

УДК 616-053.32:616.831

## О.С. Яблонь, В.О. Власенко

# Сепсис-асоційоване ураження нервової системи в передчасно народжених дітей із дуже малою масою тіла

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 66-70; doi 10.15574/PP.2023.95.66

**For citation:** Yablon OS, Vlasenko VO. (2023). Sepsis-associated injury of the nervous system in premature infants with very low body weight. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 66-70. doi: 10.15574/PP.2023.95.66.

Незрілість органів та систем передчасно народжених дітей значно утруднює диференціацію між фізіологічними і патологічними змінами головного мозку. Етіологія пошкодження головного мозку в передчасно народжених немовлят складна і мультифакторна, навіть за найбільш сприятливого перебігу неонатального періоду вони потребують додаткової респіраторної підтримки, великої кількості інвазивних медичних втручань та мають великий ризик інфекційних ускладнень. Сепсис-асоційована енцефалопатія (САЕ) визначається як дифузне або мультифокальне церебральне пошкодження, викликане системною відповіддю на інфекцію навіть без клінічних або лабораторних доказів прямої інфекції мозку.

**Мета** — встановити клінічні особливості сепсис-асоційованого ураження головного мозку в передчасно народжених дітей у терміні гестації <32 тижнів із масою тіла при народженні < 1500 г.

**Матеріали та методи.** Обстежено 38 передчасно народжених дітей, яких поділено на дві групи. До I групи (n=14) залучено дітей, у яких діагностували сепсис у ранньому неонатальному періоді; до II (n=24) групи — передчасно народжених, у яких не спостерігали септичних уражень.

**Результати.** Діти обох груп народилися у стані тяжкої та помірної асфіксії. Аналіз асоціацій між материнськими, акушерськими та антенатальними чинниками показав достовірне переважання в дітей із сепсисом таких факторів, як передчасний розрив плодових оболонок, істміко-цервікальна недостатність, пролабування плідного міхура та встановлення акушерського песарія. Усі діти із сепсисом мали пневмонію, гостре ураження нирок та ураження головного мозку в неонатальному періоді. У неврологічному статусі дітей із дуже малою масою тіла (ДММТ), які перенесли САЕ, достовірно частіше зустрічався судомний синдром, внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) 3–4-го ступеня, перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ), ускладнення у вигляді постгеморагічної вентрикуломегалії.

**Висновки.** У дітей із ДММТ, які перенесли САЕ, достовірно частіше зустрічалися судомний синдром, ВШК 3–4-го ступеня і ПВЛ. 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:** передчасно народжені діти, ураження головного мозку, внутрішньошлуночкові крововиливи, перивентрикулярна лейкомаляція.

## Sepsis-associated injury of the nervous system in premature infants with very low body weight

O.S. Yablon, V.O. Vlasenko

Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine

The immaturity of the organs and systems of preterm born children significantly complicates the differentiation between physiological and pathological changes in the brain. The etiology of brain damage in premature babies is complex and multifactorial, and even with the most favorable course of the neonatal period, they require additional respiratory support, a large number of invasive medical interventions and have a high risk of infectious complications. Sepsis-associated encephalopathy (SAE) is defined as diffuse or multifocal cerebral damage that is caused by a systemic response to infection even without clinical or laboratory evidence of direct brain infection.

**Purpose** — to determine the clinical features of sepsis-associated brain damage in prematurely born children <32 weeks gestation with a birth weight < 1500 g.

**Materials and methods.** 38 prematurely born children, who were divided into two groups, were examined. The Group I (n=14) included children who were diagnosed with sepsis in the early neonatal period. The Group II (n=24) included prematurely born, in which no septic lesions were observed.

**Results.** Children of both groups were born in a state of severe and moderate asphyxia. Analysis of associations between maternal, obstetric, and antenatal factors showed a significant prevalence of such factors as prelabor rupture of membranes, cervical weakness, rupture of the fetal bladder, and placement of an obstetric pessary in children with sepsis. All children with sepsis had pneumonia, acute kidney injury, and brain injury in the neonatal period. In the neurological status of children with very low birth weight who underwent SAE, the seizure syndrome, 3–4 grade intraventricular hemorrhages, periventricular leukomalacia, complications in the form of post-hemorrhagic ventriculomegaly were significantly more common.

