

3. Ключников С.О., Барсукова М.В., Дубович Е.Г., Суяндукова А.С. Рациональные подходы к применению жаропонижающих препаратов у детей. *МРЖ*. 2010; (5): 243–247. [Klyuchnikov S.O., Barsukova M.V., Dubovich E.G., Suyundukova A.S. Rational approaches to the use of fever-reducing drugs in children. *Meditinskij referativnyy zhurnal*. 2010; (5): 243–247. (In Russ.)]

4. Рык П.В., Царькова С.А. Проблемы выбора антипиретика в педиатрии. *Consil. med. Педиатрия*. 2010; (2): 72–77. [Ryk P.V., Tsar'kova S.A. The problem of choosing antipyretics in pediatrics. *Consilium medicum. Pедиатрия*. 2010; (2): 72–77. (In Russ.)]

5. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадка без видимого очага инфекции. *Дет. инфекции*. 2008; 6 (2): 56. [Tatochenko V.K., Bakradze M.D. Fever without apparent source of infection. *Detskije infektsii*. 2008; 6 (2): 56. (In Russ.)]

6. Report of the Committee on infectious diseases. 27th ed. Elk Grove Village, Ill. American Academy of Pediatrics, 2006; 530.

7. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б. Современные подходы к терапии лихорадки у детей с инфекционной патологией. *Педиатр. фармакол.* 2008; 5 (5): 142–146. [Timchenko V.N., Pavlova E.B. Modern approaches to the treatment of fever among children with infectious pathology. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2008; 5 (5): 142–146. (In Russ.)]

8. Webste R., Granoff A. *Encyclopedia of virology*. Academic Press. 1999; 2000 p.

9. Клинические рекомендации для педиатров. Под ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. М.: Союз педиатров России. 2011; 228 с. [*Klinicheskie rekomendatsii dlya pедиатров*. (Clinical guidelines for pediatricians.) Ed. by A.A. Baranov, V.K. Tatochenko, M.D. Bakradze. Moscow: Soyuz pедиатров Rossii. 2011; 228 p. (In Russ.)]

10. Hay A., Costelloe C., Redmond N. et al. Paracetamol plus Ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH). *BMJ*. 2008; 337: a 1302.

УДК 616-053.34: 616.9: 616.12-007: 577.152

© 2017 Бениова С.Н. и соавторы

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У НОВОРОЖДЁННЫХ С ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Светлана Николаевна Бениова<sup>1</sup>, Сергей Юрьевич Фиголь<sup>1\*</sup>,  
Ольга Андреевна Корнилова<sup>2</sup>, Марина Львовна Столина<sup>2</sup>, Наталья Петровна Блохина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Россия;

<sup>2</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия

Поступила 27.09.2016; принята в печать 08.11.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-181

**Цель.** Изучение особенностей диагностики и течения врождённых пороков сердца у новорождённых с внутриутробными герпетическими и цитомегаловирусными инфекциями.

**Методы.** Проведён сравнительный анализ факторов риска, клинических проявлений и динамики сывороточного уровня матриксных металлопротеиназ у 91 новорождённого с врождёнными пороками сердца в ранний неонатальный период. Все пациенты разделены на две группы: первая (основная) — 51 пациент с врождённым пороком сердца и внутриутробной герпетической или цитомегаловирусной инфекцией, вторая (группа сравнения) — 40 детей с пороком сердца без признаков внутриутробной инфекции. Контрольная группа состояла из 20 условно здоровых доношенных новорождённых.

**Результаты.** У матерей, родивших детей с врождёнными пороками сердца и внутриутробной инфекцией, по сравнению с матерями детей второй группы чаще выявляли воспалительные заболевания репродуктивной системы (49,1 и 22,5% соответственно,  $p \leq 0,05$ ), медицинские аборт в анамнезе (84,3 и 27,5% соответственно,  $p \leq 0,01$ ), перенесённые острые респираторные вирусные инфекции во время беременности (21,6 и 7,5% соответственно,  $p \leq 0,05$ ). Уровни матриксной металлопротеиназы-9 в плазме пуповинной крови были статистически значимо повышены у всех новорождённых с врождёнными пороками сердца в сравнении с контрольными значениями. Наибольшие концентрации фермента регистрировали у пациентов с врождёнными пороками сердца и поражением нервной системы на фоне внутриутробной инфекции и у новорождённых с тяжёлым течением порока. Воспалительные экстракардиальные изменения у больных с врождёнными пороками сердца на фоне внутриутробной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом, сопровождались значимым повышением содержания матриксной металлопротеиназы-8.

**Вывод.** Установлена ассоциация между уровнем матриксной металлопротеиназы-9 в сыворотке крови новорождённых с клиническими проявлениями врождённого порока сердца в раннем неонатальном периоде; высокие уровни металлопротеиназы-8 могут свидетельствовать в пользу наличия внутриутробной инфекции у новорождённых с врождённым пороком сердца в ранний неонатальный период.

