

## Прогностическая ценность биомаркеров сердечной недостаточности в оценке кардиальной дисфункции у плода и новорожденного

О.А. Савченко<sup>1</sup>, Е.Б. Павлинова<sup>1</sup>, Н.А. Полянская<sup>1</sup>, И.А. Киришина<sup>1</sup>, А.А. Губич<sup>1</sup>, Ю.В. Чуприк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

<sup>2</sup>БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр», Омск, Россия

## Prognostic value of heart failure biomarkers in the assessment of cardiac dysfunction in the fetus and newborn

O.A. Savchenko<sup>1</sup>, E.B. Pavlinova<sup>1</sup>, N.A. Polyanskaya<sup>1</sup>, I.A. Kirshina<sup>1</sup>, A.A. Gubich<sup>1</sup>, Yu.V. Chuprik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia

Одна из важнейших задач современной перинатологии — оценка функции сердца плода и гемодинамическая стабилизация новорожденного ребенка в постнатальном периоде. Понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе дисфункции миокарда как у плода, так и у новорожденного, позволит разработать превентивные мероприятия и изменить терапевтический подход к данной категории детей. В обзоре освещены вопросы нарушения механизмов взаиморегуляции сердца плода и плаценты, а также представлены диагностические возможности применения в медицине плода и новорожденного современных биомаркеров дисфункции сердечно-сосудистой системы — тропонинов, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида и растворимого супрессора онкогенности 2-го типа.

**Ключевые слова:** плод, новорожденный, гемодинамика, сердечная недостаточность, биомаркеры.

**Для цитирования:** Савченко О.А., Павлинова Е.Б., Полянская Н.А., Киришина И.А., Губич А.А., Чуприк Ю.В. Прогностическая ценность биомаркеров сердечной недостаточности в оценке кардиальной дисфункции у плода и новорожденного. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 41–48. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–41–48

The assessment of the cardiac function of the fetus and hemodynamic stabilization of the newborn in the postnatal period is one of the most important tasks of modern perinatology. Understanding the pathophysiological mechanisms, the basis of the myocardial dysfunction in both the fetus and the newborn, can help to develop preventive measures and change the therapeutic approach to this category of children. This review highlights the problems of the disruption of the mechanisms of interregulation in the fetal heart and placenta, as well as the diagnostic possibilities of modern biomarkers of cardiovascular dysfunction — troponins, N-terminal precursor of brain natriuretic peptide and soluble type 2 tumor suppressor — in fetal and newborn.

**Key words:** fetal, newborn, hemodynamics, heart failure, biomarkers.

**For citation:** Savchenko O.A., Pavlinova E.B., Polyanskaya N.A., Kirshina I.A., Gubich A.A., Chuprik Yu.V. Prognostic value of heart failure biomarkers in the assessment of cardiac dysfunction in the fetus and newborn. Ros Vestn Perinatol i Pediatrii 2021; 66:(2): 41–48 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–41–48

**П**оиск новых путей снижения заболеваемости и смертности новорожденных детей — одна из важнейших задач современной перинатологии. Успешная стабилизация гемодинамики у новорожденного — это понимание клиницистом принципов физиологии развития сердечно-сосудистой системы и оценка ее нарушений, которые возникают уже во внутриутробном периоде. Возникшая дисфункция миокарда может стать причиной сердечной недостаточности у плода. Гемодинамическая катастрофа, возникающая в постнатальном

периоде — это кульминация протекающих внутриутробно патологических процессов на уровне сердечно-сосудистой системы плода. С улучшением мониторинга гемодинамики пришло осознание того, как недостаточно изучена проблема дисфункции миокарда. Классический подход к гемодинамической стабилизации путем введения болюса жидкости и назначения инотропного/вазопрессорного препарата без установления основных причин патологического процесса не удовлетворяет требованиям настоящего времени [1].

© Коллектив авторов, 2021

**Адрес для корреспонденции:** Савченко Ольга Анатольевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2035-5653  
e-mail: olgasav1978@mail.ru

Павлинова Елена Борисовна — д.м.н., доц., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета  
ORCID: 0000-0002-6444-1871

Киришина Ирина Алексеевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета  
ORCID: 0000-0002-3081-4676

Губич Анастасия Андреевна — аспирант, асс. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета  
ORCID: 0000-0002-5446-2126

Полянская Наталья Александровна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета  
ORCID: 0000-0002-8555-8761

644099 г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Чуприк Юлия Владимировна — врач высшей категории, зав. отделением лучевой диагностики — врач ультразвуковой диагностики Городского клинического перинатального центра  
644007 г. Омск, ул. Герцена, д. 69

В данном обзоре освещены вопросы нарушения механизмов взаиморегуляции сердца плода и плаценты, а также диагностические возможности применения в неонатальной медицине современных биомаркеров дисфункции сердечно-сосудистой системы.

### **Механизм формирования и взаиморегуляции в оси плацента–сердце плода**

Плацента — самый крупный орган плода. Между процессами развития плаценты и формирования сердца существует тесная связь. Экспериментальные модели на животных и исследования, проведенные на когорте генетически модифицированных мышей, представили новые данные гуморального и механического взаимодействия плаценты и сердца плода. Так, в исследованиях на моделях эмбрионов мышей установлено, что в формировании сердца плода и развитии плаценты участвуют одни и те же гены [2]. Эти данные свидетельствуют, что пороки развития сердца плода могут быть следствием дефектов развития плаценты.