**Conclusions.** In children with very low birth weight who underwent SAE, convulsive syndrome, 3–4 grade intraventricular hemorrhages, and periventricular leukomalacia were significantly more common.

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 the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** premature babies, neonatal brain damage, intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia.

### Вступ

Передчасно народжені діти мають підвищений рівень захворюваності, у тому числі на патологію нервової системи. Незрілість органів та систем цієї категорії дітей значно утруднює диференціацію між фізіологічними та патологічними змінами головного мозку,

особливо в дітей з дуже малою (ДММТ) та екстремально малою масою тіла (ЕММТ) [14].

Етіологія пошкодження головного мозку в передчасно народжених немовлят складна і мультифакторна. Різноманіття перинатальних чинників і довготривалий процес виходжування недоношених новонароджених формує «від-

биток» індивідуальних тригерів. З одного боку, існує значна кількість антенатальних факторів ризику, що можуть як безпосередньо спричинити неонатальне ураження головного мозку, так і виступати в ролі тригерів у неонатальному періоді. З іншого боку, передчасно народжені діти є найбільш уразливою категорією пацієнтів загалом і навіть за найбільш сприятливого перебігу неонатального періоду потребують додаткової респіраторної підтримки, значної кількості інвазивних медичних втручань і мають великий ризик інфекційних ускладнень [7,11]. За даними останніх досліджень, частота раннього неонатального сепсису сягає близько 11 випадків на 1000 немовлят, народжених із масою <1500 г. Рівень захворюваності на пізній неонатальний сепсис становить 51,2% у немовлят з ЕММТ, 15–25% у немовлят із ДММТ і 1,6% у немовлят із масою  $\geq 2500$  г [3,10]. Складний взаємозв'язок між гіпоксією-ішемією, запаленням та інфекцією, що формує хронічне запалення та гліоз, лежить в основі патогенезу ураження головного мозку в передчасно народжених дітей [4].

Дедалі частіше в літературі з'являються дані щодо сепсис-асоційованого ураження головного мозку недоношених немовлят. Сепсис-асоційована енцефалопатія (САЕ) визначається як дифузне або мультифокальне церебральне пошкодження, викликане системною відповіддю на інфекцію навіть без клінічних або лабораторних доказів прямої інфекції мозку. Зазвичай виникає на ранніх стадіях тяжкого сепсису і передує поліорганный недостатності [2]. Патогенез сепсис-асоційованого ураження головного мозку остаточно не визначений. На сьогодні існують лише дані досліджень щодо важливості ролі дисфункції гематоенцефалічного бар'єра, порушення мікроциркуляції мозку, нейрозапальних реакцій, мітохондріальної дисфункції, окислювального стресу і апоптозу [5].

**Мета** дослідження — встановити клінічні особливості сепсис-асоційованого ураження головного мозку в передчасно народжених дітей у терміні гестації <32 тижнів із масою тіла при народженні <1500 г.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 38 передчасно народжених дітей на базі КНП «Вінницька міська клінічна лікарня “Центр матері та дитини”» протягом 2021 року, які після народження перебували у відділенні інтенсивної терапії недоношених та

хворих новонароджених. *Критерії залучення* до дослідження: передчасно народжені діти в терміні гестації <32 тижнів, з масою тіла при народженні <1500 г.

Створено дві групи. До I групи (n=14) залучено дітей, у яких діагностували сепсис у ранньому неонатальному періоді; до II (n=24) групи залучено передчасно народжених, у яких не спостерігали септичних уражень.

*Критерії діагнозу сепсису:* клінічні прояви; виявлення патогенних бактерій та/або умовно-патогенної флори, культивованих із крові та асептичних зразків тіла, катетера; два або більше позитивних результатів неспецифічних тестів на маркери запалення, наприклад, вміст лейкоцитів у периферичній крові  $>11,0$  Г/л, лейкоцитарний індекс  $>0,2$ , підвищений вміст гострого С-реактивного білка (+ якісно, або  $>5$  ммоль/л кількісно) [6].

*Діагностичні критерії енцефалопатії:* клінічні прояви та результати нейровізуалізації (ультразвукова діагностика, магнітно-резонансна томографія).

*Критерії вилучення:* смерть у неонатальному періоді, нейроінфекції, вроджені вади розвитку, метаболічні та генетичні захворювання.