**Ключевые слова:** матриксные металлопротеиназы, внутриутробная инфекция, врождённый порок сердца, новорождённые.

### CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF CONGENITAL HEART DISEASE IN NEWBORNS WITH INTRAUTERINE INFECTION

S.N. Beniova<sup>1</sup>, S.Yu. Figol<sup>1</sup>, O.A. Kornilova<sup>2</sup>, M.L. Stolina<sup>2</sup>, N.P. Blokhina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia;

<sup>2</sup>Pacific Ocean State Medical University, Vladivostok, Russia

**Aim.** Investigation of the features of diagnosis and treatment of congenital heart disease in newborns with intrauterine herpes and cytomegalovirus infections.

**Methods.** A comparative analysis of risk factors, clinical signs and dynamics of serum levels of matrix metalloproteinases in 91 newborns with congenital heart disease during the early neonatal period was performed. All patients were divided into 2 groups: group 1 (study group) — 51 patients with congenital heart disease and intrauterine Herpes or Cytomegalovirus infection, group 2 (comparison group) — 40 children with heart disease without the signs of intrauterine infection. The control group consisted of 20 relatively healthy full-term newborns.

**Results.** Mothers of children with congenital heart disease and intrauterine infection more often compared to mothers of children from group 2 had inflammatory disease of reproductive system (49.1 and 22.5% respectively,  $p \leq 0.05$ ), medical abortions in past medical history (84.3 and 27.5% respectively,  $p \leq 0.01$ ), acute respiratory viral infections during pregnancy (21.6 and 7.5% respectively,  $p \leq 0.05$ ). Levels of matrix metalloproteinase 9 in umbilical blood plasma were statistically significantly increased in all newborns with congenital heart disease compared to control levels. The highest concentration of enzyme was registered in patients with congenital heart disease and nervous system disorders associated with intrauterine infection and in newborns with severe heart disease. Inflammatory extracardial changes in patients with congenital heart disease associated with intrauterine infection caused by Herpes Simplex virus and Cytomegalovirus were accompanied by significant increase of matrix metalloproteinase 8.

**Conclusion.** The association between matrix metalloproteinase 9 in blood serum of newborns and clinical signs of a congenital heart disease during early neonatal period was revealed; high levels of metalloproteinase 8 can indicate intrauterine infection in newborns with congenital heart disease during early neonatal period.

**Keywords:** matrix metalloproteinases, intrauterine infection, congenital heart disease, newborns.

Актуальность проблемы врождённой патологии сердца определяется широким распространением, сложностью диагностики, тяжёлым течением и высоким риском инвалидизации детей. Доказано, что оппортунистические и вирусные инфекции матери, склонные к рецидивирующему и затяжному течению, — один из значимых факторов риска врождённых пороков сердца (ВПС) у новорождённых [1]. По сведениям отдельных авторов, у 21,3–60% детей с ВПС выявляют внутриутробные инфекции (ВУИ) [2, 3]. Наибольшее влияние на развитие и частоту врождённых пороков сердечно-сосудистой системы оказывают герпетическая и цитомегаловирусная инфекции [4].

Помимо тератогенного действия с формированием порока сердца, внутриклеточные вирусные патогены способны оказывать кардиотропное и иммуноопосредованное воздействие на миокард с развитием воспалительного процесса [1], что существенно ухудшает прогноз течения заболевания и является фактором высокого риска неблагоприятного исхода кардиохирургических вмешательств в неонатальном периоде.

Согласно данным Л.А. Бокерия и соавт. [2], хирургическая летальность в группе новорождённых с ВПС и ВУИ более чем в 3 раза превышает летальность у детей без ВУИ (33,6 и 10,8% соответственно).

Доказано, что у пациентов с критическими ВПС на фоне ВУИ осложнения в раннем послеоперационном периоде развиваются в 4 раза чаще. Наиболее частыми осложнениями у этих детей бывают сердечная недостаточность (СН), полиорганная недостаточность (у пациентов с ВУИ регистрируют в 3 раза чаще) и пневмония (в

4 раза чаще, чем у детей без ВУИ), что требует более длительной искусственной вентиляции и кардиотонической поддержки. В связи с этим целесообразно тщательнее обследовать новорождённых с ВПС с целью оптимальной подготовки к необходимому оперативному вмешательству [5].

С другой стороны, сложность своевременного выявления ВУИ и, как следствие, назначения адекватной этиопатогенетической терапии обусловлена неспецифичностью и полиморфностью проявлений инфекции, особенно у недоношенных. Особенности течения ВУИ у новорождённых — слабая выраженность системной воспалительной реакции, а признаки инфекционного токсикоза трудно отличить от симптомов полиорганной недостаточности, связанной с неинфекционными причинами [6].

