

Гончарь М.А., Иванова Е.В.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Gonchar M., Ivanova Ye.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

## Диагностическая значимость сердечных биомаркеров у новорожденных с неонатальными аритмиями на фоне асфиксии при рождении

Diagnostic Significance of Heart Biomarkers in Newborns with Neonatal Arrhythmias on the Background of Birth Asphyxia

### Резюме

**Введение.** Асфиксия при рождении приводит к кратко- и долгосрочным последствиям, выраженность которых зависит от продолжительности и тяжести метаболических расстройств и, как следствие, степени гипоксического поражения. Развитие нарушений сердечного ритма рассматривается как первичный фактор выявления неблагоприятных событий после перенесенной асфиксии. Ранняя диагностика и своевременная коррекция выявленных патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы в постнатальном периоде могут стать весомыми факторами в снижении частоты и тяжести кардиоваскулярной патологии у детей в дальнейшем.

**Цель.** Совершенствование диагностики неонатальных аритмий у новорожденных после перенесенной асфиксии на основании изучения уровней биомаркеров повреждения миокарда и их корреляции с параметрами суточной регистрации ЭКГ и доплер-эхокардиографии.

**Материалы и методы.** Было обследовано 94 новорожденных в ранний неонатальный период. Проводился анализ данных анамнеза, забор пуповинной крови с определением уровней тропонина I, копептина и ишемией модифицированного альбумина, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), доплер-эхокардиографическое исследование.

**Результаты и обсуждение.** По результатам ХМЭКГ новорожденные были разделены на 2 основные группы: в 1-ю группу (n=58) вошли дети с аритмиями, во 2-ю группу (n=36) – без аритмий. В зависимости от наличия асфиксии при рождении новорожденные основных групп были разделены на подгруппы: в 1а подгруппу (n=42) вошли дети с аритмиями и асфиксией, в 1в подгруппу (n=16) – новорожденные с аритмиями и без асфиксии, в 2а подгруппу (n=8) – без аритмий и с асфиксией, в 2в подгруппу (n=28) – без аритмий и асфиксии.

Осложнения акушерско-гинекологического анамнеза и экстрагенитальную патологию имели большинство матерей новорожденных 1-й группы, что стало факторами риска развития неонатальных аритмий (RR=1,582, 95% CI (1,100; 2,274),  $\chi^2=9,641$ ;  $p<0,002$  и  $\chi^2=5,190$ ,  $p<0,02$  соответственно).

Были получены взаимосвязи между уровнями биохимических маркеров пуповинной крови и параметрами ХМЭКГ и доплер-эхокардиографии у новорожденных с аритмиями на фоне асфиксии при рождении.



**Заключение.** По результатам анализа лабораторно-инструментальных сопоставлений уровней сердечных биомаркеров у новорожденных при рождении установлено, что определение данных кардиальных маркеров дает возможность спрогнозировать развитие нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у новорожденных, перенесших асфиксию при рождении.

**Ключевые слова:** неонатальные аритмии, последствия асфиксии, копедин, ишемией модифицированный альбумин, тропонин I, холтер ЭКГ у новорожденных.

---

### Abstract

---

**Introduction.** Birth asphyxia results in short- and long-term effects, the severity of which depends on the duration and severity of metabolic disorders and, as a consequence, the degree of hypoxic damage. The development of cardiac arrhythmias is considered as the primary factor in the detection of adverse events after asphyxia. Early diagnostics and timely correction of the identified pathological changes in the cardiovascular system in the postnatal period can be a significant factor in reducing the incidence and severity of cardiovascular disorders in children in future.

**Purpose.** To improve the diagnostics of neonatal arrhythmias in new-borns after birth asphyxia on the base of studying the levels of biomarkers of myocardial damage and their correlations with the data of daily ECG and Doppler echocardiography.

**Materials and methods.** The study involved 94 new-borns examined in the early neonatal period. Anamnesis data analysis, cord blood samples with determination of the levels of troponin I, copeptin, ischemia-modified albumin, daily ECG and Doppler echocardiography monitoring were conducted in all new-borns.

**Results and discussion.** Depending on the Holter ECG results, new-borns were divided into two groups: group 1 (n=58) – new-borns with arrhythmia, group 2 (n=36) – without arrhythmia. Depending on the presence of asphyxia at birth, the groups 1 and 2 were divided into subgroups: group 1a – new-borns with arrhythmia and asphyxia (n=42), group 1b – new-borns with arrhythmia and without asphyxia (n=16), group 2a – new-borns without arrhythmia and with asphyxia (n=8), group 2b – new-borns without arrhythmia and asphyxia (n=28).

The study of maternal anamnesis showed that the majority of mothers in the first group had obstetric complications and extragenital disorders, which became a significant risk factor for the arrhythmia development (RR=1.582, 95% CI (1.100; 2.274),  $\chi^2=9.641$ ;  $p<0.002$  and  $\chi^2=5.190$ ;  $p<0.02$ ). Interrelations were obtained between the levels of biochemical markers of the cord blood and data of daily ECG and Doppler echocardiography in new-borns with heart rhythm disorders after birth asphyxia.

**Conclusion.** The analysis of laboratory and instrumental comparisons of the levels of cardiac biomarkers in new-borns at birth showed that determination of these cardiac markers lets to predict the development of cardiovascular disorders in new-borns, who suffered asphyxia at birth.

**Keywords:** neonatal arrhythmias, consequences of asphyxia, copeptin, ischemia-modified albumin, troponin I, Holter ECG in new-borns.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Асфиксия при рождении, по определению ВОЗ, является состоянием, при котором организм не способен инициировать и поддерживать дыхание при рождении, что приводит примерно к 25% всех смертей новорожденных. Среди них примерно три четверти возникают в течение первой недели жизни, из которых более половины – в течение первых

24 часов после рождения. Таким образом, несмотря на развитие перинатальной помощи, асфиксия и ее последствия остаются весомой причиной неонатальных потерь [1].