Плацента к концу беременности получает 40% сердечного выброса плода. Таким образом, между плацентой и сердцем плода существует тесная гемодинамическая связь. Внутриплацентарное кровообращение, кровоток в спиральных артериях и терминальных ветвях артерии пуповины в норме характеризуется прогрессивным снижением резистентности сосудистой сети, что отражает основные этапы морфогенеза плаценты. В свою очередь при ряде состояний, например при преэклампсии, происходит нарушение ремоделирования спиральных артерий. Клетки гладких мышц, окружающие плацентарные артерии, дифференцируются и принимают пролиферативный фенотип. Эти изменения приводят к повышению сопротивления в сосудах пуповины и оказывают значительное влияние на развивающееся сердце путем увеличения постнагрузки. Экспериментальные манипуляции на моделях M. Midgett и соавт. [3] на животных показали, что гемодинамика в пределах пупочной циркуляции может оказывать значительное влияние на дифференцировку кардиомиоцитов и развитие сердца.

Исследователями из Национального института здоровья детей и развития человека штата Мэриленд (США) во главе с N. Hamill [4] была проведена крупная исследовательская работа по оценке реакции сердечно-сосудистой системы плода на повышение сопротивления сосудов плаценты. Результаты этого исследования свидетельствуют, что увеличение плацентарного сосудистого сопротивления связано с изменениями в функции сердца у эмбриона. Желудочковый объем, особенно левого желудочка в конце систолы, ударный объем и сердечный выброс были значительно ниже по сравнению с таковыми у плодов без повышенного сопротивления сосудов плаценты. При повышенном сопротивлении сосудов плаценты фракция выброса левого желудочка выше,

чем правого. Уменьшение конечного систолического объема левого желудочка и высокая фракция выброса указывали на повышение инотропного эффекта. Следует отметить, что у некоторых плодов с повышенным сопротивлением сосудов плаценты наблюдается низкий сердечный выброс. Данный признак рассматривается как предиктор развития субклинической сердечной недостаточности. Таким образом, плацентарная недостаточность, сопряженная с повышенным плацентарно-сосудистым сопротивлением, может привести к диастолической дисфункции сердца и развитию метаболического ацидоза у плода. В свою очередь диастолическая дисфункция может рассматриваться в качестве одной из основных причин застойной сердечной недостаточности у плода.

Плацентарная недостаточность связана с существенным замедлением роста сердца у плода из-за подавления пролиферации и созревания кардиомиоцитов. Развитие плацентарной недостаточности приводит к гипоксемии, гипогликемии, гипoinsулинемии, гиперкортизолемии и гипотиреозу у плода. Трийодтиронин ( $T_3$ ), фактор роста 1-го типа (IGF-1) и кортизол служат важными модуляторами роста и созревания кардиомиоцитов, дифференцировка которых у плода заканчивается к концу беременности [5].

У недоношенных детей нет адекватной реакции на повышение постнагрузки и изменение преднагрузки после рождения в связи с незрелостью миокарда. Поскольку плацента имеет самое низкое сосудистое сопротивление, внезапное прерывание плацентарного кровообращения приводит к резкому увеличению сопротивления в системных артериях и, следовательно, к увеличению постнагрузки на левый желудочек сердца. Кроме того, левый желудочек также может испытывать повышенную преднагрузку в связи с функционированием открытого артериального протока [6]. В первые часы и дни постнатальной жизни нарушения функции сердца могут иметь транзиторный характер.

Тяжелая гипоксия — мощный стимул для генерации активных форм кислорода. Чрезмерная выработка этих соединений в совокупности со сниженной антиоксидантной защитой плода может привести к повреждению кардиомиоцитов на молекулярном уровне [7, 8]. Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС способствует острой, часто обратимой дисфункции сердечно-сосудистой системы у новорожденных. Максимальные нарушения возникают на 2–3-й день от эпизода гипоксического поражения ЦНС с последующим постепенным восстановлением функции сердца [9]. Кроме того, у 30–82% новорожденных с тяжелой неонатальной энцефалопатией может наблюдаться дисфункция желудочков с нарушением сократимости миокарда и снижением сердечного выброса, приводящая к полиорганной недостаточности [10]. Сердце чаще поражено на всех уровнях, но особенно — на уровне

сосочковых мышц и в субэндокардиальной области. Необходимо отметить, что долгосрочные кардиальные последствия перинатального гипоксического поражения ЦНС неизвестны. Кроме того, отсутствует ясность в отношении стартовой терапии при данных состояниях. Широкое использование инотропных препаратов увеличивает риск поражения головного мозга вследствие реперфузии, так как имеются данные, что новорожденные с более высоким кровотоком в верхней полой вене подвергаются наибольшему риску геморрагического поражения ЦНС [11].

В отечественных клинических протоколах лечения состояний неонатального периода указаний к применению антигипоксикантных препаратов нет. Однако нужно отметить, что к применению в неонатальном периоде разрешены отечественные сукцинатсодержащие системные антигипоксиканты — препараты Цитофлавин и Реамберин («ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург) [12]. За рубежом защита от окислительного стресса после окончания реанимационных мероприятий и стабилизации состояния новорожденного обеспечивается внутривенным введением препарата мелатонин [13, 14]. J.Q. Liu и соавт. [15] в качестве антиоксидантной защиты в своем исследовании у поросят применяли N-ацетилцистеин после реоксигенации 100%-м кислородом. Это улучшило сердечный индекс, ударный объем и системную доставку кислорода. Введение N-ацетилцистеина снижало окислительный стресс и улучшало работу миокарда.