Учитывая, что недооценка тяжести инфекционного процесса в раннем неонатальном периоде и позднее назначение этиопатогенетической терапии существенно ухудшают катамнестические последствия событий перинатального периода, не вызывает сомнения необходимость разработки новых патогенетических подходов к комплексному решению вопроса о прогнозировании развития заболевания в неонатальном периоде.

В качестве маркёров выраженности воспалительной реакции и предикторов прогноза при различной патологии у новорождённых достаточно широко используют отдельные иммунологические и биохимические показатели [6–8]. Одним из перспективных направлений в разработке критериев объективизации тяжести и течения инфекционного процесса представляется

изучение патогенетической значимости матриксных металлопротеиназ (ММП).

ММП секретируются как проферменты различными нормальными или трансформированными клетками (нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, фибробластами, эпителиальными и эндотелиальными клетками) и активируются путём протеолитического расщепления [9]. Основная биологическая функция ММП заключается в деградации межклеточного матрикса, необходимой для протекания многих физиологических и патологических процессов: эмбриогенеза, воспаления, ремоделирования ткани и репарации, мобилизации матрикс-связанных факторов роста, разрушения гематоэнцефалического барьера и лейкоцитарной инфильтрации [9].

В ряде исследований установлена роль ММП в формировании патологии центральной нервной системы (ЦНС) у новорождённых [10], развитии внутриутробных пневмоний, бронхолёгочной дисплазии [11], патологии пищеварительного тракта у новорождённых, показана практическая ценность определения содержания ММП для оценки эффективности лечения и прогнозирования исхода дилатационной кардиомиопатии у детей [12].

Целью настоящего исследования было изучение особенностей диагностики и течения ВПС у новорождённых с внутриутробной герпетической и цитомегаловирусной инфекциями.

В основу работы положены результаты обследования 91 новорождённого с ВПС (проспективный анализ), госпитализированного в отделение патологии новорождённых ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница №1» г. Владивостока в 2012–2015 гг. в возрасте от 2 до 28 дней.

Оценка исходного состояния больных включала исследование общеклинических неонатальных параметров, а также состояния систем и органов. Диагностику ВПС осуществляли по стандартным методикам с применением электрокардиографических, рентгенографических, эхокардиологических и лабораторных исследований. Для определения сопутствующей соматической патологии проводили необходимый диагностический поиск.

Диагностика ВУИ основывалась на совокупности данных анамнеза, клинических и лабораторно-инструментальных исследований. Верификацию диагноза проводили методом иммуноферментного анализа с

использованием тест-систем для обнаружения специфических антител — иммуноглобулинов классов М и G к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов и цитомегаловирусу (ЦМВ), а также методом полимеразной цепной реакции, материалом для которой служили кровь, ликвор, отделяемое носоглотки, моча. Серологические исследования для определения активности инфекционного процесса у детей проводили повторно с интервалом 1–2 нед.

Проведённые исследования инфекционного статуса детей позволили разделить пациентов на две группы.

Первая (основная) группа — 51 ребёнок (56% всех исследованных младенцев) с ВПС на фоне ВУИ. Мальчиков было 28 (54,9%), девочек — 23 (45,1%). Новорождённые имели массу тела при рождении от 1950 до 4180 г (среднее значение  $2170 \pm 693$  г), рост от 40 до 53 см, оценку по шкале Апгар от 6 до 9 баллов, гестационный возраст составил  $35,9 \pm 3,7$  нед. Доношенными были 34 (66,7%) ребёнка, недоношенными — 17 (33,3%) детей (роды на сроке от 32 до 37 нед беременности).

В 8 случаях (15,7% всех детей данной группы) ВУИ была вызвана ВПГ 1-го типа, в 15 (29,4%) — ВПГ 2-го типа, у 11 детей (21,6%) выделены ВПГ обоих типов, изолированная цитомегаловирусная инфекция установлена в 10 (19,6%) случаях, у 7 (13,7%) детей зарегистрирована микст-инфекция, вызванная ВПГ и ЦМВ.

Вторая группа (сравнения) — 40 (44%) новорождённых с ВПС без признаков ВУИ. Двукратное лабораторное исследование специфических маркеров герпетической и цитомегаловирусной инфекций у детей этой группы положительных результатов не выявило. Мальчиков было 24 (60%), девочек — 16 (40%). Новорождённые имели оценку по шкале Апгар от 7 до 9 баллов, масса тела в среднем составила  $2800 \pm 450$  г, гестационный возраст —  $36,0 \pm 2,5$  нед. Доношенными были 27 (67,5%) детей, недоношенными — 13 (32,5%) детей (родились на сроке 34–37 нед).

Для определения референсных значений исследуемых иммунологических показателей обследована контрольная группа, состоящая из 20 условно здоровых доношенных новорождённых — 8 мальчиков и 12 девочек. Средняя масса тела в контрольной группе младенцев составила  $3150 \pm 370$  г, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов при рождении.