После перенесенной асфиксии новорожденные имеют кратко- и долгосрочные последствия, выраженность которых зависит от продолжительности и тяжести метаболических расстройств и, как следствие, степени гипоксического поражения. Развитие нарушений сердечного ритма после перенесенной асфиксии рассматривается как первичный фактор выявления неблагоприятных событий у детей с гипоксическим ишемическим поражением головного мозга, в том числе после проведенной процедуры лечебной гипотермии [2].

Ацидоз, гиперкатехоламинемия, гипогликемия, ухудшение реологических свойств крови являются определяющими в патогенезе гипоксического поражения миоцитов проводящей системы сердца. Вследствие этих процессов в клетках синусового узла и других отделах проводящей системы развиваются явления апоптоза и дистрофии, критические изменения электрической активности кардиомиоцитов, что, в свою очередь, является причиной развития различных видов аритмий [3].

К причинам появления неонатальных аритмий также относят нарушения техники катетеризации центральных вен [4, 5], врожденные пороки сердца, генетические мутации с развитием каналопатий [6].

Последние годы акцент в неонатологии смещен в сторону раннего малоинвазивного диагностического подхода, а также определения новых терапевтических целей для улучшения индивидуальных результатов. Ранняя диагностика и своевременная коррекция выявленных патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы в постнатальном периоде могут стать весомыми факторами в снижении частоты и тяжести кардиоваскулярной патологии у детей в дальнейшем.

Сердечный тропонин I, копептин и ишемией модифицированный альбумин являются биомаркерами поражения миокарда и широко применяются в клинической практике у взрослых пациентов [7].

Определение различных фракций тропонинов как маркеров кардиального повреждения нашло свое применение в диагностике и прогнозировании развития и течения острого коронарного синдрома [8–10] и хронических заболеваний сердца у взрослых [11, 12]. В единичных работах сообщается о том, что определение тропонина I используют в качестве возможного предиктора летального исхода у детей, находящихся в отделении интенсивной терапии [13], и у новорожденных с тяжелой асфиксией [14], в оценке динамики миокардиальной дисфункции у новорожденных с тяжелой асфиксией после лечебной гипотермии [15], как предиктор развития гипертрофической кардиомиопатии и/или дисфункции левого желудочка у новорожденных с диабетической фетопатией и респираторным дистрессом [16].

Известно, что изоформы тропонина высвобождаются из кардиомиоцитов примерно через 4 часа после возникновения повреждения миокарда и достигают пиковых значений лишь через 12 часов. Такая необходимость 12-часового ожидания диагностически значимого повышения уровня тропонина является естественным ограничением его диагностической ценности в ранней неонатальной практике – сразу после рождения ребенка. В связи с этим важным для клинической практики



является выбор кардиомаркеров, которые надежно выявляют ишемические влияния в ранние сроки, еще до повышения уровня сердечного тропонина.

Копептин – это 39-аминокислотный гликопептид, C-терминальный фрагмент предшественника аргинин-вазопрессина (АВ). Копептин непосредственно отражает концентрацию АВ и может быть использован в качестве суррогатного биомаркера его секреции, поскольку остается стабильным в течение несколько дней [13, 17].

Во многих исследованиях копептин визуализирует уровни АВ в ответ на изменения осмоляльности плазмы в результате стресса и различных патологических состояний. Современные исследования показывают, что с помощью копептина как маркера эндогенного стресса в сочетании с отрицательным результатом на тропонин можно исключить острое поражение миокарда в раннем периоде, так как копептин начинает продуцироваться через 5–20 минут, а тропонин – не ранее чем через 6 часов после развития острого повреждения миокарда [18, 19]. При этом тропонин является биомаркером кардионекроза, а копептин – эндогенного стресса. Использование обоих показателей необходимо для быстрого и точного исключения развития острого повреждения миокарда при возникновении симптомов, без повторения диагностических маркеров через 4–6 часов [20]. Существуют данные об использовании копептина как маркера неонатального дистресса и асфиксии при рождении [21], как маркера состояния сердечно-сосудистой системы матери и новорожденного во время родов [22]. Изучается связь копептина с постнатальной адаптацией ребенка относительно терморегуляции, адаптации сосудов, обмена глюкозы, функции легких, макросомии плода [23–25]. Данных по использованию копептина в качестве диагностики острого повреждения миокарда и нарушений сердечного ритма у новорожденных в доступной литературе мы не обнаружили.

К числу наиболее активно исследуемых маркеров ишемии в последние десятилетия относится ишемией модифицированный альбумин (ИМА). ИМА – это форма человеческого сывороточного альбумина (ЧСА), в которой N-концевые аминокислоты не могут связываться с переходными металлами, поскольку этот белок подвергается модификации в очагах ишемии, в том числе при ишемии миокарда.

Измерение концентрации ИМА позволяет выявлять ишемию в ранние сроки – в отсутствие изменений на ЭКГ и до повышения уровней маркеров повреждения миокарда. Согласно литературным данным, уровень ИМА повышается уже через 6–10 минут с момента развития ишемии, а возвращение к исходному уровню происходит за 6–24 часа, причем еще до повышения концентрации сердечного тропонина, КФК-MB или миоглобина в крови. Изучается роль ИМА в прогнозировании острого коронарного синдрома [26], развитии оксидативного стресса при различных заболеваниях [27, 28, 30, 31], диагностике и прогнозировании лечения неонатального сепсиса [36], как маркера перенесенной гипоксии у доношенных и преждевременно рожденных новорожденных [37]; связь ИМА с воспалительными заболеваниями кишечника у взрослых [32]; взаимосвязь ИМА с гемодинамически значимым артериальным протоком и развитием респираторного дистресс-синдрома у

недоношенных новорожденных [33], переходящим тахипноэ новорожденных [34], некротизирующим энтероколитом [35].