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, что приводит к задержке начала кардиотропной терапии и утяжелению состояния ребенка. Таким образом, инструментальная диагностика сердечной недостаточности и дисфункции миокарда уступает в информативности лабораторной. Надо признать, что поиск биомаркеров в неонатальной кардиологии — предмет актуальных исследований в настоящее время.

### **Биомаркеры оценки кардиальной дисфункции у плода и новорожденного**

Измерение уровня кардиоспецифического тропонина в сыворотке крови стало стандартным тестом в диагностике ишемии и инфаркта миокарда, а исследование кардиоспецифических сократительных белков, тропонинов Т и I превосходит прогностически определение креатинкиназы-MB в связи с высокой чувствительностью, особенно в случаях незначительного повреждения миокарда. R. Santhanakrishnan и соавт. [16] установили, что в диагностике сердечной недостаточности повышение уровня тропонина информативнее, чем снижение систолической функ-

ции левого желудочка сердца при доплер-эхокардиографии. Концентрация кардиоспецифического тропонина в крови тесно связана с массой и размером левого желудочка, диаметром левого предсердия и тяжестью диастолической дисфункции сердца [17].

Тропонины — это интегральные регуляторные белки, расположенные на тонкой актиновой нити внутри миоцитов и высвобождающиеся при повреждении кардиомиоцитов. Комплекс кардиоспецифических тропонинов состоит из 3 различных субъединиц: кардиоспецифического тропонина С (компонент, связывающий кальций), кардиоспецифического тропонина Т (компонент, связывающий тропомиозин) и кардиоспецифического тропонина I (регулятор ингибирующей активности сайтов связывания миозина на актиновом слое филаментов). Кардиоспецифические тропонины Т и I экспрессируются исключительно в сердце, что делает их идеальными маркерами повреждения миокарда [18]. Однако недавние открытия показывают, что кардиоспецифический тропонин Т также экспрессируется в клетках гладких мышц различных органов человека, таких как аорта, трахея, кишечник и мочевой пузырь, поэтому повышение его концентрации в крови может быть связано не только с поражением кардиомиоцитов [19].

При рождении тропонины определяются в крови новорожденного и их уровень растет вплоть до 3–4-го дня жизни. Это связано с минимальными изменениями кардиомиоцитов при ремоделировании сердца в ходе адаптации к внеутробной жизни. После 3–4-го дня уровень тропонинов в крови постепенно снижается и в дальнейшем у новорожденного без патологии сердца равен нулю. При прочих равных условиях на уровень тропонина Т в крови новорожденного влияет гестационный возраст, но не пол и способ родоразрешения [20].

Уровни кардиоспецифических тропонинов Т и I в случаях кратковременной ишемии или повреждения миокарда будут быстро увеличиваться и снижаться в течение нескольких часов из-за относительно короткого периода полувыведения (2–4 ч). Однако в случае обширного и прогрессирующего повреждения сердечной мышцы, продолжающегося высвобождения связанного с миофибриллами тропонинов приводит к повышению содержания кардиоспецифических тропонинов Т и I на срок до 7–14 дней. Тропонин-I играет решающую роль в сокращении и расслаблении сердца, особенно в диастолической функции. В. Pan и соавт. [21] в своих исследованиях продемонстрировали, что дефицит тропонина I или мутации гена, кодирующего кардиоспецифический тропонин I, могут приводить к нарушению релаксации клеток миокарда и развитию диастолической дисфункции сердца [21, 22].

Известен некоронарный механизм острого повреждения сердца при ишемическом инсульте, который

возникает в результате дисфункции вегетативной нервной системы с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [23]. Отмечено повышение концентрации кардиоспецифических тропонинов в крови у 20% пациентов после субаракноидального кровоизлияния. Повышение уровня тропонина в пуповинной крови служит объективным ранним предиктором перинатальной смерти у доношенных детей [24]. Механизм повреждения сердца у детей данной категории обусловлен высвобождением катехоламинов в ответ на гипоперфузию заднего отдела гипоталамуса. Области мозга, связанные с повышением концентрации кардиоспецифического тропонина Т в крови, включают островковую долю и правую нижнюю теменную долю. Исходя из этого кардиоспецифические тропонины могут рассматриваться как биохимические маркеры не только повреждения миокарда, но и гипоксического поражения ЦНС. Р. Montaldo и соавт. [25] доказали, что тропонины — прогностический маркер смерти и неблагоприятных исходов у новорожденных с перинатальной гипоксической энцефалопатией. Кроме того, они установили корреляцию маркера с развитием нервной системы в возрасте 18 месяцев у данной категории детей.

Второй биомаркер в диагностике сердечной недостаточности — натрийуретический пептид [26]. У взрослых оценка концентрации натрийуретического пептида в крови считается «золотым стандартом» диагностики сердечной недостаточности, в том числе субклинической диастолической дисфункции; она увеличивается пропорционально степени тяжести заболевания. Натрийуретические пептиды участвуют в морфогенезе различных систем органов, особенно в морфогенезе сердца. Действуя как вазодилататор, они регулируют гемодинамику на уровне плаценты и плода [27].

