

УДК 616.127-008-02:616.94]-036.1-07-053.3

О.К. Колоскова, Н.М. Крецу, Т.М. Білоус

Щодо окремих клініко-параклінічних маркерів сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції в новонароджених

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.2(86): 41-48; doi 10.15574/PP.2021.86.41

For citation: Koloskova OK, Kretsu NM, Bilous TM. (2021). Certain clinical and paraclinical markers of sepsis-induced myocardial dysfunction in newborn. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(86): 41-48. doi 10.15574/PP.2021.86.41

Проблема неонатального сепсису посідає одне з провідних місць у неонатальній практиці. Актуальним залишається питання ранньої діагностики кардіоваскулярних розладів у новонароджених із сепсисом із застосуванням сучасних методів дослідження, що можуть бути використані як скринінгові методи з метою верифікації можливого розвитку міокардіальної дисфункції.

Мета — вивчити роль окремих клінічних і параклінічних маркерів міокардіальної дисфункції в новонароджених із сепсисом.

Матеріали та методи. Для реалізації поставленої мети під спостереження перебували 69 новонароджених із проявами генералізованого інфекційно-запального процесу. До I групи увійшли 32 (46,4%) новонароджені з терміном гестації 37–42 тижні, до II групи — 37 (53,6%) передчасно народжених немовлят із терміном гестації до 36 тижнів включно.

Результати. Установлено, що в матерів, які народили передчасно, порівняно з матерями новонароджених I групи частіше спостерігається передчасний розрив плодових оболонок, проте в 1,5 раза рідше вказується на інфекційні захворювання сечостатевої системи вагітної. Генералізований інфекційно-запальний процес у неонатальному періоді в доношених новонароджених дітей супроводжується електрокардіографічними ознаками перевантаження міокарда лівого шлуночка, що також асоціюється з жіночою статтю ($r=0,30$), пологорозрішенням шляхом кесаревого розтину ($r=0,27$) та оцінкою стану новонародженого за шкалою Апгар на п'ятій хвилині ($r=-0,33$).

Висновки. Підвищення сироваткової активності лактатдегідрогенази можна розглядати як маркер кардіоваскулярної дисфункції, спричиненої неонатальним сепсисом, особливо в субпопуляції доношених новонароджених. Виявлені зміни електрофізіологічної активності серця обумовлюють необхідність рутинного застосування електрокардіографії в новонароджених із проявами септичного процесу.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: неонатальний сепсис, міокардіальна дисфункція.

Certain clinical and paraclinical markers of sepsis-induced myocardial dysfunction in newborn

O.K. Koloskova, N.M. Kretsu, T.M. Bilous

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The problem of neonatal sepsis continues to be one of the leading places in neonatal practice. The issues of early diagnostics of cardiovascular disorders in neonates with sepsis by means of up-to-date methods of examination remain relevant. They can be used as screening methods with the purpose to verify possible development of cardiovascular dysfunction.

Purpose — to study the meaning of certain clinical and paraclinical markers of myocardial dysfunction in neonates with sepsis.

Materials and methods. In order to realize the objective we have observed 69 neonates with signs of generalized infectious-inflammatory process. Group I (32 patients — 46,4%) included neonates with the term of gestation 37–42 weeks, group II included 37 preterm neonates (53,6%) with the term of gestation under 36 week inclusive.

Results. It was found that in mothers who gave birth prematurely, compared to mothers of newborns of group I, premature rupture of membranes occurred more often, but 1.5 times less often — indications of infectious diseases of the genitourinary system of the pregnant woman. Generalized infectious-inflammatory process during the neonatal period of term infants is accompanied by electrocardiographic signs of left ventricular overload associated with female sex ($r=0,30$), delivery by cesarean section ($r=0,27$), and assessment of neonatal condition by a 5-minute Apgar score ($r=-0,33$).

Conclusions. Increased values of lactate dehydrogenase activity in the blood serum of both term and preterm neonates are associated with left ventricular overload in the term ones, and right ventricular overload in the preterm infants. Changes found in electrophysiological heart activity promote the necessity of a routine use of electrocardiography in neonates with signs of septic process.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: neonatal sepsis; myocardial dysfunction.

Отдельные клинико-параклинические маркеры сепсис-индуцированной миокардиальной дисфункции у новорожденных

Е.К. Колоскова, Н.М. Крецу, Т.М. Білоус

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Проблема неонатального сепсиса занимает одно из ведущих мест в неонатальной практике. Актуальным остается вопрос ранней диагностики кардиоваскулярных расстройств у новорожденных с сепсисом с применением современных методов исследования, которые могут быть использованы в качестве скрининговых методов с целью верификации возможного развития миокардиальной дисфункции.