Структура врождённых пороков сердца

Код МКБ-10	Врождённые пороки сердца	Дети с ВУИ (n=51)		Дети без ВУИ (n=40)		p
		Абс.	% (M±mp)	Абс.	% (M±mp)	
Q20	Пороки развития сердечных камер и соединений	3	5,9±3,2	5	12,5±5,2	>0,5
Q21.0	Дефект межжелудочковой перегородки	19	37,2±4,9	13	32,5±7,4	>0,5
Q21.1	Дефект межпредсердной перегородки	5	9,8±4,1	4	10,0±4,7	>0,5
Q21.3	Тетрада Фалло	3	5,9±3,2	4	10,0±4,7	>0,5
Q22	Пороки развития лёгочного и трёхстворчатого клапанов	3	5,9±3,2	2	5,0±3,4	>0,5
Q23	Пороки развития аортального и митрального клапанов	2	3,9±2,7	3	7,5±4,1	>0,5
Q25.0	Открытый артериальный проток	10	19,6±5,5	6	15,0±5,6	>0,5
Q25.1	Коарктация аорты	3	5,9±3,2	1	2,5±2,4	>0,5
Q25.6	Стеноз лёгочной артерии	3	5,9±3,2	2	5,0±3,4	>0,5

Примечание: МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра; ВУИ — внутриутробная инфекция.

Определение содержания ММП-9 и ММП-8 в сыворотке крови новорождённых проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением специфических реактивов «R&D Diagnostics Inc.» (USA). Исследование проводили двукратно: при рождении и на 5–7-е сутки жизни. Кровь для исследования забирали сразу после рождения ребёнка из катетеризированной пупочной вены в течение первого часа жизни и на 5–7-е сутки из периферической вены.

Все проведённые исследования соответствуют законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам. Проведение исследования было одобрено биоэтическим комитетом Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета.

Статистическая обработка данных проведена с использованием методов параметрической статистики: расчёт средних и ошибок средних величин. Достоверность различий определялась формулой Стьюдента, с предварительной проверкой на нормальность распределения, функцией  $\chi^2$  и показателем Фишера. Разность показателей считали достоверной при степени значимости 95% и более ( $p < 0,05$ ).

На формирование ВПС и реализацию ВУИ у детей влияют сходные социально-гигиенические и клинические факторы, изучению которых в последнее время уделяют большое внимание: материально-бытовые условия, образ жизни, образование и возраст родителей, режим труда и отдыха у матери, генетические факторы, наличие хронических заболеваний, акушерский

анамнез, течение и осложнения настоящей беременности [1, 3–8].

В настоящем исследовании проведён сравнительный анализ 39 основных факторов риска ВПС и ВУИ у детей. Статистически значимые различия выявлены в частоте хронических вирусных инфекций у матерей: в первой группе 39 (76,5%) женщин страдали цитомегаловирусной и герпетической инфекциями в анамнезе, при этом в 12 (23,5%) случаях наличие маркёров вирусных инфекций выявлено у женщин во время настоящей беременности. Во второй группе только 7 (17,5%) матерей ( $p \leq 0,001$ ) указывали на наличие хронической цитомегаловирусной или герпетической инфекции в анамнезе, при этом серологический мониторинг во время беременности и после родов не выявил признаков активации инфекции.

У матерей, родивших детей с ВПС и ВУИ, чаще выявляли воспалительные заболевания репродуктивной системы относительно группы сравнения (49,1 и 22,5% соответственно,  $p \leq 0,05$ ), медицинские аборт в анамнезе (84,3 и 27,5% соответственно,  $p \leq 0,01$ ), перенесённые острые респираторные вирусные инфекции во время беременности (21,6 и 7,5% соответственно,  $p < 0,05$ ). Сравнение остальных факторов риска значимых различий в обеих группах не выявило.

Сравнительный анализ структуры врождённых пороков у детей сравниваемых групп не выявил достоверных различий в частоте отдельных пороков у новорождённых с ВУИ (табл. 1). Среди обнаруженных пороков развития сердца в обеих группах

**Частота выявления отдельных клинических симптомов и синдромов у детей с врождёнными пороками сердца в раннем неонатальном периоде**

Вид патологии	Дети с ВУИ, n=51		Дети без ВУИ, n=40		p
	Абс.	M±mр, %	Абс.	M±mр, %	
Поражение центральной нервной системы	43	84,3±5,0	19	47,5±7,8	<0,001
Пневмония	40	78,4±5,7	13	32,5±7,7	<0,001
Гепатоспленомегалия	36	70,5±6,3	15	37,5±7,6	<0,01
Гипербилирубинемия, желтуха	12	23,5±5,9	9	22,5±6,6	>0,5
Задержка внутриутробного развития	10	19,6±5,5	3	7,5±4,1	>0,05
Множественные врождённые пороки развития	10	19,6±5,5	7	17,5±6,2	>0,5
Гипотрофия 2–3-й степени	9	17,6±5,3	3	7,5±4,1	>0,1
Анемия	7	11,7±4,5	2	5,0±3,4	>0,2
Морфофункциональная незрелость	5	9,8±4,1	2	5,0±3,4	>0,5
Геморрагический синдром	3	5,8±3,27	1	2,5±2,46	>0,5

Примечание: ВУИ — внутриутробная инфекция.

