

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**КРЕЦУ НАТАЛІЯ МИНОДОРІВНА**

УДК: 616.1-008.6-06:616.94]-07-08-035-053.31

**ДИСЕРТАЦІЯ  
УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ  
КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМУ  
СЕПСИСІ**

22. Охорона здоров'я

228. Педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Н.М. Крецу

**Науковий керівник:**

Колоскова Олена Костянтинівна,  
доктор медичних наук, професор

Чернівці–2023

## АНОТАЦІЯ

*Крецу Н.М.* Удосконалення діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень при неонатальному сепсисі – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – Педіатрія. – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2023.

Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2023.

Сепсис й надалі залишається потенційно небезпечним для життя станом в неонатальній практиці, який викликає особливі труднощі в діагностиці на ранньому етапі ще нереалізованого процесу. Варто відмітити, що одним з поширених ускладнень у хворих на сепсис є ураження міокарду, патофізіологія, клінічні та діагностичні критерії, специфічні методи лікування якого сьогодні залишаються не до кінця вивченими.

Дисертаційна робота присвячена поглибленню знань про дисфункцію міокарда, спричинену неонатальним сепсисом (НС), з особливим акцентом на клініко-діагностичних маркерах по її верифікації.

Метою роботи було оптимізувати ведення новонароджених з сепсисом шляхом використання розробленого диференційованого підходу на підставі виокремлення та вивчення найбільш значущих маркерів ураження кардіоваскулярної системи, асоційованого із септичними процесом.

Для досягнення мети роботи і виконання поставлених завдань у дослідження було залучено 117 новонароджених, яких розподілили на дві клінічні групи. Основну групу сформували 87 пацієнтів із діагнозом НС. Критеріями включення до основної групи були: верифікований діагноз «Неонатальний сепсис», вік 0-28 діб позаутробного життя та поінформована згода батьків на включення дитини в дослідження. На ранній неонатальний

сепсис (ПНС) страждали 25 (28,7 %) новонароджених, відповідно у 62 (71,3 %) пацієнтів мав місце пізній неонатальний сепсис (ПНС).

Дослідження проводилося на підставі результатів ретроспективного аналізу 26 кейсів на етапі пологодопоміжних закладів та проспективного спостереження за когортою хворих, до складу якої увійшли й переведені з пологодопоміжних закладів немовлята. Ретроспективний аналіз передбачав оцінку клініко-лабораторних особливостей дебюту НС з альтернативним терміном початку з урахуванням прогнозу розвитку кардіоваскулярних уражень на етапі подальшого лікування в умовах неонатальних відділень ОДКЛ. Проспективне дослідження передбачало порівняльний аналіз перебігу НС та/або із залученням чи без нього кардіоваскулярних порушень до мультиорганної дисфункції (МОД). Групу порівняння склали 30 новонароджених, у яких відмічалась перинатальна патологія (гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС легкого та середнього ступенів тяжкості, неонатальної жовтяниці, порушення вигодовування), але інфекційно-запальний генез було виключено.

В роботі показано, що саме із розвитком МОД асоціювало погіршення стану новонароджених, стан виразності якої оцінювалося з використанням інтегральних констеляційних бальних шкал nSOFA та NEOMOD. Так, оцінка кардіоваскулярної дисфункції у новонароджених груп порівняння за констеляційною шкалою nSOFA, на етапі пологодопоміжних закладів, у середніх значеннях не відрізнялася, проте свідчила про тенденцію до глибших порушень за ПНС та у дівчаток ( $R=0,55$ ,  $p=0,004$ ). Виразність міокардіальної дисфункції при НС асоціювала з такими показниками тяжкості загального стану хворих, як екстрене навантаження об'ємом ( $R=0,49$ ,  $p=0,009$ ), тривалість зондового вигодовування ( $R=0,53$ ,  $p=0,009$ ), потреба в інфузійній терапії ( $R=0,47$ ,  $p=0,02$ ), а також загальною оцінкою поліорганних порушень за шкалою nSOFA ( $R=0,67$ ,  $p=0,0002$ ).