Цель — изучить роль отдельных клинических и параклинических маркеров миокардиальной дисфункции у новорожденных с сепсисом.

Материалы и методы. Для реализации поставленной цели под нашим наблюдением находились 69 новорожденных с проявлениями генерализованного инфекционно-воспалительного процесса. В I группу вошли 32 (46,4%) новорожденных со сроком гестации 37–42 недели, во II группу — 37 (53,6%) недоношенных новорожденных со сроком гестации 36 недель включительно.

Результаты. Установлено, что у преждевременно родивших матерей по сравнению с матерями новорожденных I группы, чаще наблюдается преждевременный разрыв плодных оболочек, однако в 1,5 раза реже указывается на инфекционные заболевания мочеполовой системы беременной. Генерализованный инфекционно-воспалительный процесс в неонатальном периоде у доношенных новорожденных детей сопровождается электрокардиографическими признаками перегрузки миокарда левого желудочка, также ассоциируется с женским полом ($r=0,30$), родоразрешением путем кесарева сечения ($r=0,27$) и оценкой состояния новорожденного по шкале Апгар на пятой минуте ($r=-0,33$).

Выводы. Повышение сывороточной активности лактатдегидрогеназы можно рассматривать в качестве маркера кардиоваскулярной дисфункции, вызванной неонатальным сепсисом, особенно в субпопуляции доношенных новорожденных. Выявленные изменения электрофизиологических активности сердца обуславливают необходимость рутинного применения электрокардиографии у новорожденных с проявлениями септического процесса.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом указанного учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: неонатальный сепсис, миокардиальная дисфункция.

Вступ

Кардіоваскулярні порушення в неонатальному періоді — це сукупність розладів, що виникають у новонароджених із боку серцево-судинної системи у відповідь на супутню патологію або інші патологічні стани. Актуальність проблеми визначається високою частотою цієї нозології та поліморфізмом клінічних проявів. Саме тому клінічна оцінка гемодинамічних розладів утруднена носить суб'єктивний характер і часто не дає змоги виявити ранні порушення з боку серцево-судинної системи [5].

Порушення серцевого ритму, що виникають у періоді новонародженості, частіше за все пов'язані з екстракардіальними причинами і відображають стан фізіологічного напруження або нестабільність вітальних функцій [14]. Серцева дисфункція є загальновизнаним ускладненням тяжкого сепсису та септичного шоку. Проте в доступній літературі доволі обмежена кількість робіт, присвячених сепсис-індукованій міокардіальній дисфункції в неонатології [1]. Патогенез цього захворювання багатогранний, характеризується складною динамікою, широким спектром поліорганних і функціонально-метаболічних порушень, що контролюють його на органному, клітинному й молекулярному рівнях. Інфекційно-запальний процес є значним ушкоджувальним фактором, що призводить до порушення енергетичного обміну на рівні клітини, зменшення утворення макроергів у мітохондріях кардіоміоцитів та до реалізації процесів загибелі клітин шляхом апоптозу [6].

Опосередкована сепсисом дисфункція міокарда є одним із найпоширеніших компонентів поліорганної невідповідності при тяжкому сепсисі й септичному шоку [4]. Установлено,

що показник смертності від сепсису зростає вдвічі в пацієнтів, у яких розвинулася серцево-судинна дисфункція і септичний шок [7]. Таким чином, актуальним залишається питання ранньої діагностики кардіоваскулярних розладів у новонароджених із застосуванням сучасних методів дослідження, що можуть бути використані як скринінгові методи з метою верифікації можливого розвитку серцево-судинної дисфункції при генералізованому інфекційно-запальному процесі.

Мета дослідження — вивчити роль окремих клінічних і параклінічних маркерів міокардіальної дисфункції в новонароджених із сепсисом.

Матеріали та методи дослідження

Для реалізації поставленої мети під спостереженням на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених, відділення патології новонароджених і відділення виходжування передчасно народжених дітей ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці перебували 69 новонароджених із проявами генералізованого інфекційно-запального процесу. До I групи увійшли 32 (46,4%) новонароджені з терміном гестації 37–42 тижні ($38,5 \pm 0,24$ тижня), до II групи — 37 (53,6%) передчасно народжених немовлят із терміном гестації до 36 тижнів включно ($32,4 \pm 0,40$ тижня) ($p < 0,05$). За статтю обстежені групи розподілилися так: у I групі частка хлопчиків становила 68,75%, у II групі — відповідно 51,35% ($p > 0,05$). Середні показники маси тіла й довжини тіла при народженні становили відповідно $3297,3 \pm 115,84$ г і $52,5 \pm 0,75$ см у I групі та $1810,9 \pm 80,46$ г і $42,2 \pm 0,69$ см у II групі ($p < 0,05$).