Таким образом, интерес к вышеупомянутым биомаркерам в неонатальной практике обоснованно растет [38]. Однако до настоящего времени не проводился поиск и анализ возможных связей между их уровнями у новорожденных после перенесенной гипоксии/асфиксии и развитием неонатальных нарушений сердечного ритма и проводимости.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Совершенствование диагностики неонатальных аритмий у новорожденных после перенесенной гипоксии/асфиксии на основании изучения уровней биомаркеров повреждения миокарда и их корреляции с параметрами суточной регистрации ЭКГ и доплер-эхокардиографии.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение 2017 г. на базе регионального перинатального центра г. Харькова было проведено проспективное исследование, в которое включены 94 новорожденных. Критерием исключения было наличие врожденных пороков развития и/или органической патологии сердечно-сосудистой системы. В ходе исследования проводился анализ данных анамнеза, забор пуповинной крови с определением уровней тропонина I, копептина и ИМА, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), доплер-эхокардиографическое исследование (ДПЭхоКГ). Количественное определение содержания биохимических анализов проводили иммуноферментными методами, основанными на сэндвич-технологии, в основу которой положен принцип двойного связывания биотин-меченных антител с исследуемым анализом. Для проведения иммуноферментного определения анализов использовались коммерческие тест-системы (Troponin I «Biomerica» (США), ИМА «Elisa» (США), Coreptin «Phoenix Pharmaceutical» (США)) и иммуноферментный анализатор «Labline-90» (Австрия). Запись и анализ ХМЭКГ выполнены с помощью аппаратно-программного комплекса электрокардиографического «ECGpro» (холтеровский монитор «EP810»), IMESC. Интерпретация полученных данных проведена с помощью программного обеспечения ECGproHolter v.7.44.7-S12. ДПЭхоКГ проведено с помощью ультразвукового аппарата «My Lab 25 Gold» фирмы «Esaote» (Италия) в режиме «серой шкалы», цветной и спектральной доплерографии фазированным датчиком с диапазоном частот 3–8 МГц.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10 (разработчик – StatSoft.Inc). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались с помощью значений медианы (Me), минимальных и максимальных значений, интерквартильного размаха (25%Q/75%Q). Для сравнения независимых совокупностей использовался U-критерий Манна – Уитни. С целью изучения связи между явлениями проводился расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена и возможности ROC-анализа с расчетом AUC, точек отсечения с чувствительностью и специфичностью, отношения правдоподобия (LR) и прогностичности результата (PV). Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. При ожидаемом явлении хотя бы в одной

ячейке менее 10 рассчитывался критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, позволяющей уменьшить вероятность ошибки первого типа. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель относительного риска (ОР). С целью проецирования полученных значений ОР на генеральную совокупность рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам ХМЭКГ новорожденные были разделены на 2 основные группы: в 1-ю группу (n=58) вошли дети с нарушениями сердечного ритма и проводимости, во 2-ю группу (n=36) – без нарушений сердечного ритма и проводимости. В зависимости от наличия асфиксии при рождении новорожденные основных групп были разделены на подгруппы: в 1а подгруппу (n=42) вошли дети с нарушениями сердечного ритма и проводимости и асфиксией при рождении, в 1в подгруппу (n=16) – новорожденные с нарушениями сердечного ритма и проводимости и без асфиксии при рождении, в 2а подгруппу (n=8) – без нарушений сердечного ритма и проводимости и с асфиксией при рождении, в 2в подгруппу (n=28) – без нарушений сердечного ритма и проводимости и без асфиксии при рождении.

При анализе данных анамнеза матерей обследованных новорожденных установлено, что риск развития неонатальных аритмий в 4 раза выше у беременных с наличием осложненного акушерско-гинекологического анамнеза (93,1% матерей новорожденных 1-й группы и 50% матерей новорожденных 2-й группы), чем у женщин без патологии (RR=4,125, 95% CI (1,683; 10,110),  $\chi^2=20,680$ ,  $p<0,05$ ). Экстрагенитальную патологию имели 50% матерей детей 1-й группы и 11% матерей детей 2-й группы.

При оценке состояния новорожденных при рождении по шкале Апгар как на 1-й минуте, так и на 5-й минуте (рис. 1, 2) показатели в

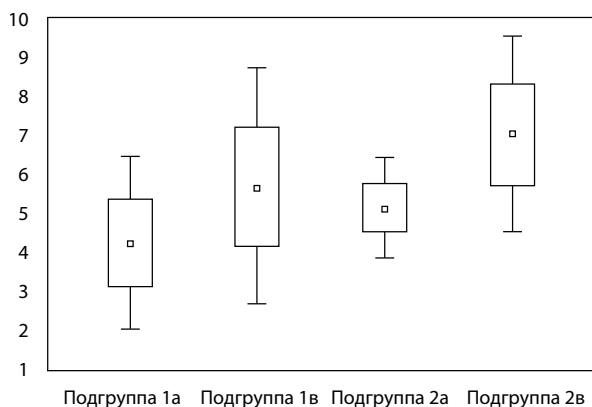


Рис. 1. Показатели шкалы Апгар на 1-й минуте

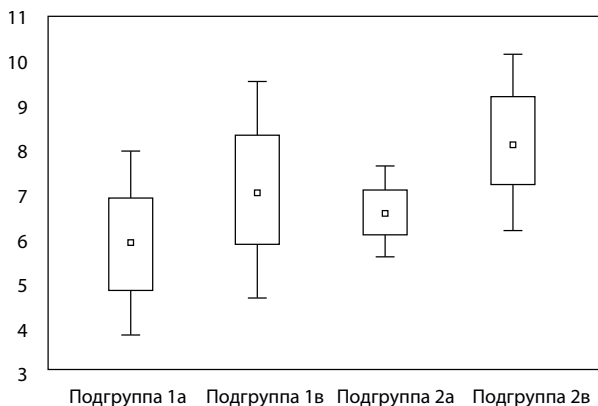


Рис. 2. Показатели шкалы Апгар на 5-й минуте

группе новорожденных с нарушениями ритма были ниже, чем в группе без аритмий (на 1-й минуте – 5 (1; 8) баллов и 6 (4; 8) баллов соответственно,  $p < 0,001$ ; на 5-й минуте – 6 (2; 9) баллов и 7 (6; 9) баллов соответственно,  $p < 0,001$ ). Причем и на 1-й, и на 5-й минутах самые низкие показатели зарегистрированы в подгруппе с нарушениями сердечного ритма и проводимости и асфиксией, а самые высокие – в подгруппе новорожденных без асфиксии и аритмий (на 1-й минуте:  $p_{1a,2a}=0,035987$ ,  $p_{1a,1в}=0,000369$ ,  $p_{1a,2в}<0,000001$ ,  $p_{2a,2в}=0,000705$ ,  $p_{1в,2в}=0,060501$ ; на 5-й минуте:  $p_{1a,2a}=0,038683$ ,  $p_{1a,1в}=0,000316$ ,  $p_{1a,2в}<0,000001$ ,  $p_{2a,2в}=0,000586$ ,  $p_{1в,2в}=0,009678$ ).