Збір та обробку отриманих результатів проведено за допомогою системи програмного забезпечення «Microsoft Excel 2010» (14.0.6024.1000) SP 1 MSO (14.0.6023.1000).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

### Результати дослідження та їх обговорення

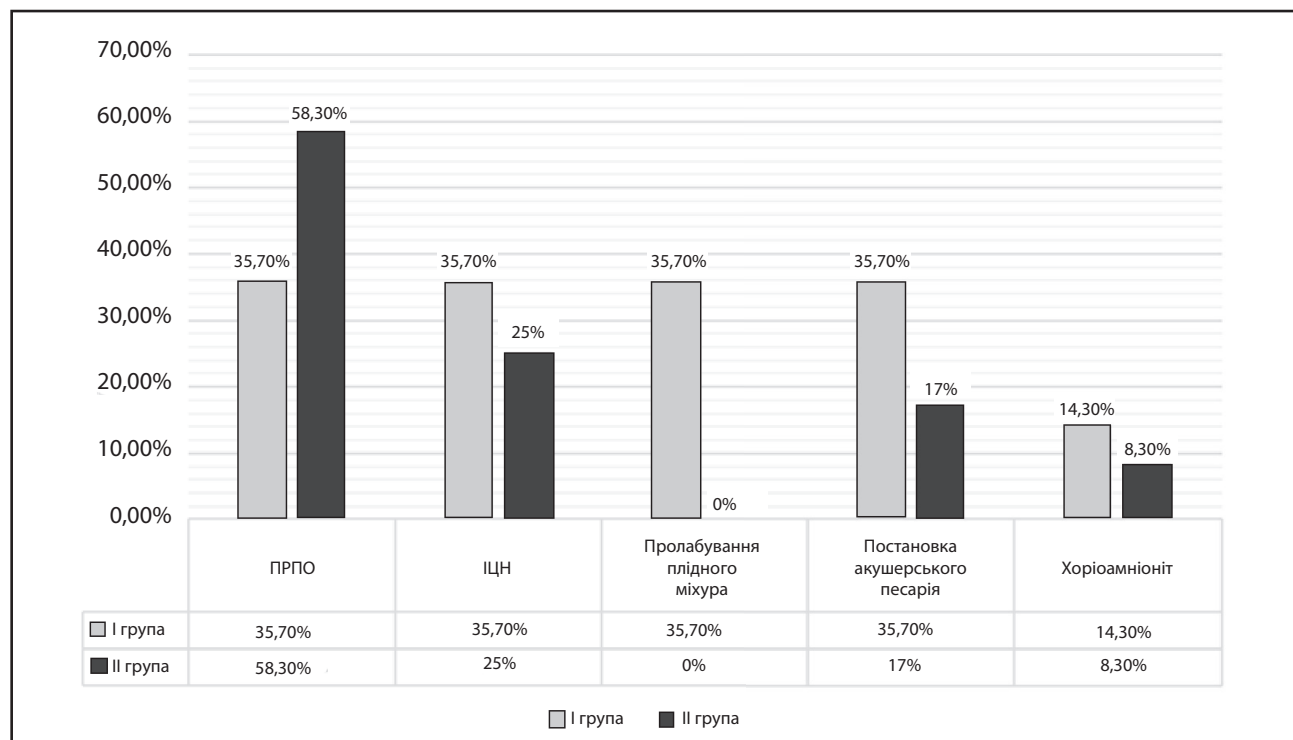
Серед дітей I групи хлопчиків було в 1,7 раза більше за дівчаток. Діти цієї групи мали достовірно меншу масу тіла та термін гестації ( $p<0,05$ ). Якщо в I групі середня маса тіла при народженні становила  $1082,8\pm 296,3$  г, а термін гестації —  $27,8\pm 2,26$  тижня, то в II групі цей показник дорівнював відповідно  $1239,16\pm 231,8$  г і  $29,3\pm 1,9$  тижня. Згідно з оцінюванням за шкалою Апгар, діти обох груп народилися в стані тяжкої та помірної асфіксії, проте в новонароджених, які перенесли САЕ, визначалися достовірно нижчі показники на 1 та 5-й хвилинах життя. Більшість дітей I групи мали тяжкі дихальні розлади та потребували інвазивної