Закономірними вважалися виявлені міжгрупові відмінності за гестаційним віком і показ-

никами фізичного розвитку новонароджених. Ці відмінності відображають коректність формування груп. Серед доношених новонароджених хлопчики страждали на сепсис вірогідно частіше, а для передчасно народжених дітей такої закономірності не виявлено. Слід зазначити, що середній вік матерів хворих по групах порівняння значущих відмінностей не мав (у I групі він становив $30,9 \pm 1,24$ року, у II групі — $29,5 \pm 1,08$ року ($p > 0,05$)). Натомість, пологорозрішення шляхом кесаревого розтину частіше спостерігалось в групі передчасно народжених немовлят ($56,76\%$ — у II групі, $28,1\%$ — у I групі ($p < 0,05$)).

До групи контролю парним методом за інформованої згоди батьків долучалися аналогічної статі та віку (до 28-ї доби життя) 26 новонароджених неонатальних відділень обласної дитячої клінічної лікарні. У цих дітей інфекційно-запальні захворювання були спростовані, а переважними нозологічними формами визнані гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, порушення вигодовування тощо. Середній вік становив $38,7 \pm 0,23$ тижня, хлопчиків було $53,8\%$, маса тіла при народженні дорівнювала $3237,1 \pm 111,17$ г, довжина тіла — $52,3 \pm 0,58$ см, середній вік матері — $26,8 \pm 1,20$ року, народжені шляхом кесаревого розтину — $26,9\%$ випадків.

Обстеження і лікування хворих із неонатальним сепсисом здійснювалися відповідно до сучасних міжнародних настанов і рекомендацій [12,13]. Усім новонародженим, окрім клінічного обстеження на базі біохімічної лабораторії ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» з використанням біохімічного аналізатора «NTI BioChem FC-200» (США) та реактивів фірми «Cormay» (Польща), проводилося біохімічне визначення маркерів ішемічного ураження міокарда в сироватці крові з орієнтиром на літературні нормативи вивчених маркерів [3]. Так, активність лактатдегідрогенази (ЛДГ, норма — $225-430$ ОД/л) визначалася з урахуванням рекомендацій Німецької асоціації клінічної хімії (DGKC), активність креатинфосфокінази, фракції МВ (КФК-МВ, норма — 24 ОД/л) досліджувалася за рекомендаціями Міжнародної федерації клінічної хімії (IFCC).

Для вивчення функціонального стану міокарда використовувалася електрокардіографія (ЕКГ) у стандартних відведеннях Ейнтховена (I, II, III), у посиленних однополюсних відведеннях від кінцівок за Гольденбергом (aVR, aVL, aVF) і у 6 прекардіальних відведеннях за Вільсоном (V1 — V6) зі швидкістю руху стрічки

50 мм/с. ЕКГ виконувалася на електрокардіографі «Nihon Kohden Cardiofax C» (Японія) після годування новонародженого. Записувалася і оцінювалася ЕКГ відповідно до загальноприйнятої в неонатології методики [9], визначалася тривалість інтервалу PQ і стан основних зубців (P, R, S). Усі показники порівнювалися з показниками здорових новонароджених відповідного терміну гестації [11].

Дослідження проводилися методом «дослід — контроль» у паралельних групах із застосуванням простої випадкової вибірки за інформованої згоди батьків пацієнтів та виконувалися відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджувався Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. Статистична обробка результатів здійснювалася за допомогою методів варіаційної статистики з обчисленням середньої арифметичної величини (M) і стандартної похибки середньої (m). Для оцінки кореляційних взаємозв'язків між якісними показниками використовувався метод Спірмена з обчисленням сили зв'язку (r) та його вірогідності (P). Показники клініко-епідеміологічного ризику оцінювалися за обчисленням відношення шансів події (ВШ) і відносного ризику (ВР) з урахуванням їх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ), а також показника атрибутивного ризику (АР). Статистична обробка фактичних даних проводилася за допомогою програми «StatSoft Statistica v 6.0» при відомому числі спостережень (n). Критичний рівень значущості «P» при перевірці статистичних гіпотез у цьому дослідженні вважався при $p < 0,05$.

Таблиця 1

Дані акушерського анамнезу та стану здоров'я матерів (%)

Показник	I група (n=32)	II група (n=37)	Контрольна група (n=26)
Загроза викидня	9,4	10,8	—
Викидні в анамнезі	6,25	16,2	—
Плацентарна дисфункція	3,1	2,7	—
Багатоводдя	12,5	10,8	11,5
Хоріоамніоніт	—	5,4	—
Передчасний розрив плідних оболонок	—	24,3*	3,8
Наявність меконіальних вод	18,7	16,2	15,4
Інфекції сечостатевої системи	25	16,2	11,5

Примітка: *P II:Контр.<0,05.