При анализе показателей рН пуповинной крови установлено наличие более низких значений у новорожденных 1-й группы в сравнении с детьми 2-й группы (7,31 (6,88; 7,5) и 7,35 (7,0; 7,65) соответственно;  $p=0,031127$ ), с минимальными значениями в подгруппе 1а ( $p_{1a,1в}=0,000326$ ).

При анализе уровней биохимических маркеров в пуповинной крови обследованных новорожденных получены следующие результаты (см. таблицу).

Значения тропонина I были высокими в группе новорожденных с нарушениями ритма и проводимости (1-я группа), с максимальными значениями в 1а подгруппе – у детей с асфиксией, особенно в сравнении с подгруппой 2а – детей с асфиксией и без нарушений ритма ( $p_{1a,2a}=0,000815$ ).

Самые высокие показатели копептина диагностированы в обеих подгруппах основной 1-й группы и в подгруппе 2а, особенно в сравнении с подгруппой 2в – новорожденными без асфиксии и нарушений ритма, где, в свою очередь, выявлены минимальные значения копептина ( $p_{1a,2в}=0,010127$ ).

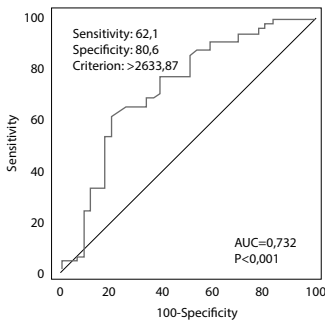
При анализе полученных уровней ИМА в пуповинной крови новорожденных обследованных групп установлено, что показатели именно

**Таблица**  
**Уровни тропонина I, копетина, ИМА в исследуемых группах**

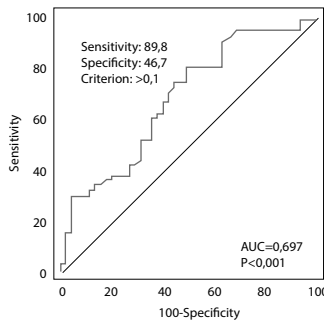
Группы	Тропонин I, нг/мл	Копетин, нг/мл	ИМА, нг/мл
Группа 1 (n=58)	1,1 (0,38; 4,75) [0,67; 1,36] p1,2=0,531235	0,23 (0,04; 1,32) [0,12;0,56] p1,2=0,53741	3117,8 (908,3; 10392,61) [2195,7; 4610,5] <b>p1,2=0,000016</b>
Группа 2 (n=36)	0,87 (0,35; 8,96) [0,60; 1,38]	0,16 (0,03; 1,92) [0,06; 0,33]	1691,6 (665,68; 8045,9) [1087,1; 2394,9]
Группа 1а (n=42)	1,15 (0,38; 4,75) [0,7; 1,36] p1а,2в=0,1363	0,23 (0,037; 1,31) [0,12; 0,63] <b>p1а,2в=0,010127</b>	3187,6 (1062,8; 10392,6) [2195,7; 4732,9] <b>p1а,2в=0,000003</b>
Группа 1в (n=16)	0,75 (0,4; 2,0) [0,53; 1,38] p1а,1в=0,142 <b>p1в,2а=0,005332</b>	0,25 (0,04; 0,62) [0,1; 0,32] p1а,1в=0,2641 p1в,2а=0,6460	2832,8 (908,3; 5720,8) [2040,3; 3434,0] p1а,1в=0,216756 p1в,2а=0,318427
Группа 2а (n=8)	0,25 (0,06; 1,92) [0,18; 0,4] <b>p1а,2а=0,000815</b>	0,25 (0,06; 1,92) [0,18; 0,4] p1а,2а=0,701	2499,2 (1610,2; 5910,6) [1998,0; 4177,6] p1а,2а=0,412019
Группа 2в (n=28)	0,87 (0,3; 9,0) [0,6; 1,3] p2а,2в=0,5129 p1в,2в=0,6552	0,13 (0,03; 0,73) [0,05; 0,3] p2а,2в=0,0979 p1в,2в=0,1877	1511,3 (665,7; 8045,9) [1003,0; 2106,7] <b>p2а,2в=0,002055</b> <b>p1в,2в=0,002200</b>

этого биологического маркера поражения миокарда имели наиболее переменные значения в зависимости от наличия нарушений сердечного ритма и проводимости и асфиксии при рождении. Самые высокие уровни ИМА получены у новорожденных с нарушениями сердечного ритма (p1,2=0,000016), с максимальными значениями в подгруппе детей с асфиксией при рождении (p1а,2в=0,000003). Достоверная разница в показателях также зафиксирована между подгруппами новорожденных с/без нарушений ритма на фоне отсутствия асфиксии при рождении (p1в,2в=0,002200).

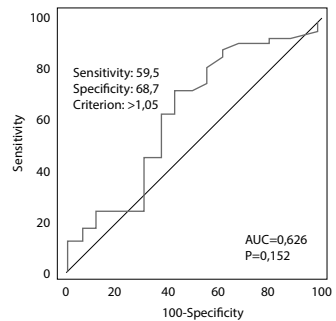
С целью получения объективной оценки диагностической значимости тропонина I, копетина, ИМА проведено сравнение площадей ROC-кривых (рис. 3–5).