Так, при поступленні в ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» прояви МОД спостерігались у 56,3 % обстежуваних нами новонароджених

основної групи. В групі порівняння випадків розвитку МОД не спостерігалось. Наявність кардіоваскулярних порушень на тлі перебігу НС статистично достовірно погіршувало тяжкість перебігу інфекційного процесу, що відображувалось загальною сумою балів за шкалою nSOFA  $\geq 3$  бали, оскільки клініко-епідеміологічного ризик даної події становив: ВШ = 10,57 (95 % ДІ: 4,61-24,22), ВР = 2,36 (95 % ДІ: 1,16-4,77), АР = 49 %.

З метою підтвердження розвитку сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції (СІМД), як ймовірного предиктора тяжкості перебігу НС, новонародженим груп порівняння при поступленні проводилось біохімічне дослідження крові з визначенням активності кардіоспецифічних маркерів. Так, в роботі показано, що відносний ризик розвитку септичної міокардіальної дисфункції з потребою в інотропній підтримці за показником активності креатинфосфокінази, фракції МВ (КФК-МВ)  $> 58,44$  Од/л склав 1,94 (95 % ДІ: 1,41-2,69), відношення шансів – 3,87 (95 % ДІ: 2,15-6,96), а атрибутивний ризик=32 %; за показником лактатдегідрогенази (ЛДГ)  $> 647,59$  Од/л: ВШ=1,99 (95 % ДІ: 1,14-3,5), ВР=1,41 (95 % ДІ: 1,06-1,88), АР=17 %. Найвищі показники клініко-епідеміологічного ризику констатовано за показником активності тропоніну I  $> 0,3$  нг/мл, а саме: ВШ=18,57 (95 % ДІ: 8,06-42,76), ВР=2,99 (95 % ДІ: 1,49-5,97), АР=59 %.

Результати електрокардіографічного дослідження, які відображали порушення процесів реполяризації міокарда у хворих підгруп порівняння виявились доволі чутливим тестом у верифікації порушень серцево-судинної функції з потребою в призначенні інотропної підтримки. Чутливість даного функціонального маркеру становила 75 % (95 % ДІ: 65,34-83,12), що дозволяло досягти зниження посттестової ймовірності негативного результату на 10,13 %.

Проведений кластерний аналіз загальної когорти хворих дозволив виділити 54 пацієнта (62,1 %) із відносно легшим перебігом СІМД (I кластер) та 33 пацієнти (37,9 %) із виразними проявами ураження кардіоваскулярної системи, які увійшли до складу II кластеру. Ретроспективний аналіз оцінки

загального стану одразу після народження виявив, що у новонароджених I кластерної групи він оцінювався як важкий у 59,2 %, відповідно в II кластерній групі у 69,6 % ( $p > 0,05$ ). Враховуючи, що одразу при поступленні у 46,3 % новонароджених I кластерної групи та у 72,7 % представників II кластерної групи ( $p < 0,05$ ) відмічались прояви МОД, цікавою представлялася оцінка стану її та посистемний розподіл важкості з використанням інтегральних констеляційних бальних шкал nSOFA та NEOMOD.

В роботі показано, що згідно бальної оцінки за шкалою nSOFA, хворі II кластерної групи вирізнялися від новонароджених I кластерної групи достовірно важчим станом і достовірно частішим ураженням серцево-судинної системи. Так, оцінку в 2 бали в I кластерній групі констатовано у 16,7 % новонароджених, відповідно в II кластерній групі оцінку в 2 бали отримали 39,4 % ( $p < 0,05$ ) немовлят, в 3 бали – 6,1 %, що підтверджувало більш глибоке ураження кардіоваскулярної системи у новонароджених саме цієї кластерної групи.

В динаміці через 72 години повторна оцінка виразності МОД у новонароджених II кластеру мала статистично достовірне переважання за усіма компонентами шкали nSOFA, що свідчило про рефрактерність цих хворих до призначеної терапії, що підтверджувало показники клініко-епідеміологічного ризику збереження загальної бальної оцінки 3 і більше балів. Зниження абсолютного ризику зменшення бальної оцінки nSOFA нижче 3 балів у хворих II кластеру становило 17,54 %, зниження відносного ризику – 90,45 % (95 % ДІ: 82,91–95,43) при мінімальній необхідності хворих 1,1. При цьому кількість пацієнтів із зазначеною сумою балів оцінки МОД за шкалою nSOFA у I кластерній групі незначно зменшилась, а в II кластері зросла – з 39,4 до 45,5 %.

Попри відсутність достовірних відмінностей за ЧСС в більшості випадків, все ж у представників II кластерної групи в перші дні госпіталізації відмічалась схильність до збільшення ЧСС. Так, у перший день госпіталізації ЧСС  $> 142$  уд./хв констатовано у 45,5 % новонароджених, в I кластерній групі – у 18,5 % ( $p < 0,05$ ). На 3-й день цей показник відповідно становив 33,3 % та 16,7 % ( $p > 0,05$ ).

Починаючи з 3-ого дня здатність до компенсаторного підвищення ЧСС у хворих II кластеру поступово виснажувалась і до 10 дня стаціонарного лікування відмічена статистично-вірогідна схильність до брадикардії порівняно до новонароджених, віднесених до I кластеру.

У роботі показано, що тяжкість ураження кардіоваскулярної системи у представників II кластеру асоціювала із тяжкістю інфекційного запалення оскільки в цих дітей порівняно до представників I кластеру мав місце статистично значущий ризик гіперлейкоцитозу крові (більше 20 Г/л): ВШ=2,39 (95 % ДІ: 1,34-4,24), ВР= 1,52 (95 % ДІ: 1,09-2,12), АР=21 %, та нетрофільозу (більше 8,0 Г/л): ВШ=2,19 (95 % ДІ: 1,17-4,11), ВР= 1,52 (95 % ДІ: 1,27-1,83), АР=19 %. Важливо відмітити, що впродовж 3 діб лікування ризик абсолютного нейтрофільозу більше 8,0 Г/л у представників II кластеру зберігався: ВШ=2,74 (95 % ДІ: 1,47-5,11), ВР= 1,73 (95 % ДІ: 1,42-2,11), АР=24 %. Відповідно до цього у представників II кластеру траплялись вірогідно вищі показники лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) більше 1,5 ум.од. на першу (ВШ=3,21 (95 % ДІ: 1,80-5,73), ВР= 1,78 (95 % ДІ: 1,31-2,43), АР=28 %) і третю добу лікування (ВШ=2,87 (95 % ДІ: 1,53-5,38), ВР= 1,61 (95 % ДІ: 1,02-2,52), АР=25 %), але динамічні характеристики індексу ядерного зсуву (ІЯЗ) за відсутності статистичних розбіжностей в кластерах свідчили про те, що у дітей, віднесених до II кластеру, на 72 годину лікування вони зростали. Так, відносно представників I кластеру у цих хворих на 3 добу стаціонарного лікування відзначались статистично вірогідні шанси зростання ІЯЗ (в 60,6 % випадків (ВШ=2,07 (95 % ДІ: 1,18-3,65), ВР= 1,44 (95 % ДІ: 1,09-1,90), АР=18 %), що також підтверджувало рефрактерність даних пацієнтів до стандартної терапії НС.

На підставі результатів клініко-епідеміологічного аналізу в роботі виокремлені найбільш чутливі маркери СІМД, які дозволяють діагностувати її з найменшою кількістю хибно-негативних результатів: тропонін I більше 0,1 нг/мл (кількість хибно-негативних результатів 20 %), ЛДГ більше 450 Од/л (кількість хибно-негативних результатів 15,2 %). У верифікації СІМД найбільш

специфічними слід визнати комплекс маркерів, зокрема: тромбоцитопенію менше 100 Г/л (кількість хибно-позитивних результатів 11,1 %), прокальцитонін більше 3 нг/мл (кількість хибно-позитивних результатів 14,8 %), підвищена амплітуда зубця S у V1 (кількість хибно-позитивних результатів – 18,5 %), збільшення амплітуди зубця R у V6 (кількість хибно-позитивних результатів – 22,2 %), а також ЛПІ більше 1,5 ум.од. на 3 добу лікування (кількість хибно-позитивних результатів – 20,4 %). Таким чином, за допомогою впровадження в рутинну практику ведення дітей з НС даних доступних параклінічних маркерів можна ефективно виявляти залучення кардіоваскулярної системи з метою своєчасної її корекції.

В результаті проведеного дослідження розширено сучасні уявлення щодо значення кардіоваскулярних порушень у формуванні МОД при НС. Пріоритетним є оптимізація верифікації сепсис-асоційованих кардіоваскулярних порушень у новонароджених за допомогою комплексу доступних маркерів (лейкоцитарний індекс інтоксикації більше 1,5 ум.од. (специфічність 82,4 %), перевищення амплітуди зубця S у I грудному відведенні (специфічність 80,4 %), вміст тропоніну I  $\geq 0,3$  нг/мл (специфічність 92,2 %).

Вперше проведено клініко-патоморфологічне співставлення, яке дозволило розширити поняття значимості СІМД.

Значним вкладом є розробка констеляційно-діагностичної таблиці по виявленню сепсис-асоційованої міокардіальної дисфункції, а також диференційно-діагностичної таблиці по верифікації фенотипу тяжкої форми міокардіальної дисфункції у новонароджених із сепсисом.

**Ключові слова:** діти, новонароджені, сепсис, кардіоваскулярні порушення, міокардіальна дисфункція, запалення, окислювальна модифікація білків.

## ANNOTATION

*Kretsu N.M.* Improvement of diagnostics and treatment of cardiovascular disorders with neonatal sepsis – Qualification scientific work as a manuscript.

The thesis to obtain the academic degree of Doctor of Philosophy (PhD) on specialty 228 – Pediatrics. – Bukovinian State Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2023.

Bukovinian State Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2023.

Sepsis remains to be a potentially life-threatening condition in neonatal practice. It causes special difficulties in the diagnosis of an unrealized process in particular. It should be noted, that one of the common complications in patients with sepsis is myocardial lesions. Its pathophysiology, clinical and diagnostic criteria, specific methods of treatment are still not completely studied today.

The thesis deals with the extension of knowledge concerning cardiovascular dysfunction caused by neonatal sepsis (NS) with a special emphasis on clinical and diagnostic markers of its verification.

The objective of the work was to improve the management of neonates with sepsis by means of the developed differentiated approach based on the isolation and study of the most significant markers of damage to the cardiovascular system associated with sepsis process.

To achieve the goal of the work and fulfil the tasks, 117 neonates were involved in the research, who were divided into two clinical groups. The main group included 87 patients with the diagnosis of neonatal sepsis. The inclusion criteria to the main group were: the verified diagnosis “neonatal sepsis”, age of 0-28 days of the postnatal period of life, and an informed consent of the parents for the inclusion of their child in the research. 25 neonates (28,7 %) suffered from early sepsis, 62 (71,3%) patients suffered from late neonatal sepsis respectively.



The research was carried out based on the results obtained from a retrospective analysis of 26 cases at maternity homes, and a prospective observation over a group of patients including infants transferred from maternity homes. The retrospective analysis assumed assessment of clinical-laboratory features of neonatal sepsis debut with an alternative term of the onset considering prognosis of development of cardiovascular lesions at the stage of further treatment at the neonatal department of Chernivtsi Regional Pediatric Clinical Hospital. The prospective study assumed a comparative analysis of neonatal sepsis course and/or involvement of cardiovascular disorders into multiple organ dysfunction (MOD). The comparison group consisted of 30 neonates with perinatal pathology (mild and moderate hypoxic-ischemic lesions of the CNS, neonatal jaundice, feeding disorders), but infectious-inflammatory genesis was excluded.

The study indicated that deterioration of the condition of neonates was associated with the development of multiple organ dysfunction. Its pronunciation was assessed by means of integral constellation scales nSOFA and NEOMOD. Assessment of cardiovascular dysfunction among the neonates from the groups of comparison at the stage of maternal homes did not differ in their mean values according to the constellation scale nSOFA, but it was indicative of a tendency to more considerable disorders with late neonatal sepsis and in girls ( $R=0,55$ ,  $p=0,004$ ). Myocardial dysfunction with neonatal sepsis became more pronounced in association with such parameters of general patient condition severity as emergency volume load ( $R=0,49$ ,  $p=0,009$ ), duration of tube feeding ( $R=0,53$ ,  $p=0,009$ ), the need of infusion therapy ( $R=0,47$ ,  $p=0,02$ ), and general assessment of multiple organ disorders according to nSOFA scale ( $R=0,67$ ,  $p=0,0002$ ).

Thus, on admission to Chernivtsi Regional Pediatric Clinical Hospital the signs of MOD were found in 56,3 % of the neonates from the main group. Cases of MOD were not found in the comparison group. Cardiovascular disorders in the background of NS statistically deteriorated severity of the infectious process, which was reflected by the total sum according to  $nSOFA \geq 3$  points, since clinical-epidemiological risk of

the event was the following: odds ratio = 10,57 (95 % CI: 4,61-24,22), relative risk = 2,36 (95 % CI: 1,16-4,77), absolute risk = 49 %.

To confirm the development of sepsis-induced myocardial dysfunction as a probable predictor of NS severity, biochemical blood test was made for all the neonates on admission to hospital in order to determine activity of cardiospecific markers. Thus, the study shows that relative risk of development of septic myocardial dysfunction requiring inotropic support according to the parameter of activity creatine phosphokinase, MB fraction (MB-CPK) > 58,44 un/L was 1,94 (95 % CI: 1,41-2,69), odds ratio – 3,87 (95 % CI: 2,15-6,96), absolute risk=32 %; according to lactate dehydrogenase activity (LDH) > 647,59 un/L: OR=1,99 (95 % CI: 1,14-3,5), RR=1,41 (95 % CI: 1,06-1,88), AR=17 %. The highest indices of the clinical-epidemiological risk were found according to the parameter of troponin activity I > 0,3 ng/ml, that is: OR=18,57 (95 % CI: 8,06-42,76), RR=2,99 (95 % CI: 1,49-5,97), AR=59 %.

Results of electrocardiography reflecting disorders of myocardial repolarization processes among the patients from the groups of comparison appeared to be rather sensitive test in verification of cardiovascular function disorders requiring administration of inotropic support. Sensitivity of this functional marker was 75 % (95 % CI: 65,34-83,12), enabling to achieve 10,13 % decrease of the post-test probability of a negative result.

The cluster analysis of the whole cohort of patients determined 54 patients (62,1 %) with relatively mild course of sepsis-induced myocardial dysfunction (I cluster) and 33 patients (37,9 %) with marked signs of cardiovascular lesions in II cluster. The retrospective analysis of general condition assessment immediately after birth found that 59,2 % neonates from I cluster group were in severe condition, and in II cluster group – 69,6 % ( $p > 0,05$ ). Considering the fact that immediately on admission to hospital the signs of MOD were found in 46,3 % neonates from I cluster group and 72,7 % representatives of II cluster group ( $p < 0,05$ ), it was interesting to assess its intensification and systemic distribution of severity applying integral constellation scales nSOFA and NEOMOD.

According to nSOFA, the patients from II cluster group differed from those in I cluster group by having a significantly more severe condition and significantly more frequent damage to the cardiovascular system. Thus, 2 point assessment in I cluster group was registered in 16,7 % neonates, in II cluster group 2 point assessment was found in 39,4 % ( $p < 0,05$ ) neonates, 3 points – in 6,1 %, which confirmed more substantial lesion of the cardiovascular system in neonates from II cluster group.

In the dynamics 72 hours later, a repeated assessment of MOD in neonates from II cluster prevailed statistically according to all the components of nSOFA, which was indicative of refractoriness of the patients to the therapy indicated confirming the indices of clinical-epidemiological risk to preserve general assessment of 3 and more points. Decrease of an absolute risk and nSOFA assessment lower 3 points in patients from II cluster was 17,54 %, decrease of a relative risk – 90,45 % (95 % CI: 82,91-95,43) with the minimum need of patients 1,1. At the same time, the number of patients with the specified amount of points to assess MOD according to nSOFA in I cluster group decreased inconsiderably, and it increased in II cluster – from 39,4 to 45,5 %.

In spite of the lack of reliable difference in heart rate (HR) in the majority of cases, higher HR was registered in the representatives from II cluster group during the first days of hospitalization. Thus, in the first day of hospitalization  $HR > 142$  bpm was registered in 45,5 % neonates, while in I cluster group – in 18,5 % ( $p < 0,05$ ). On the 3<sup>rd</sup> day this parameter was 33,3 % and 16,7 % ( $p > 0,05$ ) respectively. Beginning with the 3<sup>rd</sup> day the ability to compensatory tachycardia in patients from II cluster exhausted gradually, and till the 10<sup>th</sup> day of institutional treatment statistical reliable inclination to bradycardia was found in comparison with neonates from I cluster.

The study showed that severity of cardiovascular system affliction in the representatives from II cluster was associated with severity of infectious inflammation, since these children had statistically more considerable risk of hyperleukocytosis of blood (more than 20 g/L) as compared to the neonates from I cluster: OR=2,39 (95 % CI: 1,34-4,24), RR= 1,52 (95 % CI: 1,09-2,12), AR=21 %. The risk of neutrophilia was high as well (more than 8,0 g/L): OR=2,19 (95 % CI: 1,17-4,11), RR= 1,52 (95 % CI:

1,27-1,83), AR=19 %. It should be noted that during 3 days of treatment the risk of absolute neutrophilia more than 8,0 g/L in the representatives of II cluster remained: OR=2,74 (95 % CI: 1,47-5,11), RR= 1,73 (95 % CI: 1,42-2,11), AR=24 %. At the same time, the representatives of II cluster had reliably higher indices of leukocyte index of intoxication more than 1,5 cu on the first day of treatment (OR=3,21 (95 % CI: 1,80-5,73), RR= 1,78 (95 % CI: 1,31-2,43), AR=28 %) and the third day of treatment (OR=2,87 (95 % CI: 1,53-5,38), RR= 1,61 (95 % CI: 1,02-2,52), AR=25 %). Nevertheless, dynamic characteristics of nuclear shift index when statistical differences in the clusters were lacking, indicated that in children from II cluster they increased on the 72<sup>nd</sup> hour of treatment. Thus, on the 3<sup>rd</sup> day of the institutional treatment these patients presented statistical reliable chances of nuclear shift index increase compared to the representatives of I cluster (in 60,6 % of cases (OR=2,07 (95 % CI: 1,18-3,65), RR= 1,44 (95 % CI: 1,09-1,90), AR=18 %), which confirmed refractoriness of these patients to the standard therapy of neonatal sepsis.

Based on the results of clinical-epidemiological analysis, the most sensitive markers of sepsis-induced myocardial dysfunction are indicated in the study. They enable to diagnose myocardial dysfunction with the least amount of false-negative results: troponin content I more than 0,1 ng/ml (amount of false-negative results 20 %), LDH more than 450 units/L (amount of false-negative results 15,2 %). In verification of sepsis-induced myocardial dysfunction, a complex of markers should be recognized as the most specific, in particular: thrombocytopenia less than 100 g/L (amount of false-positive results 11,1 %), procalcitonin more than 3 ng/ml (amount of false-positive results 14,8 %), increased amplitude S in V1 (amount of false-positive results – 18,5 %), increased amplitude R in V6 (amount of false-positive results – 22,2 %), and leukocyte index of intoxication more than 1,5 cu on the 3<sup>rd</sup> day of treatment (amount of false-positive results – 20,4 %). Therefore, by means of introducing available paraclinical markers into the routine medical practice of management of children with NS it is possible to find effectively involvement of the cardiovascular system into the process in order to correct it timely.

The research conducted resulted in extension of modern concept concerning the value of cardiovascular disorders in the formation of MOD with NS. The priority is to improve verification of sepsis-associated cardiovascular disorders in neonates using a set of the markers available (the leukocyte index of intoxication more than 1,5 units (specificity 82,4 %), an increase in the amplitude of the S wave in the first thoracic lead (specificity 80,4 %), troponin content I  $\geq$  0,3 ng/ml (specificity 92,2 % ).

For the first time, a clinical-pathomorphological comparison was carried out, which made it possible to expand the concept of the significance of sepsis-induced myocardial dysfunction.

The development of a constellation-diagnostic table for the detection of sepsis-associated myocardial dysfunction, as well as a differential-diagnostic table for the verification of the phenotype of a severe form of myocardial dysfunction in neonates with sepsis made a significant contribution.

**Key words:** children, neonates, sepsis, cardiovascular disorders, myocardial dysfunction, inflammation, protein oxidative modification.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### *Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:*

1. Vlasova OV, Koliubakina LV, Krecu NM. Clinical-anamnestic peculiarities of the course of neonatal sepsis in newborns. Arch Balk Med Union. 2018;53(3):408-12. doi: [10.31688/ABMU.2018.53.3.15](https://doi.org/10.31688/ABMU.2018.53.3.15) (Здобувач приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

2. Колюбакіна ЛВ, Крецу НМ. Клінічний випадок внутрішньоутробного мікст-інфікування у новонародженої дитини. Інфекційні хвороби. 2020;1:64-7. doi: [10.11603/1681-2727.2020.1.10783](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.1.10783) (Здобувач запропонувала ідею публікації, виконала літературний пошук, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

3. Колоскова ОК, Крецу НМ, Білоус ТМ. Щодо окремих клініко-параклінічних маркерів сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції в новонароджених. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2021;2:41-8. doi: [10.15574/PP.2021.86.41](https://doi.org/10.15574/PP.2021.86.41) (Здобувач проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

4. Kretsu N, Koloskova O, Bilous T. Clinical-anamnestic and echocardiographic markers of neonatal sepsis at different gestation age of newborn. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2021;127(4):107-15. doi: [10.32345/USMYJ.4\(127\).2021.107-115](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(127).2021.107-115) (Здобувач виконала літературний пошук, проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

5. Крецу НМ, Колоскова ОК, Козьма ОМ. Клініко-лабораторні особливості перебігу раннього і пізнього неонатального сепсису на етапі пологодопоміжних закладів. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2022;10(1):25-32. doi: [10.21272/eumj.2022;10\(1\):25-32](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):25-32) (Здобувач запропонувала ідею публікації, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

6. Крецу НМ, Колоскова ОК, Шахова ОО. Міокардіальна дисфункція як складова поліорганної невідповідності. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2022;2:12-6. doi: [10.15574/PP.2022.90.12](https://doi.org/10.15574/PP.2022.90.12) (Здобувач запропонувала ідею публікації, виконала літературний пошук, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

7. Kretsu N, Koloskova O, Bilous T. Peculiarities of changes in the cardiovascular system in the course of sepsis in newborns. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*. 2022;18(2):157–62. doi: [10.15557/PiMR.2022.0023](https://doi.org/10.15557/PiMR.2022.0023) (Здобувач проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