Семейство натрийуретических пептидов состоит из предсердных, мозговых и натрийуретического пептида типа С: ANP — предсердный натрийуретический пептид (atrial natriuretic peptide), BNP — мозговой натрийуретический пептид (B-type natriuretic peptide) с вариантом NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (N-terminal pro B-type natriuretic peptide). Во II триместре беременности натрийуретическая пептидная система, по-видимому, принимает функцию, которую она выполняет в постнатальном периоде жизни. Система натрийуретических пептидов начинает функционировать к середине внутриутробного периода, чтобы реагировать на объемные стимулы и регулировать кровяное давление, солевой и водный баланс в развивающемся эмбрионе [28]. Все натрийуретические пептиды подавляют рост фибробластов сердца [29]. Это повышает вероятность того, что натрийуретические пептиды могут участвовать в органогенезе сердечно-сосудистой системы эмбриона [30].

Период полураспада в плазме ANP, BNP и NT-proBNP составляет 1, 20 и 120 мин соответственно. Это делает NT-proBNP предпочтительным пептидом для исследования в клинической практике [31–34].

Стимулы высвобождения натрийуретических пептидов включают растяжение кардиомиоцитов, гипоксию или ишемию миокарда и повышение уровня циркулирующего ангиотензина. В результате растяжения миокарда активируется ген натрийуретического пептида В-типа и вырабатывается NT-proBNP. Он подавляет симпатическую нервную систему, стимулирует диурез, снижают периферическое сопротивление и расслабляют гладкие мышцы.

Уровни BNP и NT-proBNP повышаются при рождении и достигают плато на 3–4-й день, после чего следует устойчивое падение до постоянного уровня в младенчестве [35]. Этот всплеск, вероятно, многофакторный, но может быть связан с потерей плацентарной системы низкого давления и воздействием первоначального надсистемного легочного давления, которое подвергает желудочки большому объему и давлению. Такой скачок уровней BNP при рождении может играть регулируемую роль в гемодинамических изменениях, связанных с переходом к внематочной жизни. Считается, что NT-proBNP не проникает через плаценту, поэтому любые изменения данного маркера связаны с процессами, протекающими у плода и новорожденного ребенка [36].

Сердце недоношенного новорожденного отличается от сердца доношенного ребенка уникальными характеристиками. Миокард новорожденного имеет более высокую концентрацию воды и большую долю коллагена, что в отсутствие адекватной реакции на повышение постнагрузки после рождения приводит к диастолической дисфункции и плохому наполнению желудочков. Данная проблема усугубляется гипоксией, анемией и механической вентиляцией легких, которая снижает венозный возврат и препятствует эффективному сокращению. Этот факт может объяснить более высокие концентрации NT-proBNP у недоношенных детей по сравнению с доношенными новорожденными.

В проспективном исследовании с включением недоношенных детей с гестационным возрастом 24–32 нед, у которых были исключены гемодинамически значимый открытый артериальный проток и врожденный порок сердца, установлено повышение уровня BNP в первый постнатальный день со снижением к 6-му дню жизни. Гестационный возраст не влиял на уровень данного биомаркера [37]. Ирландские исследователи предложили в качестве маркера функционирующего гемодинамически значимого открытого артериального протока определять уровень NT-proBNP в плазме крови на 3-й день постнатальной жизни у недоношенных детей [38].



При спонтанном закрытии открытого артериального протока в первые 48 ч жизни уровень NT-proBNP при динамическом определении становится существенно ниже, а при персистенции протока продолжает расти [39, 40]. Несмотря на достаточное количество исследований, в отношении гемодинамической значимости открытого артериального протока у недоношенных детей консенсус по применению данного биомаркера не достигнут.

C. Leufgen [41] в исследовании установил, что определение NT-proBNP в околоплодных водах служит методом диагностики дисфункции миокарда у плода. Хроническая перегрузка объемом, пред- или постнагрузка приводят к вторичной экспрессии генов, участвующих в развитии сердца плода, с последующим ремоделированием сердца, которое опосредуется через BNP. Японские ученые у мышей с нарушением выработки BNP наблюдали мультифокальные фиброзные поражения в желудочках. Это исследование устанавливает BNP как антифибротический фактор кардиомиоцитов *in vivo* и доказывает его роль в качестве регулятора ремоделирования желудочков [42]. Во время внутриутробной жизни ремоделирование миокарда плода является выражением пластичности развития, поэтому BNP может служить полезным маркером в исследованиях по программированию развития сердца плода.

Турецкие исследователи установили, что уровень NT-proBNP в плазме повышается при возникновении диастолической сердечной недостаточности без гипертрофии левых отделов сердца и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [43]. Данный факт придает NT-proBNP высокую диагностическую ценность [44, 45].

Новейшим маркером сердечной недостаточности и прогноза летального исхода служит протеин ST2 (soluble suppression of tumorigenicity-2, растворимый супрессор онкогенности 2-го типа) [46]. В последние годы знания о роли этого протеина в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний широко расширились, выявлены прочные связи с дисфункцией миокарда, фиброзом и ремоделированием. ST2 относится к семейству рецепторов интерлейкина-1 с двумя основными изоформами: клеточной (ST2L) и растворимой, или циркулирующей (sST2) формами [47].