Таблиця 1

## Клінічна характеристика дітей, залучених до дослідження

Показник	I група (n=14)	II група (n=24)
Гендерне співвідношення, хлопчики : дівчатка, %	64,3:37,5	45,9:54,1
Гестаційний вік, тижнів	27,8±2,26*	29,3±1,9
Маса тіла, г	1082,8±296,3*	1239,16±231,8
Оцінка за шкалою Апгар <4 балів, %:		
1-ша хвилина	85,7*	66,6
5-та хвилина	28,57*	12,5
Оцінка за Downess >6 балів, %	57,14*	37,5

Примітка: \* — достовірність різниці  $p < 0,05$ .



Примітки: PRPO — передчасний розрив плодових оболонок; ІЦН — істміко-цервікальна недостатність.

Рис. 1. Особливості перебігу вагітності та пологів

респіраторної підтримки. Клінічну характеристику дітей, залучених до дослідження, наведено в таблиці 1.

Проведений аналіз перинатальних факторів ризику показав, що 95% усіх матерів перебували на акушерському обліку. Діти із септичним ураженням достовірно частіше народжувалися оперативним шляхом: 71,4% дітей — у I групі, 50% дітей — у II групі. У матерів передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) зустрічався найчастіше поміж усіх факторів, які ускладнили перебіг вагітності та пологів. У матерів дітей I групи ПРПО відмічався достовірно рідше, ніж у матерів дітей II групи. Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) виявлялася в матерів обох груп, проте в матерів дітей I групи на 10% частіше. Кожна третя мати, дитина якої перенесла САЕ, мала пролабування плідного міхура, тоді як у матерів дітей II групи ця патологія не

виявлялася. Хоріоамніоніт зустрічався лише в 14% матерів дітей I групи, проте майже вдвічі частіше, ніж у матерів дітей II групи. Деталі антенатального анамнезу наведено на рисунку 1.

Перебіг неонатального періоду в дітей обох груп суттєво відрізнявся. Основні патологічні стани, виявлені в дітей, наведено на рисунку 2. Усі діти I групи мали пневмонію, гостре ураження нирок та ураження головного мозку. Понад 80% дітей I групи мали кардит. Стан більше 70% дітей I групи був ускладнений некротизуючим ентероколітом (НЕК). Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром) суттєво переважав у дітей I групи і зустрічався з частотою 42,8%. Кожна третя дитина I групи мала бронхолегеневу дисплазію (БЛД) і ретинопатію без достовірної статистичної різниці порівняно з дітьми без септичних уражень.