преобладали ВПС бледного типа с артериовенозным шунтом, что согласуется с общеизвестными данными [11]. У детей с ВУИ данные пороки регистрировали в 66,7% случаев, у новорождённых без ВУИ — в 57,5% (p >0,05).

Вместе с тем, необходимо отметить, что критические ВПС достоверно чаще встречались в группе детей с ВУИ (в 19,6% случаев в сравнении с группой неинфицированных детей — в 7,5%, p <0,01). Только у новорождённых с ВУИ регистрировали крайние формы тетрады Фалло (2 ребёнка), транспозицию магистральных сосудов (1 пациент), синдром гипоплазии левых отделов сердца (1 больной), единый желудочек (1 ребёнок).

Тяжесть течения ВПС на фоне ВУИ определялась и более частым развитием СН и лёгочной гипертензии у пациентов. Только у 7 (13,7%) новорождённых с ВУИ и ВПС не выявлены симптомы недостаточности кровообращения, тогда как у младенцев группы сравнения ВПС в 47,5±7,6% случаев протекали без признаков СН, что достоверно (p <0,001) отличалось от результатов, зарегистрированных в первой группе. И, если частота развития симптомов СН 1-й степени и СН 3-й степени в сравниваемых группах достоверно не различались (СН1 — у 30,2 и 29,1% соответственно, p ≥0,1; СН3 — у 16,7 и 8,4% соответственно, p ≥0,5), то признаки СН степени 2А–Б выявлены у 15 детей с ВПС и ВУИ (39,4%) и только у 6 (15,0%) детей (p ≤0,001), не инфицированных вирусами.

Симптомы лёгочной гипертензии регистрировали у 34 больных с ВПС и ВУИ (66,7±6,5% всех детей данной группы),

тогда как у пациентов второй группы признаки повышения давления в малом круге кровообращения выявлены только в 18 (45,0±7,8%) случаях (p <0,01).

Сравнительный анализ клинической характеристики экстракардиальных симптомов у пациентов из обеих групп показал, что у детей с ВПС и ВУИ достоверно чаще диагностировали симптомы поражения ЦНС, пневмонию и гепатоспленомегалию (табл. 2).

Наиболее часто у детей обеих групп регистрировали перинатальное гипоксическо-ишемическое поражение ЦНС различной степени тяжести. Однако только у новорождённых с ВУИ выявляли симптомы, обусловленные тропностью и цитодеструктивным действием ЦМВ и ВПГ на клетки нервной системы [1, 4]: у 11 (21,6%) детей основной группы обнаружены церебральные кальцификаты и кисты в головном мозге, у 10 (19,6%) — венрикуломегалия, у 8 (15,7%) — менингоэнцефалит.

Внутриутробные и ранние неонатальные пневмонии в 2 раза чаще регистрировали среди инфицированных детей. У 8 (15,7%) новорождённых с ВУИ в раннем неонатальном периоде на фоне тяжёлой пневмонии развились симптомы дыхательной недостаточности, требующие реанимационных мероприятий. Гепатоспленомегалия в половине случаев выявлялась у детей основной группы при рождении, тогда как у детей с ВПС без ВУИ увеличение печени и селезёнки чаще регистрировали с 3–5-го дня жизни.

Частота остальных симптомов достоверно не различалась в сравниваемых груп-

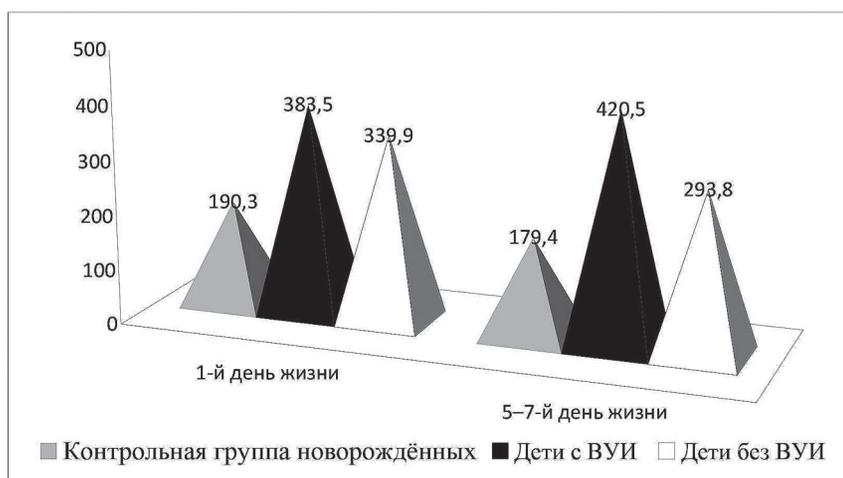


Рис. 1. Динамика уровней (нг/мл) металлопротеиназы-9 в плазме крови новорождённых с врождённым пороком сердца в сочетании с внутриутробной инфекцией (ВУИ) и без неё

пах, однако у детей с ВУИ чаще документировали синдромы, свидетельствующие о длительном патогенном влиянии инфекционных агентов на протяжении внутриутробного периода развития: внутриутробная гипотрофия плода II–III степени в 2 раза чаще установлена у детей основной группы, чаще выявляли признаки задержки внутриутробного развития, морфофункциональной незрелости.