**Рис. 3. Характеристическая кривая для уровня ИМА и наличия аритмии**



**Рис. 4. Характеристическая кривая для уровня копетина и наличия аритмии**



**Рис. 5. Характеристическая кривая для уровня тропонина I и наличия аритмии**



У ИМА и копептина продемонстрированы большие площади под ROC-кривыми, чем у тропонина I. По построенным кривым проведена оценка критических порогов неблагоприятного прогноза. При значениях ИМА выше 2633,87 нг/мл чувствительность (Se) составила 62,1% (95% CI 48,4–74,5), специфичность (Sp) – 80,6% (95% CI 64,0–81,4), площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,742 (95% CI 0,631–0,818), прогностическая ценность положительного результата (PPV) составила 76,2%, отрицательная прогностическая ценность (NPV) – 68%, положительное отношение правдоподобия (+LR) было 3,19, отрицательное отношение правдоподобия (–LR) – 0,47. Для копептина при значении выше 0,1 нг/мл соответствующие показатели были: Se 89,8% (95% CI 77,8–96,6), Sp 46,67 (95% CI 31,7–62,1), AUC 0,697 (95% CI 0,593–0,787), PPV – 63,2%, NPV – 82,1%, +LR – 1,68, –LR – 0,39. Для тропонина I при значениях выше 1,05 нг/мл: Se 79,31% (95% CI 66,6–88,8), Sp 33,3% (95% CI 18,6–51,0), AUC – 0,539 (95% CI 0,433–0,642), PPV составила 54,3%, а NPV составило 61,7%, +LR – 1,19, –LR – 0,72. Полученные данные свидетельствуют о том, что определение уровней копептина и ИМА может быть полезным инструментом для стратификации риска неонатальных аритмий и быть использовано для ранней диагностики нарушений сердечного ритма и проводимости у новорожденных.

Было проведено лабораторно-инструментальное сопоставление между уровнями определенных в пуповинной крови биохимических маркеров и уровнями pH пуповинной крови, показателями шкалы Апгар на 1-й и 5-й минутах, значениями гамма-глутамилтрансферазы как показателя антиоксидантной системы защиты организма, показателями артериального давления (систолического – САД и диастолического – ДАД), сатурации кислорода в капиллярной крови (Sat O<sub>2</sub>), основными параметрами ХМЭКГ, ДПЭхоКГ в группах новорожденных.

Среди параметров суточного мониторинга ЭКГ использованы: средняя (ср. ЧСС), минимальная (min ЧСС) и максимальная (max ЧСС) ЧСС, циркадный индекс (ЦИ), длина минимального (min син. RR) и максимального синусового RR-интервала (max син. RR), длина коррегированного интервала QT (QTc), параметры variability сердечного ритма (SDNN, SDANN, индекс SDNN, rMSSD, pNN50). Проводился поиск корреляционных связей с параметрами доплер-эхокардиографии: систолический и диастолический диаметры левого желудочка (ДсЛЖ и ДдЛЖ соответственно), диаметры левого (д ЛП) и правого предсердий (д ПП), диастолический диаметр правого желудочка (ДдПЖ), фракция выброса левого желудочка (ФВ), градиент давления на клапане аорты (Δ р кл. Ао) и легочной артерии (Δ р кл. ЛА), среднее давление в легочной артерии (ср. д. в ЛА), диаметр функционирующего овального окна (д ФОО).

Анализ проведенных лабораторно-инструментальных сопоставлений сердечных биомаркеров в группах обследованных новорожденных показал следующее.

В группе детей с неонатальными аритмиями (1-я группа) тропонин I может быть маркером развития брадиаритмий (рис. 6), так как выявлена обратная взаимосвязь с показателями средней ( $r=-0,297656$ ;  $p=0,023254$ ) и минимальной ЧСС ( $r=-0,292305$ ;  $p=0,0259778$ ). Что касается копептина, то этот биомаркер продемонстрировал обратную корреляционную зависимость с показателями шкалы Апгар на 1-й

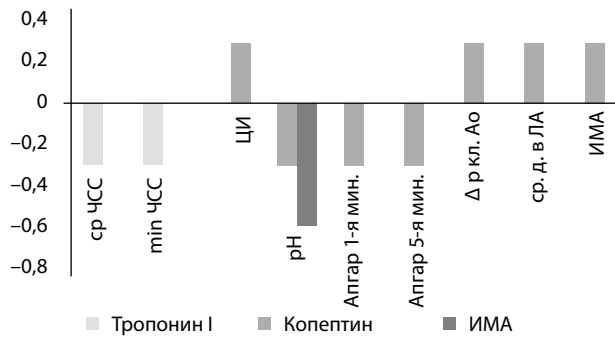


Рис. 6. Корреляционные связи в 1 группе

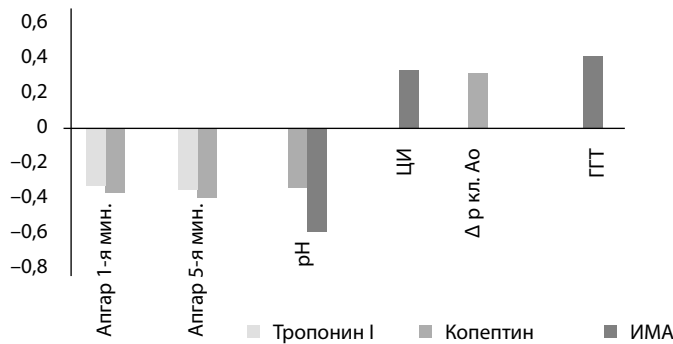


Рис. 7. Корреляционные связи в 1а подгруппе

( $r=-0,291450$ ;  $p=0,026437$ ), 5-й минутах ( $r=-0,302744$ ;  $p=0,020892$ ), значениями рН пуповинной крови ( $r=-0,279443$ ;  $p=0,040717$ ), являясь таким образом маркером тяжести состояния ребенка при рождении. Наличие прямой зависимости копептина с гемодинамическими показателями градиента давления на клапане аорты ( $r=0,263411$ ,  $p=0,047730$ ) и средним давлением в ЛА ( $r=0,263979$ ,  $p=0,047235$ ) позволяет судить о состоянии гемодинамики в левых отделах сердца и выраженности легочной гипертензии. Учитывая наличие прямой зависимости ИМА с показателями циркадного индекса ( $r=0,263078$ ;  $p=0,046019$ ) и обратной связи с показателями рН пуповинной крови ( $r=-0,528163$ ;  $p=0,000040$ ), можно выдвинуть предположение, что повышение уровня этого биохимического маркера у новорожденных на фоне метаболических нарушений может быть предиктором повышения чувствительности сердечного ритма к симпатическим стимуляциям и, как следствие, повышения риска развития нарушений сердечного ритма, поражения парасимпатических нервных волокон. Это предположение подтверждается наличием тех же связей ИМА с теми же (ЦИ и рН) параметрами именно в подгруппе 1а (рис. 6) – у новорожденных с нарушениями сердечного ритма и асфиксией при рождении.