ST2 — рецептор интерлейкина-33, который представляет собой интерлейкин-1-подобный цитокин и может секретироваться живыми клетками в ответ на их повреждение. ST2 высвобождается кардиомиоцитами и фибробластами в ответ на повреждение. Взаимодействие между интерлейкином-33 (IL-33) и клеточной формой ST2L оказывает защитное действие на миокард: уменьшает фиброз, гипертрофию кардиомиоцитов, апоптоз и улучшает функцию миокарда. Растворимая изоформа (sST2) действует как конкурирующий рецептор — ловушка для интерлейкина-33, снижая его кардиопротективный

эффект [48]. Таким образом, sST2 — ложный рецептор IL-33, который блокирует его связывание с ST2L и запуск кардиозащитного механизма.

Уровень sST2 повышен у взрослых пациентов с острым инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью и коррелируют с тяжестью течения заболевания. Кроме того, сочетанное повышение уровня sST2 и NT-proBNP позволяет выявлять пациентов с высоким риском летального исхода. У людей с низкой концентрацией sST2 был низкий уровень смертности. Высокий уровень sST2 связан с повышенным риском ремоделирования левого желудочка при сердечной недостаточности [49].

Благодаря этим открытиям определение уровня sST2 в крови было принято новым «золотым стандартом» для прогноза и мониторинга состояния при сердечной недостаточности [50]. Тем не менее данный тест еще не получил широкого клинического применения. V. Zach и соавт. [51] установили, что высокий уровень биомаркера sST2 в крови связан с повышением смертности при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Однако кроме прогностической информации, полученной на основе уровня растворимого ST2 в сыворотке, мало что известно о продукции этого биомаркера миокардом и регуляции экспрессии ST2, ST2L и инетрлейкина-33 в сердечно-сосудистой системе. Исследователи из Бельгии под руководством J. Bartunek [52] сделали попытку установить связь ST2 с гемодинамическими нарушениями и определить источник продукции ST2, интерлейкина-33 в сердечно-сосудистой системе. Уровень ST2 коррелировал с уровнем NT-proBNP, C-реактивного белка и гемодинамическими переменными, такими как повышение конечного диастолического давления левого желудочка. Уровни ST2, ST2L и интерлейкина-33 измеряли методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в биоптатах миокарда и лейкоцитах у когорты взрослых пациентов с перегрузкой давлением левого желудочка. Продукцию белка ST2 оценивали в эндотелиальных клетках человека. Экспрессию белка интерлейкина-33 определяли иммуногистохимическим методом в эндотелии коронарной артерии. В ходе этих исследований установлено, что сердце, эндотелий и лейкоциты экспрессируют компоненты пути ST2/ST2L/IL-33, однако источник циркулирующего сывороточного ST2 (sST2) не миокард, а эндотелиальные клетки. Полученные данные указывают, что диастолическая нагрузка служит преобладающим гемодинамическим фактором, который способствует выработке ST2 [52].

Позже исследователи из Норвегии в продолжение данного исследования оценили связь между уровнями sST2 и гемодинамическими параметрами, отражающими пред- и постнагрузку правого и левого желудочков сердца. Показано, что высокий уровень sST2 связан с выраженными нарушениями в гемо-

динамике, но эта связь ослабевала по мере клинического улучшения. Уровень sST2 не зависел от степени фиброза миокарда. Результаты данного исследования демонстрируют, что при сердечной недостаточности sST2 отражает гемодинамический стресс, а не патологические процессы в миокарде [53]. На наш взгляд, данные исследования крайне перспективны в оценке степени нарушения гемодинамики и нуждаются в дальнейшем изучении. Опыт оценки уровня sST2 у детей незначительный. Имеются единичные данные о повышении этого показателя у детей с легочной гипертензией и врожденным пороком сердца [54]. Н. You и соавт. [55] провели первое крупное продольное проспективное исследование, связывающее уровень sST2 с исходом у детей с дилатационной кардиомиопатией. Высокое содержание sST2 в крови было связано с увеличением частоты неблагоприятных исходов. Кроме того, комплексное определение sST2 с BNP привело к повышению точности прогноза течения и исхода заболевания, что создает многообещающий и полезный алгоритм для оценки состояния ребенка с сердечной недостаточностью [55].

Белок ST2 может представлять собой важный предиктор иммунного ответа у новорожденных. Стойкое повышение концентрации sST2 в сыворотке крови у детей с сепсисом коррелирует с тяжестью заболевания и смертностью [56]. В 2013 г. T. Stampalija и соавт. [57] установили, что синдром воспалительной реакции плода ассоциирован с повышением концентрации sST2 в пуповинной крови. Исследование демонстрировало высокие уровни sST2 в плазме на протяжении всей беременности у женщин, которые впоследствии перенесли преэклампсию. Эти изменения наблюдались за 6 нед до клинического проявления преэклампсии. У пациентов с преэклампсией с ранним началом наблюдалось существенное изменение концентрации sST2 в плазме крови матери,

начиная с 22 нед беременности. Однако неясно, указывает ли повышение уровня sST2 на иммунные или гемодинамические нарушения, дисфункцию эндотелия у женщины до начала преэклампсии или это повышение концентрации sST2 связано со сдвигом материнского иммунного ответа на тип Th1 (путем ингибирования IL-33) в результате преэклампсии [58].