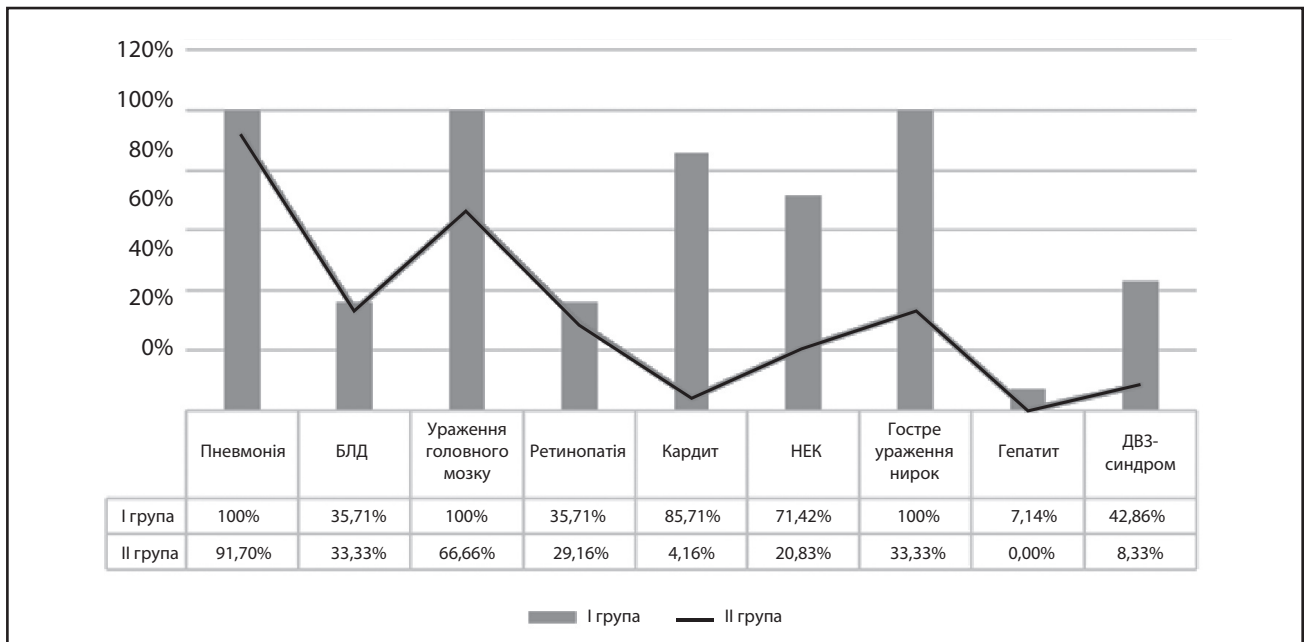


Рис. 2. Основні патологічні стани, виявлені в дітей

Таблиця 2

**Девіантність неврологічного статусу в дітей, залучених до дослідження**

Патологічний стан	I група (n=14)		II група (n=24)	
	абс.	%	абс.	%
Судомний синдром	4,0	28,60*	1,0	4,16
Набряк головного мозку	10,0	71,42	9,0	64,28
Кісти судинних сплетьень	3,0	21,42	7,0	29,16
ВШК 1–2-го ступеня	9,0	64,28*	11,0	45,83
ВШК 3–4-го ступеня	3,0	21,42*	0	0,00
ПВЛ	3,0	21,42*	1,0	4,16
Постгеморагічна вентрикуломегалія	2,0	14,28*	0	0,00

Примітка: \* — достовірність різниці p<0,05.

Сепсис суттєво вплинув на стан нервової системи передчасно народжених дітей у неонатальному періоді. Девіантність неврологічного статусу наведено в таблиці 2. Більше чверті дітей із сепсисом мали судомний синдром. Частота виявлення набряку головного мозку та кіст достовірно не відрізнялася в обох групах. Понад 80% дітей із сепсисом мали внутрішньошлуночковий крововилив (ВШК), і кожний четвертий ВШК був 3–4-го ступеня тяжкості, а в дітей II групи тяжких ВШК не спостерігалося. Перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ) діагностувалася в понад 20% дітей I групи. 14,28% дітей I групи мали ускладнення у вигляді постгеморагічної вентрикуломегалії.

Ураження головного мозку в передчасно народжених дітей має багатофакторну етіологію та остаточно нез'ясований патогенез. Сьогодні, окрім внутрішньоутробних тригерних факторів, важливим чинником розвитку енцефалопатії є перенесений сепсис. Термін «САЕ» все частіше зустрічається в наукових публіка-

ціях [11,14]. Серед залучених до дослідження передчасно народжених дітей з ЕММТ та ДММТ 36,6% мали сепсис у неонатальному періоді. Під час вивчення особливостей їхнього клінічного стану, який оцінювали разом із результатами лабораторних та інструментальних досліджень, виявлялися відмінності в неврологічному статусі дітей, які перенесли сепсис у неонатальному періоді. У нашому дослідженні в пацієнтів із САЕ частіше спостерігався синдром пригнічення, який не відповідав гестаційному віку пацієнта, а також судомний синдром, тяжча нейросонографічна картина з високою частотою ВШК і ПВЛ. Клінічні прояви САЕ, описані в джерелах літератури, включають тремор, зміни тону м'язів, судоми різного характеру [9]. Для таких пацієнтів старшого віку характерними є переважання когнітивних порушень різного ступеня тяжкості та, значно менше, моторні розлади у вигляді тремору, паратонічної ригідності та судом. Дані зміни схильні до регресу

в більше ніж половини пацієнтів, які виживають [8]. Інформація щодо особливостей клінічного перебігу САЕ в дітей, зокрема, у передчасно народжених, дуже обмежена. Дефіцит високоспеціалізованих клітин нейроглії, порушення мієлінізації аксонів, незавершена диференціація сірої та білої речовини — лише основні особливості розвитку головного мозку в передчасно народжених дітей [13,12,1]. Комбінація цих факторів із САЕ може мати тяжчі віддалені наслідки, тому залишається актуальним об'єктом для подальших досліджень.