В подгруппе 1а, помимо вышеизложенных связей, установлена обратная зависимость значений шкалы Апгар на 1-й и 5-й минутах с тропонином I ( $r=-0,330690$ ;  $p=0,032434$  и  $r=-0,349858$ ;  $p=0,023134$

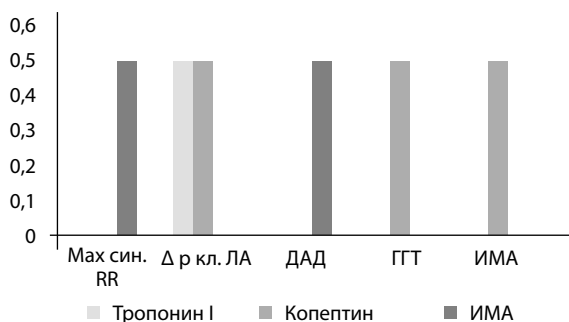


Рис. 8. Корреляционные связи в 1в подгруппе

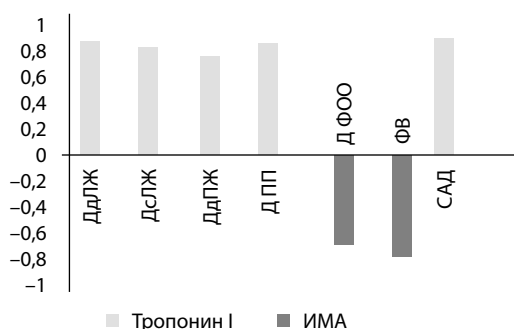


Рис. 9. Корреляционные связи в 2а подгруппе

соответственно) и копептином ( $r=-0,363434$ ;  $p=0,017992$  и  $r=-0,391750$ ;  $p=0,010298$  соответственно), обратная корреляция копептина и рН ( $r=-0,346735$ ;  $p=0,026356$ ). Копептин также подтверждает выявленную в 1-й группе прямую зависимость со значениями градиента давления на клапане аорты и у детей с неонатальными аритмиями на фоне асфиксии, демонстрируя значимость именно для этой категории новорожденных. Прямая корреляция ИМА с уровнями ГГТ ( $r=-0,400798$ ;  $p=0,015416$ ) свидетельствует о прямой связи этого биомаркера с напряженностью антиоксидантной системы защиты организма на фоне метаболических нарушений гипоксического генеза.

В подгруппе новорожденных с неонатальными аритмиями без асфиксии (подгруппа 1в) установлена прямая зависимость тропонина I и копептина (рис. 8) с показателями градиента давления на клапане легочной артерии ( $r=0,506344$ ,  $p=0,045352$  и  $r=0,503438$ ,  $p=0,046810$ ), а также копептина с показателями ГГТ ( $r=0,542857$ ;  $p=0,044864$ ). Полученные связи могут быть использованы для оценки возможных нарушений гемодинамики в правых отделах сердца на фоне напряженности антиоксидантной системы защиты организма. ИМА демонстрирует прямые связи со значениями максимального синусового интервала ( $r=0,502941$ ;  $p=0,047063$ ) и диастолического артериального давления ( $r=0,508542$ ,  $p=0,044272$ ), что свидетельствует в пользу возможности использования данных взаимосвязей в качестве косвенного прогноза



для формирования брадиаритмий и запуска компенсаторных реакций сердечно-сосудистой системы в виде повышения периферического сосудистого сопротивления.

При анализе корреляционных зависимостей в подгруппе новорожденных с асфиксией и без нарушений сердечного ритма и проводимости (подгруппа 2а) установлена прямая сильная связь уровней тропонина I (рис. 9) с линейными параметрами доплер-эхокардиографии, а именно с диастолическим ( $r=0,874267$ ,  $p=0,004512$ ) и систолическим диаметрами левого желудочка ( $r=0,834749$ ,  $p=0,009930$ ), диастолическим диаметром правого желудочка ( $r=0,754505$ ,  $p=0,030513$ ), диаметром правого предсердия ( $r=0,846881$ ,  $p=0,016197$ ), показателями систолического артериального давления ( $r=0,898220$ ,  $p=0,002439$ ). ИМА имел сильную обратную корреляционную зависимость с показателями фракции выброса левого желудочка ( $r=-0,797922$ ;  $p=0,017630$ ). Эти установленные связи в комплексе могут быть использованы как предикторы нарушений центральной гемодинамики на фоне перенесенной гипоксии.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На формирование неонатальных аритмий оказывает влияние наличие экстрагенитальной патологии матери, течение беременности и родов, степень метаболических нарушений в следствие гипоксического воздействия на организм и миокард в частности.

Результаты проведенного исследования демонстрируют определенную взаимосвязь между уровнями биохимических маркеров пуповинной крови и параметрами холтеровского мониторирования ЭКГ и доплер-эхокардиографии у новорожденных с нарушениями сердечного ритма и без них на фоне асфиксии при рождении. Наличие нарушений сердечного ритма усугубляет состояние метаболических процессов, что подтверждается уровнями биомаркеров. Взаимосвязь данных ДПЭхоКГ и ХМЭКГ с показателями тропонина, копептина и ИМА дает возможность прогнозировать развитие нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у новорожденных, перенесших асфиксию при рождении.