У новорожденных уровень sST2 не зависит от пола, гестационного возраста и массы тела. Исследования, изучающие связь между концентрацией sST2 в плазме новорожденных с неблагоприятными неонатальными исходами, перспективны [59].

## Заключение

Увеличение числа преждевременных родов и рождение недоношенных новорожденных ставит перед медицинским сообществом огромную задачу по сохранению здоровья и жизни каждого ребенка. Данная задача неосуществима без адекватной оценки и своевременного начала поддержки не только респираторной, но и кардиальной функции. Наше внимание должно быть смещено на возможности выявления плодов, которые с наибольшей вероятностью могут иметь сердечно-сосудистые нарушения в постнатальном периоде. С учетом механизма развития кардиальной дисфункции у недоношенных детей в план обследования новорожденных данной категории должны быть включены определения биомаркеров сердечной недостаточности — NB-proBNP и ST2 и повреждения кардиомиоцитов — тропонин I, что позволит улучшить диагностику и начать своевременное лечение по коррекции кардиальной дисфункции. Понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе дисфункции миокарда как у плода, так и у новорожденного, позволит разработать превентивные мероприятия и изменить терапевтический подход к этим детям.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Burton G.J., Jauniaux E. Development of the Human Placenta and Fetal Heart: Synergic or Independent? *Front Physiol* 2018; 9: 373. DOI: 10.3389/fphys.2018.00373
2. Linask K.K. The heart-placenta axis in the first month of pregnancy: induction and prevention of cardiovascular birth defects. *J Pregnancy* 2013; 2013:320413. DOI: 10.1155/2013/320413
3. Midgett M., Thornburg K., Rugonyi S. Blood flow patterns underlie developmental heart defects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017; 312(3): 632–642. DOI: 10.1152/ajpheart.00641.2016
4. Hamill N., Romero R., Hassan S., Lee W., Myers S.A., Mittal P. The fetal cardiovascular response to increased placental vascular impedance to flow determined with 4-dimensional ultrasound using spatiotemporal image correlation and virtual organ computer-aided analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(2): 153.e1–13. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.11.043
5. Burton G.J., Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218(2S): 745–761. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.577
6. Toyoshima K., Kawataki M., Ohyama M., Shibasaki J., Yamaguchi N., Hoshino R. Tailor-made circulatory management based on the stress-velocity relationship in preterm infants. *J Formos Med Assoc* 2013; 112(9): 510–517. DOI: 10.1016/j.jfma.2013.02.011
7. Giussani D.A., Camm E.J., Niu Y., Richter H.G., Blanco C.E., Gottschalk R., Blake E.Z. Developmental programming of cardiovascular dysfunction by prenatal hypoxia and oxidative stress. *PLoS One* 2012; 7(2): e31017. DOI: 10.1371/journal.pone.0031017
8. Botting K.J., Skeffington K.L., Niu Y., Allison B.J., Brain K.L., Itani N. Translatable mitochondria-targeted protection against programmed cardiovascular dysfunction. *Sci Adv* 2020; 6(34): eabb1929. DOI: 10.1126/sciadv.abb1929
9. Armstrong K., Franklin O., Sweetman D., Molloy E.J. Cardiovascular dysfunction in infants with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child* 2012; 97(4): 372–5. DOI: 10.1136/adc.2011.214205
10. Giesinger R.E., Bailey L.J., Deshpande P., McNamara P.J. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Therapeutic Hypo-