Характеристика стану дітей після народження

Показник	I група (n=32)	II група (n=37)	Контрольна група (n=26)	P
Оцінка за шкалою Апгар у балах, 1-ша хвилинка	6,25±0,37	5,92±0,19	7,16±0,23	P _{I,II} >0,05 P _{I,II:Контр.} <0,05
Оцінка за шкалою Апгар у балах, 5-та хвилинка	7,18±0,41	6,21±0,34	8,32±0,17	P _{I,II} >0,05 P _{I,II:Контр.} <0,05
Частка дітей, яким проводили реанімаційні заходи в пологовій залі, %	32,3	64,9	11,54	P _{I,II} <0,05 P _{I,II:Контр.} <0,05
Частка дітей, які потребували проведення штучної вентиляції легень, %	38,7	37,5	–	>0,05
Частка дітей, які потребували застосування інотропних препаратів у пологовому будинку, %	23,3	28,6	–	>0,05

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами аналізу акушерського анамнезу та стану здоров'я матерів виявлено акушерську й соматичну патологію (табл. 1).

Під час дослідження не встановлено статистично вірогідних розбіжностей за частотою наведених у таблиці 1 патологічних станів і ускладнень перебігу вагітності в матерів дітей клінічних груп порівняння, за винятком окремих випадків їх відсутності, можливо, унаслідок недостатньої вибірки в таких групах. Водночас у матерів, які народили передчасно, порівняно з матерями новонароджених I групи частіше спостерігався передчасний розрив плодових оболонок, проте в 1,5 раза рідше вказувалося на інфекційні захворювання сечостатевої системи вагітної.

Для оцінки залучення міокарда до інфекційно-запального процесу при неонатальному сепсисі важливим вважалися дослідження анамнезу новонароджених хворих, оскільки в частини таких дітей вже при народженні траплялися відмінності у клінічному стані, які могли асоціюватися з генералізованою інфекцією. У таблиці 2 наведено основні клінічні характеристики, що відображають адаптацію хворих клінічних груп порівняння до позаутробних умов життя, а також обсяг терапії, що протезувала основні вітальні функції.

Незважаючи на відсутність достовірних відмінностей за показниками оцінки адаптації дитини до позаутробних умов життя, визначеної за шкалою Апгар, відмічалася тенденція до нижчої бальної оцінки як на першій, так і на п'ятій хвилині життя в представників II групи. На наш погляд, це свідчило про гіршу адаптацію передчасно народжених дітей до умов позаутробного життя, що підтверджува-

лося достовірно вищим відсотком таких хворих, яким проводилися заходи щодо серцево-легеневій реанімації ($p<0,05$). Передчасно народжені діти, які страждали на неонатальний сепсис, децю частіше отримували в пологодопоміжному закладі інотропну підтримку. Водночас тривалість інотропної підтримки в передчасно народжених дітей була вірогідно довшою і сягала $4,3\pm 0,54$ доби у II групі та $2,3\pm 0,57$ доби у I групі ($p<0,05$). Середньотерапевтична доза добутаміну становила у I групі $6,2\pm 0,85$ мкг/кг/хв, у II групі — $4,7\pm 0,67$ мкг/кг/хв ($p>0,05$), що відображало, швидше за все, особливості призначення препаратів інотропної підтримки з урахуванням терміну гестації, ніж тяжкість порушення з боку серцево-судинної системи у хворих із неонатальним сепсисом. Водночас середня сумарна доза препарату позитивної інотропної підтримки в умовах пологодопоміжного закладу в передчасно народжених дітей сягала $20,21$ мкг/кг/хв, а в доношених пацієнтів — $14,29$ мкг/кг/хв ($p<0,05$), що, на наш погляд, відображало серйозніший ступінь ураження серцево-судинної системи унаслідок перебігу генералізованого інфекційно-запального процесу в новонароджених, які народилися передчасно. Стосовно групи контролю відмічено, що в 11,5% випадків загальний стан після народження оцінений як тяжкий, у 38,5% — як середньої тяжкості, проте в жодному випадку новонароджені не потребували інотропної підтримки.