Известно, что специфическим субстратом ММП-9 является коллаген IV типа — главный компонент базальной мембраны эндотелия миокарда [9]. Значительное повышение концентрации ММП-9 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями способствует усилению распада внеклеточного матрикса миокарда с последующей дилатацией желудочков и предсердий, усугубляя систолическую и диастолическую дисфункцию, и может быть одной из основных причин прогрессирования недостаточности кровообращения [13].

Кроме того, ММП-9 служит одним из маркёров системного воспаления, так как фермент вырабатывается клетками воспаления и экспрессируется в повреждённых артериях [14]. Активация ММП-9 сопряжена с миграцией лейкоцитов в патологический очаг и является одним из пусковых патогенетических механизмов развития перинатального поражения ЦНС [10], бронхолёгочной дисплазии у недоношенных [11], а участие ММП-9 в деградации базальной мембраны сосудистой стенки сопровождается развитием отёчного и геморрагического синдромов у новорождённых [15].

Уровни ММП-9 в плазме пуповинной кро-

ви у обследованных нами младенцев (рис. 1) были достоверно повышены у новорождённых с ВПС обеих групп в сравнении с контрольными значениями (190,3±30,0 нг/мл), зарегистрированными у здоровых новорождённых, и составили в среднем 383,5±55,4 нг/мл ( $p \leq 0,001$ ) у детей первой группы и 339,9±42,2 нг/мл ( $p \leq 0,05$ ) у детей второй группы. Достоверных различий в сравниваемых группах мы не зарегистрировали.

В динамике при повторном обследовании детей первой группы наблюдали нарастание уровня плазменной ММП-9 (420,5±58,4 нг/мл), причём интенсивность прироста показателя положительно коррелировала с клиническими проявлениями болезни. Максимальные значения уровня ММП-9 с увеличением показателя в 1,5–2 раза в плазме крови были выявлены у 4 детей с критическими ВПС и признаками менингоэнцефалита (у 1 ребёнка) и кистозными поражениями ЦНС (у 3 детей).

У детей второй группы отмечалось снижение средних показателей ММП-9 до 293,8±41,4 нг/мл, но они оставались выше контрольных значений ( $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой). Однако по данным индивидуального анализа динамики маркёра, у 13 детей (32,5% всех детей данной группы) с нарастающей дилатацией полостей сердца и снижением систолической функции левого желудочка уровень ММП-9 при повторном исследовании значимо не менялся или имел тенденцию к нарастанию, что подтверждает роль данного фермента в процессах повреждения миокарда и нарушения его функций у обследованных нами больных [14].

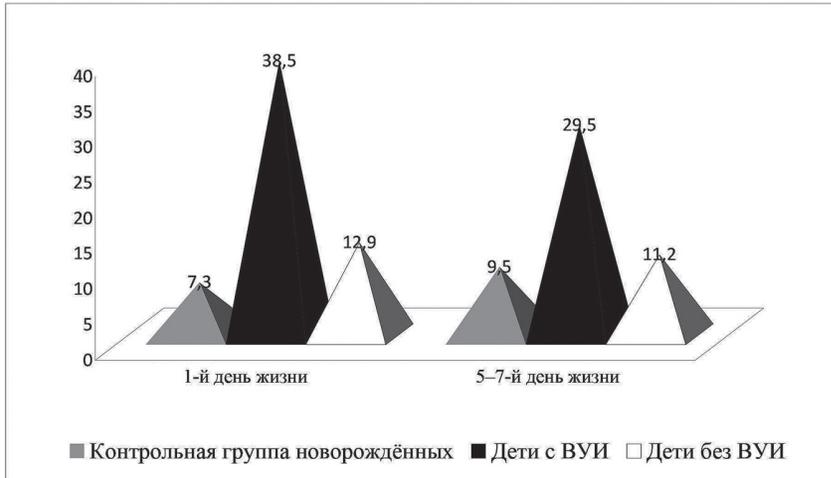


Рис. 2. Динамика уровней металлопротеиназы-8 в плазме крови новорождённых с врождёнными пороками развития; ВУИ — внутриутробная инфекция

ММП-8 (нейтрофильная коллагеназа, коллагеназа 2) — представитель подсемейства коллагеназ, содержится в специфических гранулах полиморфноядерных лейкоцитов, играющих существенную роль в фагоцитозе и обладающих высокой способностью к инфильтрации соединительной ткани. Коллагеназы ответственны за деградацию коллагена I, II и III типов, инактивируют фактор свёртывания XII, субстратами для ММП-8 также могут быть нематричные компоненты: плазминоген, фибрин, фибронектин b др. [16].