- thermia: The Hemodynamic Perspective. *J Pediatr* 2017; 180: 22–30. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.009
11. Levy P.T., Tissot C., Horsberg Eriksen B., Nestaas E., Rogerson S., McNamara P.J. European Special Interest Group 'Neonatologist Performed Echocardiography' (NPE). Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the Assessment and Management of Neonatal Heart Failure unrelated to Congenital Heart Disease. *Pediatr Res* 2018; 84(1): 78–88. DOI: 10.1038/s41390-018-0075-z
12. Кирьяков К.С., Хатагова Р.Б., Тризна Е.В., Зеленина З.А., Яковлев А.В., Петрова Н.А. Коррекция кислотно-основного состояния при гипоксическо-ишемическом поражении головного мозга у новорожденных. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(1): 40–45. [Kiriakov K.S., Khatagova R.B., Trizna E.V., Zelenina Z.A., Yakovlev A.V., Petrova N.A. Correction of the acid-base balance in the presence of the hypoxic-ischemic brain damage in newborns. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i pediatrii* 2018; 63(1): 40–45. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-40-45
13. Tapia-Rombo C.A., Carpio-Hernández J.C., Salazar-Acuña A.H., Alvarez-Vázquez E., Mendoza-Zanella R.M. Detection of transitory myocardial ischemia secondary to perinatal asphyxia. *Arch Med Res* 2000; 31(4): 377–383. DOI: 10.1016/s0188-4409(00)00088-6
14. Robertson N.J., Faulkner S., Fleiss B., Bainbridge A., Andorka C., Price D. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model. *Brain* 2013; 136(1): 90–105. DOI: 10.1093/brain/awt285
15. Liu J.Q., Lee T.F., Bigam D.L., Cheung P.Y. Effects of post-resuscitation treatment with N-acetylcysteine on cardiac recovery in hypoxic newborn piglets. *PLoS One* 2010; 5(12): 15322. DOI: 10.1371/journal.pone.0015322
16. Santhanakrishnan R., Chong J.P., Ng T.P., Ling L.H., Sim D., Leong K.T. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(12): 1338–47. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs130
17. Jhund P.S., Claggett B.L., Voors A.A., Zile M.R., Packer M., Pieske B.M. Elevation in high-sensitivity troponin T in heart failure and preserved ejection fraction and influence of treatment with the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696. *Circ Heart Fail* 2014; 7(6): 953–959. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001427
18. Sternberg M., Pasini E., Chen-Scarabelli C., Corsetti G., Patel H., Linardi D. Elevated Cardiac Troponin in Clinical Scenarios Beyond Obstructive Coronary Artery Disease. *Med Sci Monit* 2019; 25: 7115–7125. DOI: 10.12659/MSM.915830
19. Kajioka S., Takahashi-Yanaga F., Shahab N., Onimaru M., Matsuda M., Takahashi R. Endogenous cardiac troponin T modulates Ca(2+)-mediated smooth muscle contraction. *Sci Rep* 2012; 2: 979. DOI: 10.1038/srep00979
20. Tarkowska A., Furmaga-Jabłońska W. The Evaluation of Cardiac Troponin T in Newborns. *Biomed Hub* 2017; 2(3): 1–7. DOI: 10.1159/000481086
21. Pan B., Xu Z.W., Xu Y., Liu L.J., Zhu J., Wang X. Diastolic dysfunction and cardiac troponin I decrease in aging hearts. *Arch Biochem Biophys* 2016; 603: 20–8. DOI: 10.1016/j.abb.2016.05.008
22. Li Y., Zhang L., Jean-Charles P.Y., Nan C., Chen G., Tian J. Dose-dependent diastolic dysfunction and early death in a mouse model with cardiac troponin mutations. *J Mol Cell Cardiol* 2013; 62: 227–236. DOI: 10.1016/j.jmcc.2013.06.007
23. Lin X.Q., Zheng L.R. Myocardial ischemic changes of electrocardiogram in intracerebral hemorrhage: A case report and review of literature. *World J Clin Cases*. 2019; 7(21): 3603–3614. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i21.3603
24. Neves A.L., Henriques-Coelho T., Leite-Moreira A., Areias J.C. Cardiac injury biomarkers in paediatric age: Are we there yet? *Heart Fail Rev* 2016; 21(6): 771–781. DOI: 10.1007/s10741-016-9567-2
25. Montaldo P., Rosso R., Chello G., Giliberti P. Cardiac troponin I concentrations as a marker of neurodevelopmental outcome at 18 months in newborns with perinatal asphyxia. *J Perinatol* 2014; 34(4): 292–295. DOI: 10.1038/jp.2014.1
26. Lin D.C., Diamandis E.P., Januzzi J.L. Jr., Maisel A., Jaffe A.S., Clerico A. Natriuretic peptides in heart failure. *Clin Chem* 2014; 60(8): 1040–1046. DOI: 10.1373/clinchem.2014.223057
27. Stebbing P.N., Gude N.M., King R.G., Brennecke S.P. Alpha-atrial natriuretic peptide-induced attenuation of vasoconstriction in the fetal circulation of the human isolated perfused placenta. *J Perinat Med* 1996; 24(3): 253–60. DOI: 10.1515/jpme.1996.24.3.253
28. Cameron V.A., Ellmers L.J. Minireview: natriuretic peptides during development of the fetal heart and circulation. *Endocrinol* 2003; 144(6): 2191–2194. DOI: 10.1210/en.2003-0127
29. Baldini P.M., De Vito P., Fraziano M., Mattioli P., Luly P., Di Nardo P. Atrial natriuretic factor inhibits mitogen-induced growth in aortic smooth muscle cells. *J Cell Physiol* 2002; 193(1): 103–109. DOI: 10.1002/jcp.10155
30. Cameron V.A., Ellmers L.J. Minireview: natriuretic peptides during development of the fetal heart and circulation. *Endocrinol* 2003; 144(6): 2191–2194. DOI: 10.1210/en.2003-0127
31. Nishikimi T., Kuwahara K., Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol* 2011; 57(2): 131–140. DOI: 10.1016/j.jicc.2011.01.002
32. Oremus M., McKelvie R., Don-Wauchope A., Santaguida P.L., Ali U., Balion C. A systematic review of BNP and NT-proBNP in the management of heart failure: overview and methods. *Heart Fail Rev* 2014; 19(4): 413–419. DOI: 10.1007/s10741-014-9440-0
33. Girsén A., Ala-Kopsala M., Mäkitallio K., Vuolteenaho O., Räsänen J. Cardiovascular hemodynamics and umbilical artery N-terminal peptide of proB-type natriuretic peptide in human fetuses with growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(3): 296–303. DOI: 10.1002/uog.3934
34. Moriichi A., Cho K., Mizushima M., Furuse Y., Akimoto T., Yamada T. B-type natriuretic peptide levels at birth predict cardiac dysfunction in neonates. *Pediatr Int* 2012; 54(1): 89–93. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2011.03500.x
35. Nadar S.K., Shaikh M.M. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care. *Card Fail Rev* 2019; 5(1): 50–56. DOI: 10.15420/cfr.2018.27.2
36. Kindler A., Seipolt B., Heilmann A., Range U., Rüdiger M., Hofmann S.R. Development of a Diagnostic Clinical Score for Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus. *Front Pediatr* 2017; 5: 280. DOI: 10.3389/fped.2017.00280
37. 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; 105(8): e352–355. DOI: 10.1111/apa.13480
38. Farombi-Oghuvbu I., Matthews T., Mayne P.D., Guerin H., Corcoran J.D. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93(4): 257–260. DOI: 10.1136/adc.2007.120691
39. El-Khuffash A., Molloy E. The Use of N-Terminal-Pro-BNP in Preterm Infants. *Int J Pediatr* 2009; 2009: 175216. DOI: 10.1155/2009/175216
40. Farombi-Oghuvbu I., Matthews T., Mayne P.D., Guerin H., Corcoran J.D. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008; 93(4): F257–260. DOI: 10.1136/adc.2007.120691