Применение тропонина, копептина и ИМА дает возможность комплексной оценки состояния миокарда и спрогнозировать развитие нарушений со стороны функции ССС не только аритмического, но и как возможное следствие гемодинамического характера у новорожденных после перенесенной асфиксии при рождении.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Shikuku D.N., Benson M., Ayebare E. (eds.) (2018) Practice and outcomes of neonatal resuscitation for newborns with birth asphyxia at Kakamega County General Hospital, Kenya: a direct observation study. *BMC Pediatr.*, vol. 18, p. 167. doi:10.1186/s12887-018-1127-6
2. Zhang W., Lu M., Zhang Ch., Zhang R. (eds.) (2017) Therapeutic hypothermia increases the risk of cardiac arrhythmia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: A meta-analysis. *PLoS One*, no 12 (3), e0173006. doi:10.1371/journal.pone.0173006

- Jaeggi E., Öhman A. (2016) Fetal and Neonatal Arrhythmias. *Clin. Perinatol.*, no 43, pp. 99–112. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2015.11.007>
- Amer A., Broadbent R.S., Edmonds L., Wheeler B.J. (2016) *Central Venous Catheter-Related Tachycardia in the Newborn: Case Report and Literature Review*. *Case Rep. Med.*; 6206358. doi:10.1155/2016/6206358.
- Verheij G., Smits-Wintjens V., Rozendaal L., Blom N., Walther F., Lopriore E. (2009) Cardiac arrhythmias associated with umbilical venous catheterisation in neonates. *BMJ Case Rep*. doi:10.1136/bcr.04.2009.1778.
- Tester D.J., Tan Bi-H., Medeiros-Domingo A., Song Ch. (eds.) (2011) Loss-of-Function Mutations in the KCNJ8-Encoded Kir6.1 KATP Channel and Sudden Infant Death Syndrome. *Circ. Cardiovasc. Genet.*, no 4 (5), pp. 510–515. doi:10.1161/CIRCGENETICS.111.960195 KATP
- Neves A.L., Cabral M., Leite-Moreira A., Monterroso J., Ramalho C., Guimaraes H. (eds.) (2016) Myocardial Injury Biomarkers in Newborns with Congenital Heart Disease. *Pediatr. Neonatol.*, no 57 (6), pp. 488–495. doi:10.1016/j.pedneo.2015.11.004.
- Cai F., Li M.X., Pineda-Sanabria S.E., Geloza S., Lindert S. (eds.) (2016) Structures reveal details of small molecule binding to cardiac troponin. *J. Mol. Cell Cardiol.*, no 101, pp. 134–144. doi:10.1016/j.yjmcc.2016.10.016.
- Asha S.E., Cooke A., Walter E., Weaver J. (2015) Three-month outcome of patients with suspected acute coronary syndrome using point-of-care cardiac troponin-T testing compared with laboratory-based cardiac troponin-T testing: a randomised trial. *Emerg. Med. J.*, no 32(8), pp. 601–607. doi:10.1136/emermed-2014-203958.
- Suzuki K., Komukai K., Nakata K., Kang R., Oi Y., Muto E. (eds.) (2018) The Usefulness and Limitations of Point-of-care Cardiac Troponin Measurement in the Emergency Department. *Intern Med.*, no 57 (12), pp. 1673–1680. doi:10.2169/internalmedicine.0098-17.
- Wildi K., Twerenbold R., Mueller C. (2015) How acute changes in cardiac troponin concentrations help to handle the challenges posed by troponin elevations in non-ACS-patients. *Clin. Biochem.*, no 48 (4–5), pp. 218–222. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.09.003.
- Park K.C., Gaze D.C., Collinson P.O., Marber M.S. (2017) Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovasc. Res.*, no 113(14), pp. 1708–1718. doi:10.1093/cvr/cvx183.
- Neves A.L., Cabral M., Leite-Moreira A., Monterroso J., Ramalho C. (eds.) (2018) Myocardial Injury Biomarkers in Newborns with Congenital Heart Disease. *Pediatr. Neonatol.*, no 57(6), pp. 488–495. doi:10.1016/j.pedneo.2015.11.004.
- Wilson C., Sambandamoorthy G., Holloway P., Ramnarayan P., Inwald D.P. (2016) Admission Plasma Troponin I Is Associated With Mortality in Pediatric Intensive Care. *Pediatr. Crit. Care Med.*, no 17(9), pp. 831–836. doi:10.1097/PCC.0000000000000845.
- Zhou W.J., Yu F., Shi J., Yang H., Zou S.J., Jiang Y.M. (2016) Serum Levels of Cardiac Troponin I in Asphyxiated Neonates Predict Mortality. *Clin. Lab.*, no 62(8), pp. 1427–1434. doi:10.7754/Clin.Lab.2016.151130.
- Rakesh K., Vishnu Bhat B., Adhisivam B., Ajith P. (2018) Effect of therapeutic hypothermia on myocardial dysfunction in term neonates with perinatal asphyxia – a randomized controlled trial. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, no 31(18), pp. 2418–2423. doi:10.1080/14767058.2017.1344633.
- Bolignano D., Cabassi A., Fiaccadori E., Ghigo E., Pasquali R., Peracino A. (eds.) (2014) Copeptin (CTproAVP), a new tool for understanding the role of vasopressin in pathophysiology. *Clin. Chem. Lab. Med.*, no 52(10), pp. 1447–1456. doi:10.1515/cclm-2014-0379
- Reinstadler S. J., Klug G., Feistritz H.-J., Metzler B., Mair J. (2015) *Copeptin Testing in Acute Myocardial Infarction: Ready for Routine Use? Dis. Markers*. doi:10.1155/2015/614145
- Cullen L.A., Mills N.L., Mahler S., Body R. (2017) Early Rule-Out and Rule-In Strategies for Myocardial Infarction. *Clinical Chemistry*, vol. 63, no 1, pp. 129–139.
- Raskovalova T., Twerenbold R., Collinson P.O., Keller T., Bouvaist H., Folli C. (eds.) (2014) Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, no 3(1), pp. 18–27.
- Lipinski M.J., Escárcega R.O., D'Ascenzo F., Magalhães M.A., Baker N.C., (eds.) (2014) A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *J. Cardiol.*, no 113(9), pp. 1581–1591. doi:10.1016/j.amjcard.2014.01.436.
- Summanen M., Seikku L., Rahkonen P., Stefanovic V., Teramo K., Andersson S., Kaila K., Rahkonen L. (2017) Comparison of Umbilical Serum Copeptin Relative to Erythropoietin and S100B as Asphyxia Biomarkers at Birth. *Neonatology*, no 112(1), pp. 60–66. doi:10.1159/000456063.