При исследовании плазмы пуповинной крови у всех новорождённых первой группы (рис. 2) уровень ММП-8 достоверно превышал показатели, регистрируемые у здоровых новорождённых ( $7,3 \pm 2,0$  нг/мл), и в среднем составил  $38,5 \pm 15,4$  нг/мл ( $p < 0,001$ ). У детей второй группы повышение уровня ММП-8 было менее значимым ( $12,9 \pm 4,7$  нг/мл,  $p > 0,05$  в сравнении с контролем) и достоверно отличалось от показателей, зарегистрированных у детей первой группы ( $p \leq 0,05$ ).

В динамике при повторном обследовании детей первой группы наблюдали снижение уровня плазменной ММП-8 в сравнении с первым этапом исследования до  $29,5 \pm 5,8$  нг/мл, но полученные результаты достоверно отличались от показателей контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Во второй группе при повторном исследовании значения ММП-8 снизились и соответствовали контрольным ( $9,5 \pm 1,8$  нг/мл).

Вероятно, разнонаправленная динамика значений ММП-8 у новорождённых с ВУИ и без неё сопряжена с ведущей ролью фагоцитов, являющихся одними из основных

продуцентов ММП-8 на ранних этапах инфекционного процесса [9, 16].

## ВЫВОДЫ

1. Наши наблюдения подтвердили, что реализация врождённой инфекции, вызванной вирусом простого герпеса или цитомегаловирусом, у новорождённых с врождёнными пороками сердца происходит на фоне первичной или реактивации латентной инфекции у матерей с хроническими воспалительными заболеваниями репродуктивной системы и отягощённым акушерским анамнезом.

2. Врождённые пороки сердца у детей с внутриутробной инфекцией характеризуются высокой частотой развития критических состояний (17,6%), в 86,2% случаев сопровождаются симптомами сердечной недостаточности, в 66,7% — лёгочной гипертензией.

3. Характерные для внутриутробной инфекции симптомы: (1) признаки поражения центральной нервной системы, обусловленные тропностью и цитодеструктивным действием вируса простого герпеса или цитомегаловируса на клетки нервной системы (в 21,6% случаев), — церебральные кальцификаты и кисты в головном мозге, вентрикуломегалия, менингоэнцефалит; (2) рано выявляемая и выраженная гепатоспленомегалия у 70,5% больных; (3) высокая частота внутриутробных и ранних неонатальных пневмоний (78,4%).

4. Установлена ассоциация между уровнем матриксной металлопротеиназы-9 в сыворотке крови новорождённых с клиническими проявлениями врождённого поро-

ка сердца в раннем неонатальном периоде. Наибольшие значения фермента регистрировали у пациентов с врождённым пороком сердца и поражением центральной нервной системы на фоне внутриутробной инфекции и у новорождённых с тяжёлым течением врождённого порока сердца, что подтверждает провоспалительную активность матриксной металлопротеиназы-9.

5. Воспалительные экстракардиальные изменения у больных с врождёнными пороками сердца на фоне внутриутробной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса или цитомегаловирусом, сопровождался значимым повышением содержания коллагеназы нейтрофилов — матриксной металлопротеиназы-8. Её высокие уровни могут служить критерием диагностического поиска при установлении внутриутробной инфекции у новорождённых с врождёнными пороками сердца в раннем неонатальном периоде.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мазанкова Л.Н., Захарова И.Н. Инфекционные аспекты соматической патологии у детей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2010; 55 (5): 8–12. [Mazankova L.N., Zakharova I.N. Infectious aspects of somatic diseases in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2010; 55 (5): 8–12. (In Russ.)]
2. Бокерия Л.А., Туманян М.Р., Филаретова О.В. и др. Нехирургические факторы риска неблагоприятного исхода кардиохирургических вмешательств в неонатальном периоде. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2011; 56 (6): 21–29. [Bokeriya L.A., Tumanyan M.R., Filaretova O.V. et al. Nonsurgical risk factors of unfavorable outcome of cardiosurgical interventions in neonatal period. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2011; 56 (6): 21–29. (In Russ.)]
3. Lombardi G., Garofoli F., Stronati M. Congenital cytomegalovirus infection: treatment, sequelae and follow-up. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2010; (3): 45–48. DOI: 10.3109/14767058.2010.506753.
4. Потеряева О.Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы). *Медицина и образование в Сибири*. 2010; (5): 7–17. [Poteryaeva O.N. Matrix metalloproteinase: a structure, a regulation, a role in in development of pathological states (the review of literature). *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2010; (5): 7–17. (In Russ.)]
5. Щербак В.А., Попова Н.Г., Степанова Н.Н. Цитомегаловирусная инфекция у новорождённых: необходимость смены устоявшихся представлений. *Вопр. практич. педиатрии*. 2015; 10 (1): 46–53. [Shcherbak V.A., Popova N.G., Stepanova N.N. Cytomegaloviral infection in newborns: need for change of long-standing understanding. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2015; 10 (1): 46–53. (In Russ.)]
6. Литасова Е.Е., Яснова Л.Н., Цветковская Г.А. и др. Роль инфекции в развитии сердечно-сосудистой патологии. *Патол. кровообращения и кардиохир.* 2000; (1–2): 76–84. [Litasova E.E., Yasnova L.N., Tsvetkovskaya G.A. et al. Role of infection in