## Висновки

Встановлено, що САЕ в передчасно народжених дітей із ДММТ спостерігалася у всіх дітей із сепсисом, залучених до дослідження. Клінічно в цих новонароджених у 7 разів частіше спостерігався судомний синдром, у 21,42% дітей відмічалася ВШК 3–4-го ступеня. У дітей із сепсисом ПВЛ виникала в 5 разів частіше, ніж у дітей без сепсису.

**Джерела фінансування.** Відсутні.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Batalle D, O'Muircheartaigh J, Makropoulos A, Kelly CJ, Dimitrova R, Hughes EJ et al. (2019). Different patterns of cortical maturation before and after 38 weeks gestational age demonstrated by diffusion MRI in vivo. *NeuroImage*. 185: 764–775. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.046>.
- Chen Q, Yu W, Shi J, Shen J, Gao T, Zhang J et al. (2014). Insulin alleviates the inflammatory response and oxidative stress injury in cerebral tissues in septic rats. *Journal of Inflammation*. 11 (1): 1–7.
- D'Apremont I, Marshall G, Musalem C, Mariani G, Musante G, Bancalari A et al. (2020). Trends in perinatal practices and neonatal outcomes of very low birth weight infants during a 16-year period at NEOCOSUR centers. *The Journal of Pediatrics*. 225: 44–50.
- Galinsky R, Lear CA, Dean JM, Wassink G, Dhillon SK, Fraser M et al. (2018). Complex interactions between hypoxia-ischemia and inflammation in preterm brain injury. *Developmental medicine and child neurology*. 60 (2): 126–133. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13629>.
- Gofton TE, Young GB. (2012). Sepsis-associated encephalopathy. *Nature Reviews Neurology*. 8 (10): 557–566.
- Gong X, Weng B, Zhang X, Yan C, Cai C. (2022). The molecular basis of brain injury in preterm infants with sepsis — associated encephalopathy. *BMC pediatrics*. 22 (1): 336. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03372-5>.
- Gunn-Charlton JK. (2022). Impact of Comorbid Prematurity and Congenital Anomalies: A Review. *Frontiers in physiology*. 13: 880891. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.880891>.
- Heming N, Mazeraud A, Verdonk F, Bozza FA, Chrétien F, Sharshar T. (2017). Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy. *Critical care (London, England)*. 21 (1): 65. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1643-z>.
- Molnár L, Fülesdi B, Németh N, Molnár C. (2018). Sepsis-associated encephalopathy: A review of literature. *Neurology India*. 66 (2): 352–361. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.227299>.
- Odabasi IO, Bulbul A. (2020). Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastanesi tip bulteni*. 54 (2): 142–158. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2020.00236>.
- Ophelders D, Gussenhoven R, Klein L, Jellema RK, Westerlaken R, Hütten MC et al. (2020). Preterm Brain Injury, Antenatal Triggers, and Therapeutics: Timing Is Key. *Cells*. 9 (8): 1871. <https://doi.org/10.3390/cells9081871>.
- Ouyang M, Dubois J, Yu Q, Mukherjee P, Huang H. (2019). Delineation of early brain development from fetuses to infants with diffusion MRI and beyond. *NeuroImage*. 185: 836–850. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.04.017>.
- Van Tilborg E, de Theije C, van Hal M, Wagenaar N, de Vries LS, Benders MJ et al. (2018). Origin and dynamics of oligodendrocytes in the developing brain: Implications for perinatal white matter injury. *Glia*. 66 (2): 221–238. <https://doi.org/10.1002/glia.23256>.
- Yap V, Perlman JM. (2020). Mechanisms of brain injury in newborn infants associated with the fetal inflammatory response syndrome. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 25 (4): 101110. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101110>.

## Відомості про авторів:

**Яблонь Ольга Степанівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №1 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: +38 (043) 255-20-48. <https://www.researcherid.com/rid/H-9290-2017>. <https://orcid.org/0000-0001-9860-7588>.

**Власенко Вікторія Олександрівна** — аспірант каф. педіатрії №1 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: +38 (043) 255-20-48. <https://www.researcherid.com/rid/JEO-6897-2023>. <https://orcid.org/0000-0002-1274-773X>.

Стаття надійшла до редакції 27.05.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.