При цьому призначена терапія не дала змоги досягти принципового поліпшення функції серця. Це проявлялося статистично вірогідними розбіжностями за показниками середньоартеріального тиску, який у групі доношених хворих становив $49,2\pm 1,00$ мм рт. ст., а в передчасно народжених дітей — $46,8\pm 0,51$ мм рт. ст. ($p<0,05$). В умовах відділення інтенсивної

Таблиця 3

Основні електрокардіографічні показники та виявлені зміни в дітей клінічних груп порівняння

Показник	I група (n=32)	II група (n=37)	Контрольна група (n=26)	p
Синусова тахікардія, %	–	13,5	–	
Передсердна екстрасистоія, %	–	5,4	–	
Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса, %	33,3	35,7	3,85	PI:II>0,05 PI,II:Контр.<0,05
Порушення процесів реполяризації, %	78,6	86,7	23,1	PI:II>0,05 PI,II:Контр.<0,05
Амплітуда зубця Р у II відведенні, мм	1,80±0,10	2,01±0,12	1,36±0,14	PI:II>0,05 PI,II:Контр.<0,05
Тривалість інтервалу PQ, с	0,10±0,003	0,09±0,004	0,09±0,004	PI:II=0,05 PI:Контр.<0,05
Вкорочення інтервалу PQ, %	4,0	13,8	–	>0,05
Амплітуда зубця RV1, мм	12,60±1,06	10,48±0,84	15,0±1,48	PI:II>0,05 PI,II:Контр.<0,05
Амплітуда зубця SV1, мм	7,40±1,07	6,52±0,74	8,71±2,26	PI:II>0,05
Амплітуда зубця RV6, мм	13,00±1,15	12,52±0,93	12,0±1,38	PI:II>0,05
Амплітуда зубця SV6, мм	8,96±0,63	7,38±0,57	7,57±0,75	PI:II=0,05
Перевантаження лівого шлуночка, %	76,0	48,3	3,85	PI:II<0,05 PI,II:Контр.<0,05
Перевантаження правого шлуночка, %	68,0	93,1	23,1	PI:II<0,05 PI,II:Контр.<0,05

терапії новонароджених дітей, до якого пацієнти, хворі на неонатальний сепсис, переводилися з пологодопоміжних закладів області, інотропна підтримка проводилася в обох клінічних групах з приблизно однаковою частотою: 23,3% у I групі та 14,7% у II групі ($p>0,05$), причому фракція викиду серця під час ехокардіографії у групі недоношених дітей була вищою: $77,6\pm 0,94\%$ проти $73,7\pm 1,07\%$ у групі доношених хворих ($p<0,05$).

У таблиці 3 наведено основні ЕКГ-зміни у хворих клінічних груп порівняння.

За даними таблиці 3, синусова тахікардія та передсердна екстрасистоія спостерігалися лише в передчасно народжених дітей, що супроводжувалося порушенням процесів реполяризації та відносним укороченням інтервалу PQ, що, можливо, пояснювалося впливом інфекційного фактора на збудливість і провідність електричного імпульсу в міокарді. Достовірна схильність до збільшення амплітуди Р у II стандартному відведенні у групах порівняння відносно групи контролю, очевидно, пов'язана з кардіальним дистресом і проведеними реанімаційними заходами, а також із морфофункціональною незрілістю та напруженістю адаптаційних процесів (у II групі порівняння). Так, встановлено, що в пацієнтів II групи переважали випадки укорочення інтервалу PQ менше 0,08 с (17,2%) проти 4,0%

у часно народжених дітей, а тривалість інтервалу PQ менше 0,1 с — відповідно у 48,0% дітей I групи та у 79,3% передчасно народжених пацієнтів ($p<0,05$). Попри відсутність статистично вірогідних відмінностей за розподілом оцінки частоти серцевих скорочень у клінічних групах порівняння, виявлені тенденції відображали висловлене вище припущення про залучення електричної збудливості та провідної системи міокарда передчасно народжених дітей із прискоренням генерації та проведення електричного імпульсу й укороченням інтервалу PQ.

За наведеними даними, генералізований інфекційно-запальний процес у неонатальному періоді в доношених новонароджених дітей супроводжувався ЕКГ-ознаками перевантаження міокарда лівого шлуночка, а в передчасно народжених дітей — правих відділів серця, що можна пояснити в тому числі анатомофізіологічними особливостями таких дітей, зокрема, персистуючим фетальним кровообігом і відносною легеневою гіпертензією. Проведений кореляційний аналіз показав наявність слабкого зв'язку ознак перевантаження лівого шлуночка в новонароджених хворих на сепсис із жіночою статтю ($r=0,30$, $p=0,02$), пологорозрішенням шляхом кесаревого розтину ($r=0,27$, $p=0,04$) та оцінкою стану новонародженого за шкалою Апгар на п'ятій хвилині ($r=-0,33$, $p=0,01$).

Таблиця 4

Показники ризику підвищеної активності лактатдегідрогенази в дітей з неонатальним сепсисом

Показник	ВШ (95% ДІ)	ВР (95% ДІ)	АР
ЛДГ вище 400 Од/л, I група відносно контрольної	15,8 (7,82–31,73)	3,59 (2,26–5,71)	0,60
ЛДГ вище 400 Од/л, II група відносно контрольної	11,0 (5,55–21,60)	2,91 (1,82–4,64)	0,53
ЛДГ вище 430 Од/л, I група відносно контрольної	34,5 (14,71–80,92)	4,23 (2,15–8,30)	0,69
ЛДГ вище 430 Од/л, II група відносно контрольної	18,9 (8,27–43,30)	3,04 (1,53–6,02)	0,60

Слід зазначити, що ЕКГ-маркери перевантаження правого шлуночка, які відмічалися переважно в передчасно народжених дітей, асоціювалися зі значним зсувом лейкоцитарної формули вліво, що проявлялося статистично значущими кореляційними зв'язками ознак таких перевантажень камер серця з відносним вмістом метамієлоцитів у крові новонароджених дітей, хворих на сепсис, ($r=0,85$, $p=0,03$) і паличкоядерних нейтрофілів ($r=0,33$, $p=0,01$). Водночас, якщо зазначені зв'язки частково можна пояснити з позиції анатомо-фізіологічних особливостей системи кровотворення новонароджених за різного гестаційного віку, то статистично вірогідний зв'язок ЕКГ-ознак перевантаження правих відділів серця з активністю в сироватці крові ЛДГ ($r=0,42$, $p=0,001$) можна визначити лише як маркер клітинної нестабільності міокардіоцитів.

Аналіз частоти розподілу низьких показників сироваткової активності ЛДГ у клінічних групах порівняння виявив, що активність менше 140 Од/л відмічалась у 3,1% дітей I групи та у 5,4% новонароджених II групи порівняння, активність менше 225 Од/л – відповідно у 18,8% та 21,6% новонароджених ($p>0,05$). Випадки найнижчої активності ЛДГ спостерігалися в контрольній групі (менше 140 Од/л – у 36%, менше 225 Од/л – у 60% новонароджених), а у хворих на сепсис дітей частота низьких показників активності цього ферменту була меншою, передусім у доношених дітей. З огляду на це можна припустити, що підвищені значення активності ЛДГ, з одного боку, асоціюються з електрофізіологічними маркерами

Таблиця 5

Показники активності креатинфосфокінази, МВ-фракції, у сироватці крові новонароджених клінічних груп порівняння ($M \pm m$)

Показник	I група (n=32)	II група (n=37)	Контрольна група (n=4)
КФК-МВ, Од/л	58,7±4,13	64,03±7,39	30,12±1,93

Примітка: $P_{к.г.г.} < 0,05$.

перевантаження міокарда правого шлуночка (які відмічаються у 93,1% передчасно народжених хворих), а з іншого – можуть вважатися критеріями ризику наявності генералізованого інфекційно-запального процесу в когорті новонароджених дітей.

У роботі показано, що підвищені показники активності ЛДГ у сироватці крові як у доношених, так і в передчасно народжених дітей асоціюються з перевантаженнями міокарда лівого шлуночка в перших та правого – у недоношених дітей. Так, активність ЛДГ у сироватці крові представників I клінічної групи, в яких на ЕКГ визначалися маркери перевантаження міокарда лівого шлуночка, становила $728,6 \pm 56,95$ Од/л, а в дітей без ознак перевантаження – $455,3 \pm 77,02$ Од/л ($p < 0,05$). Аналогічні відмінності траплялися у групі передчасно народжених дітей, в яких за наявності перевантажень правих відділів серця середні показники активності ЛДГ у сироватці крові сягали $725,4 \pm 72,12$ Од/л, а за відсутності перевантажень – $424,1 \pm 65,10$ Од/л ($p < 0,05$).

З огляду на це вивчено прогностичні показники ризику наявності неонатального сепсису в новонароджених дітей на підставі оцінки активності ЛДГ у сироватці крові (табл. 4).

Таким чином, підвищену активність ЛДГ можна застосовувати в комплексі діагностичних процедур у верифікації неонатального сепсису, особливо в субпопуляції доношених пацієнтів. Так, чутливість цього тесту в діагностиці неонатального сепсису при рівні активності ЛДГ вище 400 Од/л у групі доношених дітей становила 75,0% при позитивній передбачуваний цінності тесту 82,4%, а у групі передчасно народжених дітей – відповідно 67,6% при позитивній передбачуваний цінності тесту 80,9%. Для цієї розділової точки показники специфічності тесту збігалися в обох клінічних групах і сягали 84,0% при негативній передбачуваний цінності результату у групі доношених дітей – 77,1%, а у групі передчасно народжених дітей – 72,2%. Для розділової точки активності

ЛДГ у сироватці крові вище 430 Од/л у групі доношених дітей показники чутливості становили 75,0% при позитивній передбачуваній цінності тесту 90,4%, а специфічність тесту — 92,0% при негативній передбачуваній цінності тесту 78,6%. У субпопуляції передчасно народжених дітей наведені показники діагностичної цінності активності ЛДГ у сироватці крові вище 430 Од/л становили відповідно 62,2%, 88,6%, 92,0% і 70,9%.

Креатинфосфокіназа являє собою складну систему ферментних ізоформ, активність якої пропорційна навантаженням на міокард, і тісно пов'язана із серцевою діяльністю, оскільки вони є відповідальними за перенесення основної частини потоку енергії з мітохондрій до АТФаз за нормальних фізіологічних умов у клітинах серця [10]. Розподіл значень КФК-МВ, наведених у таблиці 5, засвідчив, що практично в усіх обстежених хворих (90,6% випадків — у I групі, 91,9% спостережень — у II групі) відмічалось перевищення сироваткової активності цього ферменту.

У літературі показано вплив терміну гестації на показники сироваткового вмісту КФК-МВ [15], що відображує тяжкість порушення стану немовлят і є прогностичним маркером ступеня ураження міокарда. На думку авторів, комбінація клінічних, функціональних даних із підвищенням активності кардіоспецифічних маркерів у крові новонароджених є перспективним прогностичним комплексом у встановленні ступеня залучення міокарда при патологічних процесах неонатального віку. Зокрема, така залежність описана при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії в новонароджених, які перенесли перинатальну гіпоксію, що спричинила каскад метаболічних і мікроциркуляторних патологічних реакцій, наслідком яких є зниження скоротливої здатності міокарда і дрібновогнищеве його пошкодження [8]. Описано кардіотоксичний вплив непрямого білірубину з розвитком гемічної гіпоксії міокарда [2]. У власній роботі для порівняльного аналізу результатів таких досліджень взято лише дітей без наведеної вище патології, що дало змогу оцінити стан залучення міокарда до генералізованого інфекційно-запального процесу при неонатальному сепсисі в новонароджених. Слід зазначити, що у

хворих на ранній неонатальний сепсис доношених новонароджених активність КФК-МВ у крові становила в середньому $50,8 \pm 4,44$ Од/л, а при пізньому сепсисі — $61,3 \pm 5,24$ Од/л ($P > 0,05$), водночас у передчасно народжених немовлят ці показники відповідно становили $54,04 \pm 10,42$ і $67,7 \pm 9,34$ Од/л ($P > 0,05$).

Висновки

Неонатальний сепсис, який зазвичай супроводжується розвитком міокардіальної дисфункції, у доношених новонароджених супроводжується ЕКГ-ознаками перевантаження міокарда лівого шлуночка, що також асоціюється з жіночою статтю ($r=0,30$),пологоторізшенням шляхом кесаревого розтину ($r=0,27$) та оцінкою стану новонародженого за шкалою Апгар на п'ятій хвилині ($r=-0,33$).

Підвищення сироваткової активності ЛДГ можна розглядати як маркер кардіоваскулярної дисфункції, спричиненої неонатальним сепсисом, особливо в субпопуляції доношених новонароджених, враховуючи його показники діагностичної цінності.

Патологічне зростання сироваткової активності КФК-МВ у поєднанні з клініко-параклінічними ознаками септичного процесу можна оцінювати як прояв розвитку енергетичнозалежної міокардіальної дисфункції, викликаній перебігом неонатального сепсису, при зростанні активності цього кардіоспецифічного ферменту при пізньому сепсисі в немовлят незалежно від терміну гестації.

Виявлені зміни обумовлюють необхідність рутинного застосування ЕКГ і моніторингу активності кардіоспецифічних ферментів у сироватці крові новонароджених із проявами септичного процесу.