- development of cardiovascular pathology. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2000; (1–2): 76–84. (In Russ.)]
7. Фалюш Л.Н., Флоренсов В.В. Факторы риска врождённых пороков сердца. *Бюлл. ВСНЦ СО РАМН*. 2010; 6 (76): 67–69. [Falyush L.N., Florensov V.V. Risk factors of congenital heart disease. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2010; 6 (76): 67–69. (In Russ.)]
8. Yang Y., Hill J.W., Rosenberg G.A. Multiple roles of metalloproteinases in neurological disorders. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2011; (99): 241–263. DOI: 10.1016/B978-0-12-385504-6.00006-3.
9. Попова И.Г., Назаров С.Б., Филькина Е.В. и др. Эндотелиальная функция в период ранней постнатальной адаптации доношенных новорождённых детей. *Педиатрия*. 2013; (2): 16–21. [Popova I.G., Nazarov S.B., Fil'kina E.V. et al. Endothelial function during the period of early postnatal adaptation of full-term newborns. *Pediatriya*. 2013; (2): 16–21. (In Russ.)]
10. Тихонова О.С., Туманян М.Р. Патогенез внутриутробного инфицирования и влияние перинатальных инфекций у новорождённых с критическими врождёнными пороками сердца на течение послеоперационного периода. *Детск. бол. сердца и сосудов*. 2009; (2): 21–25. [Tikhonova O.S., Tumanyan M.R. Pathogenesis of intrauterine infection and influence of perinatal infections in newborns with critical congenital defects on the perioperative course. *Detskie bolezni serdtsa i сосудов*. 2009; (2): 21–25. (In Russ.)]
11. Косенкова Е.Г., Лысенко И.М. Критерии внутриутробного инфицирования новорождённого. *Охрана материнства и детства*. 2014; 1 (23): 35–40. [Kosenkova E.G., Lysenko I.M. Criteria of intrauterine infection of the newborn. *Okhrana materinstva i detstva*. 2014; 1 (23): 35–40. (In Russ.)]
12. Бершова Т.В., Баканов М.И., Басаргина Е.И. и др. Динамика биохимических маркёров ремоделирования миокарда у детей с дилатационной кардиомиопатией на фоне комплексной терапии. *Рос. мед. ж.* 2014; (5): 25–29. [Bershova T.V., Bakanov M.I., Basargina E.I. et al. The dynamics of biochemical markers of remodeling of myocardium in children with dilation cardiomyopathy against the background of complex therapy. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; (5): 25–29. (In Russ.)]
13. Гасанов А.Г., Бершова Т.В. Роль изменения внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. *Биомед. хим.* 2009; 55 (2): 155–168. [Gasanov A.G., Bershova T.V. The role of changes of matrix metalloproteinase in cardiovascular diseases. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2009; 55 (2): 155–168. (In Russ.)]
14. Давыдова И.В., Яцык Г.В., Бершова Т.В. и др. Матриксные металлопротеиназы как биомаркёры формирования бронхолёгочной дисплазии у детей. *Пульмонология*. 2009; 4: 80–84. [Davydova I.V., Yatsyk G.V., Bershova T.V. et al. Matrix metalloproteinases biomarkers formation of bronchopulmonary dysplasia in children. *Pul'monologiya*. 2009; 4: 80–84. (In Russ.)]
15. Ремнева О.В., Фадеева Н.И., Кореновский Ю.В., Черкасова Т.М. Прогнозирование и ранняя диагностика тяжёлых церебральных расстройств у недоношенных новорождённых. *Педиатрия*. 2015; (1): 13–18. [Remneva O.V., Fadeeva N.I., Korenovskiy Yu.V., Cherkasova T.M. Prognosis and early diagnosis of severe cerebral disorders in premature newborns. *Pediatriya*. 2015; (1): 13–18. (In Russ.)]
16. Paim L.R., Schreiber R., Matos-Soura J.R. et al. Oxidized low-density lipoprotein, matrix-metalloproteinase-8 and carotid atherosclerosis in spinal cord injured subjects. *Atherosclerosis*. 2013; 231 (2): 341–345. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.005.