41. Leufgen C., Gembruch U., Stoffel-Wagner B., Fimmers R., Merz W.M. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in amniotic fluid of fetuses with known or suspected cardiac load. *PLoS One* 2017; 12(5): e0177253. DOI: 10.1371/journal.pone.0177253
42. Liu Y., Huang Z.L., Gong L., Zhang Z., Zhang S.C., Zhou Y.X. N-terminal pro-brain natriuretic peptide used for screening hemodynamically significant patent ductus arteriosus in very low birth weight infants: How and when? *Clin Hemorheol Microcirc* 2020; 75(3): 335–347. DOI:10.3233/CH-190803
43. Tu cu A., Yildirimtürk O., Aytekin S. Diyastolik kalp yetersizli i tanisinda N-terminal B-tipi natriüretik peptidin yeri: Eko-kardiyografi bulgulari ile kar ila tirma [The diagnostic value of N-terminal B-type natriuretic peptide in diastolic heart failure: comparison with echocardiographic findings]. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2009; 37(2):112–121. (In Turkish.)
44. Tschöpe C., Kasner M., Westermann D., Gaub R., Poller W.C., Schultheiss H.P. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005; 26(21): 2277–2284. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi406
45. Nadar S.K., Shaikh M.M. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care. *Card Fail Rev* 2019; 5(1): 50–56. DOI: 10.15420/cfr.2018.27.2
46. Pascual-Figal D.A., Januzzi J.L. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2015; 115(7): 3–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.034
47. Luo K., Zhang W., Sui L., Li N., Zhang M., Ma X. et al. DlgR1, a novel membrane receptor of the immunoglobulin gene superfamily, is preferentially expressed by antigen-presenting cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 287(1): 35–41. DOI: 10.1006/bbrc.2001.5539
48. Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y., Murphy E., McClanahan T.K. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005; 23(5): 479–490. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.09.015
49. Jirak P., Mirna M., Wernly B., Paar V., Hoppe U.C., Lichtenaue M. Assessment of Cardiac Remodeling-A Chance for Novel Cardiac Biomarkers? *J Clin Med* 2020; 9(7): 2087. DOI: 10.3390/jcm9072087
50. Bayés-Genís A., Núñez J., Lupón J. Soluble ST2 for Prognosis and Monitoring in Heart Failure: The New Gold Standard? *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(19): 2389–2392. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.031
51. Zach V., Bähr F.L., Edelmann F. Suppression of Tumorigenicity 2 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Card Fail Rev* 2020; 6: 1–7. DOI: 10.15420/cfr.2019.10
52. Bartunek J., Delrue L., Van Durme F., Muller O., Casselman F., De Wiest B. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(25): 2166–2174. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.09.027
53. Broch K., Andreassen A.K., Ueland T., Michelsen A.E., Stueflotten W., Aukrust P. Soluble ST2 reflects hemodynamic stress in non-ischemic heart failure. *Int J Cardiol* 2015; 179: 378–384. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.003
54. Greenway S.C. The Continuation of Trickle-Down Medicine: Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 (sST2) in Pediatric Heart Failure. *Can J Cardiol* 2019; 35(6): 692–693. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.02.025
55. You H., Jiang W., Jiao M., Wang X., Jia L., You S. Association of Soluble ST2 Serum Levels With Outcomes in Pediatric Dilated Cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2019; 35(6): 727–735. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.02.016
56. Hoogerwerf J.J., Tanck M.W., van Zoelen M.A., Wittebole X., Laterre P.F., van der Poll T. Soluble ST2 plasma concentrations predict mortality in severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010; 36(4): 630–637. DOI: 10.1007/s00134-010-1773-0.
57. Stampalija T., Romero R., Korzeniewski S.J., Chaemsaitong P., Miranda J., Yeo L. Soluble ST2 in the fetal inflammatory response syndrome: in vivo evidence of activation of the anti-inflammatory limb of the immune response. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26(14): 1384–1393. DOI: 10.3109/14767058.2013.784258.
58. Romero R., Chaemsaitong P., Tarca A.L., Korzeniewski S.J., Maymon E., Pacora P. Maternal plasma-soluble ST2 concentrations are elevated prior to the development of early and late onset preeclampsia – a longitudinal study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31(4): 418–432. DOI: 10.1080/14767058.2017.1286319
59. Meeusen J.W., Johnson J.N., Gray A., Wendt P., Jefferies J.L., Jaffe A.S. Soluble ST2 and galectin-3 in pediatric patients without heart failure. *Clin Biochem* 2015; 48(18): 1337–1340. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.08.007

Поступила: 04.02.21

Received on: 2021.02.04

#### Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

#### Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest.