment of cardiac sarcomeres in the use of high affinity troponin antibodies as serum biomarkers for cardiac disorders. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2020; 143: 145-158.
18. Simovic A.M., Stojkovic A.K., Dejan J.M., Savic D. Is it possible to predict mortality in preterm neonates, based on a single troponin I value at 24 h? *Indian J. Pediatr.* 2016; 5: 466-467.
19. Waal K., Costley N., Phad N., Crendal E. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure in preterm infants. *Pediatr Cardiol.* 2019; 8: 1709-1715.
20. Parker D.M. et al. Novel biomarkers improve prediction of 365-day readmission after pediatric congenital heart surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2020; 1: 164-170.
21. Ribeiro W.N. et al. Premature atrial and ventricular complexes in outpatients referred from a primary care facility. *PLoS One* 2018; 9: e. 0204246.
22. Burchert H., Lewandowski A.J. Preterm birth is a novel independent risk factor for altered cardiac remodeling and early heart failure: is it time for a new cardiomyopathy? *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2019; 2: 8.
23. Raheem M.M.A., Sedik W.F. Prognostic value of soluble ST2 (sST2) serum level in congenital heart disease children with heart failure. *Int. J. Ped.* 2019; 5: 9471-9480.
24. Meeusen J.W. et al. Soluble ST2 and galectin-3 in pediatric patients without heart failure. *Clin Biochem.* 2015; 18: 1337-1340.
25. Mueller T., Dieplinger B. Soluble ST2 and galectin-3: what we know and don't know analytically. *EJIFCC* 2016; 3: 224-237.
26. Elzayat R.S. et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 as an indicator of severity of heart failure in children with congenital acyanotic heart diseases. *Menoufia Med. J.* 2019; 4: 1506-1511.
27. Greenway S.C. The continuation of trickle-down medicine: soluble suppression of tumorigenicity-2 (sST2) in pediatric heart failure. *Can. J. Cardiol.* 2019; 6: 692-693.
28. Tarkowska A., Furmaga-Jablonska W. The evaluation of cardiac troponin T in newborns. *Bio-med. Hub.* 2017; 3: 1-7.
29. EL-Khuffash A., Molloy E. The use of N-terminal-Pro-BNP in preterm infants. *Int. J. Pediatr.* 2009.
30. Vijlbrief D.C. Use of cardiac biomarkers in neonatology. *Pediatr. Res.* 2012; 4: 337-343.