23. Blohm M.E., Arndt F., Sandig J., Diehl W., Zeller T., Mueller G.C. (eds.) (2016) Cardiovascular biomarkers in paired maternal and umbilical cord blood samples at term Early Hum. Dev., no 94, pp. 7–12. doi:10.1016/j.earlhumdev.2016.01.001. and near term delivery.
24. Briana D.D., Boutsikou M., Boutsikou T., Marmarinos A., Gourgiotis D., Malamitsi-Puchner A. (2017) Novel bioactive substances in human colostrum: could they play a role in postnatal adaptation? *Matern. Fetal Neonatal Med.*, no 30(5), pp. 504–507. doi:10.1080/14767058.2016.1177817.
25. Briana D.D., Baka S., Boutsikou M., Boutsikou T., Xagorari M., Gourgiotis D. (2016) Cord blood copeptin concentrations in fetal macrosomia. *Metabolism*, no 65(1), pp. 89–94. doi:10.1016/j.metabol.2015.09.018.
26. Lyamina N.P., Karpova E.S. (2016) Pretendentnye marker effektivnosti i bezopasnosti fizicheskoi kardioreabilitasii bolnyh ishemicheskoy bolezni serdsa [Preferred markers of effectiveness and safety of physical cardiac rehabilitation of patients with coronary heart disease]. *International Journal of Applied and Basic Research*, no 51, pp. 54–60
27. Mehta M.D., Marwah S.A., Ghosh S., Shah H.N., Trivedi A.P., Haridas N. (2015) A synergistic role of ischemia modified albumin and high-sensitivity troponin T in the early diagnosis of acute coronary syndrome. *J. Family Med. Prim. Care*, no 4(4), pp. 570–575. doi:10.4103/2249-4863.174295.
28. Itishri J., Sarthak R.N., Sudeshna B., Bratati S., Subhashree R., Diptimayee J., Santosh S., Subrat K.S. (2017) Evaluation of ischemia-modified albumin, oxidative stress, and antioxidant status in acute ischemic stroke patients. *J. Nat. Sci. Biol. Med.*, no 8(1), pp. 110–113. doi:10.4103/0976-9668.198346
29. Reddy V.S., Bukke S., Mahato K., Kumar V., Reddy N.V., Munikumar M., Vodelu B. (2017) A meta-analysis of the association of serum ischaemia-modified albumin levels with human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Biosci. Rep.*, no 37(1). doi: 10.1042/BSR20160268.
30. Seshadri R.V., Sethi S., Gupta N., Agrawal P., Chander S.R. (2016) Significance of ischemia-modified albumin as a simple measure of oxidative stress and its discriminatory ability in diabetic retinopathy: Literature Review and Meta-Analysis. *Retina*, no 36(6), pp. 1049–1057. doi:10.1097/IAE.0000000000001042.
31. Keshavarzi F., Rastegar M., Vessal M., Rafiei D.G., Khorsand M., Ganjkarimi A.H., Takhshid M.A. (2018) Serum ischemia modified albumin is a possible new marker of oxidative stress in phenylketonuria. *Metab. Brain Dis.*, no 33(3), pp. 675–680. doi:10.1007/s11011-017-0165-3.
32. Guntas G., Sahin A., Duran S., Kahraman R., Duran I., Sonmez C., Calhan T., Sokmen H.M. (2017) Evaluation of Ischemia-Modified Albumin in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clinical laboratory*, no 63(2), pp. 341–347. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160623
33. Kahveci H., Tayman C., Laloğlu F., Kavas N., Ciftel M. (eds.) (2016) Indian Relationship Between Hemodynamically Significant Ductus Arteriosus and Ischemia-Modified Albumin in Premature Infants. *J. Clin. Biochem.*, no 31(2), pp. 231–236. doi:10.1007/s12291-015-0523-z
34. Oztekin O., Kalay S., Tayman C., Namuslu M., Celik H.T. (2015) Levels of ischemia-modified albumin in transient tachypnea of the newborn. *Am. J. Perinatol.*, no 30(2), pp. 193–198. doi:10.1055/s-0034-1381319.
35. Yakut I., Tayman C., Oztekin O., Namuslu M., Karaca F., Kosus A. J. (2014) Ischemia-modified albumin may be a novel marker for the diagnosis and follow-up of necrotizing enterocolitis. *Clin. Lab. Anal.*, no 28(3), pp. 170–177. doi:10.1002/jcla.21661.
36. Yerlikaya F.H., Kurban S., Mehmetoglu I., Annagur A., Altunhan H., Erbay E., Ors R. (2014) Serum ischemia-modified albumin levels at diagnosis and during treatment of late-onset neonatal sepsis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, no 27(17), pp. 1723–1727. doi:10.3109/14767058.2013.876621.
37. Debillon T., Bednarek N., Ego A. (2018) Long term outcome of neonatal hypoxic encephalopathy in the era of neuroprotective treatment with hypothermia: a French population-based cohort. *BMC Pediatr.*, no 18, pp. 255. doi:10.1186/s12887-018-1232-6
38. Neves A.L., Cabral M., Leite-Moreira A., Monterroso J., Ramalho C. (eds.) (2016) Myocardial Injury Biomarkers in Newborns with Congenital Heart Disease. *Pediatr. Neonatol.*, no 57(6), pp. 488–495. doi:10.1016/j.pedneo.2015.11.004.

Поступила/Received: 17.04.2019

Контакты/Contacts: margarytagonchar@gmail.com