Перспективи подальших досліджень

Своєчасність діагностики кардіоваскулярних порушень у новонароджених із генералізованим інфекційно-запальним процесом є одним із неодмінних умов раціональної терапії, спрямованої на ліквідацію цих порушень і запобігання розвитку подальших ускладнень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Alzahrani AK. (2017). Cardiac function affection in infants with neonatal sepsis. *J Clin Trials*. 7: 1. doi: 10.4172/2167-0870.1000329.
- Bezkaravajnyj BA, Solov'eva GA, Kaminskaja DV. (2010). Funkcional'noe sostojanie serdechno-sosudistoj sistemy u novorozhdennogo s gemoliticheskoj bolezn'ju. *Zdorov'e rebenka*. 4: 118–119. [Безкаравайный БА, Соловьева ГА, Каминская ДВ. (2010). Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденного с гемолитической болезнью. *Здоровье ребенка*. 4: 118–119].
- Dovnar JuN, Tarasova AA, Ostrejkov IF, Podkopaev VN. (2018). Ocenka jefektivnosti lechenija novorozhdennyh s prehodjashhej ishemiiej miokarda. *General reanimatology*. 14 (1): 12–22. [Довнар ЮН, Тарасова АА, Острейков ИФ, Подкопаев ВН. (2018). Оценка эффективности лечения новорожденных с переходящей ишемией миокарда. *General reanimatology*. 14 (1): 12–22].
- Juanzhen Li, Botao Ning, Ying Wang, Biru Li, Juan Qian, Hong Ren, Jian Zhang, Xiaowei Hu. (2019). The prognostic value of left ventricular systolic function and cardiac biomarkers in pediatric severe sepsis. *Medicine (Baltimore)*. 98 (13): 15070. doi: 10.1097/MD.0000000000001507.
- Kabieva SM. (2009). Ocenka funkcional'nyh rezervov miokarda u novorozhdennyh detej, perenessih gipoksiju. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 88 (5): 14–16. [Кабиева СМ. (2009). Оценка функциональных резервов миокарда у новорожденных детей, перенесших гипоксию. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 88 (5): 14–16].
- Koloskova OK, Krecu NM. (2017). Rol' apoptozu u perebigu sepsysu (ogljad literatury). *Molodyj vchenyj*. 8: 15–17. [Колоскова ОК, Кречу НМ. (2017). Роль апоптозу у перебігу сепсису (огляд літератури). *Молодий вчений*. 8: 15–17].
- Luce WA, Hoffman TM, Bauer JA. (2007). Bench-to bedside review: Developmental influences on the mechanisms, treatment and outcomes of cardiovascular dysfunction in neonatal versus adult sepsis. *Crit Care*. 11 (5): 228. doi 10.1186/cc6091.
- Narogan MV, Bazhenova LK, Kapranova EI, Mel'nikova EV, Belousova NA. (2007). Postgipoksicheskaja disfunkcija serdechno-sosudistoj sistemy u novorozhdennyh detej. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 6 (3): 42–46. [Нароган МВ, Баженова ЛК, Капранова ЕИ, Мельникова ЕВ, Белоусова НА. (2007). Постгипоксическая дисфункция сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей. *Вопросы современной педиатрии*. 6 (3): 42–46].
- Prahov AV. (2017). Neonatal'naja kardiologija: rukovodstvo dlja vrachej. 2-e izd. dop. i pererab. Nizhnij Novgorod: NizhGMA: 464. [Прахов АВ. (2017). Неонатальная кардиология: руководство для врачей. 2-е изд. доп. и перераб. Нижний Новгород: НижГМА: 464].
- Saks V, Dzeja P, Schlattner U, Vendelin M, Terzic A, Wallimann T. (2006). Cardiac system bioenergetics: metabolic basis of the Frank-Starling law. *J Physiol*. 571 (2): 253–273. doi: 10.1113/jphysiol.2005.101444.
- Schwartz PJ, Garson AJrPT, Stramba-Badiale M et al. (2002). Guidelines for the interpretation of the neonatal electro-1. cardiogram; European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 23 (17): 1329–1344.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 315 (8): 801–810. doi 10.1001/jama.2016.0287.
- World Health Organization. (2017). Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. Report by the Secretariat. WHO Executive Board. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB140/B140_12-en.pdf.
- Zeva'd SV, Makarov LM, Komoljatova VN, Kravcova LA, Keshishjan ES. (2009). «Osobennosti vegetativnoj reguljacii sutochnogo ritma serdca i normativnye parametry intervala Q-T u donoshennyh novorozhdjonnnyh detej» *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 54 (6): 13–17. [Зевальд СВ, Макаров ЛМ, Комолятова ВН, Кравцова ЛА, Кешишян ЕС. (2009). «Особенности вегетативной регуляции суточного ритма сердца и нормативные параметры интервала Q-T у доношенных новорождённых детей» *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 54 (6): 13–17].
- Zhelev VA, Baranovskaja SV, Mihalev EV, Filippov GP, Serebrov VJu, Ermolenko SP, Popova JuJu. (2007). Kliniko-biohimicheskie markery porazhenija miokarda u nedonoshennyh novorozhdennyh. *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 4: 86–90. [Желев ВА, Барановская СВ, Михалев ЕВ, Филиппов ГП, Серебров ВЮ, Ермоленко СП, Попова ЮЮ. (2007). Клинико-биохимические маркеры поражения миокарда у недоношенных новорожденных. *Бюллетень сибирской медицины*. 4: 86–90].

Відомості про авторів:

Олена Костянтинівна Колоскова — д.мед.н., проф. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл., 2. <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>.

Кречу Наталія Минодорівна — асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл., 2. <https://orcid.org/0000-0003-0241-0700>.

Білоус Тетяна Михайлівна — д.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл., 2. <https://orcid.org/0000-0002-9469-401X>.

Стаття надійшла до редакції 01.02.2021 р.; прийнята до друку 17.06.2021 р.