8. Koloskova OK, Kretsu NM. Diagnostics of septic myocardial dysfunction in neonates. *Сучасна педіатрія*. Україна. 2022;5:19-25. doi: [10.15574/SP.2022.125.19](https://doi.org/10.15574/SP.2022.125.19) (Здобувач проводила обстеження пацієнтів, виконала літературний пошук, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

***Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації::***

9. Крецу НМ. Оцінка стану кардіоваскулярної системи у померлих з неонатальним сепсисом. В: Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 316. (Здобувач виконала аналіз та статистичну обробку, публікацію тез).

10. Крецу НМ. Стан кардіоваскулярної системи у хворих на неонатальний сепсис немовлят. В: Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених, ВІМСО 2019; 2019 Кві 2-5; Чернівці. ВІМСО Journal. 2019;2019:252. (Здобувач виконала аналіз та статистичну обробку, написання та публікацію тез).

11. Крецу НМ. Діагностичне значення біомаркерів ураження кардіоваскулярної системи при неонатальному сепсисі. *Міжнародний журнал*

педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;13(3):30. *(Здобувач виконала аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

12. Крецу НМ. Лактатдегідрогеназа як маркер ураження кардіоваскулярної системи при неонатальному сепсисі. В: Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 292-3. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

13. Kretsu NM. Features of cardiovascular system lesion in neonates with sepsis. In: Proceedings international scientific and practical conference International scientific integration "2020"; 2020 Nov 13-14; Washington, USA. Washington; 2020, p. 222-3. *(Здобувач виконала аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

14. Kretsu NM. Some aspects of cardiovascular system lesion in neonates with sepsis. В: Матеріали підсумкової 102-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 8, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 268-9. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

15. Kretsu NM. Some clinical, laboratory and echocardiographic markers of myocardial septic dysfunction in neonates of various gestational age. В: Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2021; 2021 Кві 7-8; Чернівці. ВІМСО Journal. 2021;2021:145 *(Здобувач проводила обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

16. Крецу НМ, Козьма ОМ. Certain markers of the cardiovascular dysfunction in neonatal sepsis depending on the gestational age of newborns. В: Матеріали XV конгресу педіатрів України; 2021 Жов 12-13; Київ. Київ; 2021, с. 61-2. *(Здобувач*



*проводила обстеження пацієнтів, виконала літературний пошук, аналіз та статистичну обробку, публікацію тез)*

17. Крецу НМ. Електрокардіографічні маркери міокардіальної дисфункції у новонароджених з сепсисом. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 287-8. *(Здобувач проводила обстеження пацієнтів, виконала літературний пошук, аналіз та статистичну обробку, публікацію тез)*

18. Колоскова ОК, Крецу НМ. Аналіз чинників ризику розвитку вродженої пневмонії. В: Матеріали II міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині; 2021 Жов 15-16; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 42-3. *(Здобувач проводила обстеження пацієнтів, виконала літературний пошук, аналіз та статистичну обробку, публікацію тез)*

19. Колоскова ОК, Крецу НМ. Окремі клініко-параклінічні особливості вродженої пневмонії. В: Матеріали II міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині; 2021 Жов 15-16; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 43-4. *(Здобувач проводила обстеження пацієнтів, виконала літературний пошук, аналіз та статистичну обробку, публікацію тез).*

***Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:***

20. Kretsu N, Koloskova O, Bilous T. Markers of myocardial dysfunction in neonates with sepsis of various gestational age. Acta Medica International. 2021;8(2):132-7. doi: [10.4103/amit.amit\\_53\\_21](https://doi.org/10.4103/amit.amit_53_21) *(Здобувач проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).*

## ЗМІСТ

|  |    |
|--|----|
| Перелік умовних позначень  | 20 |
| ВСТУП  | 22 |
| Розділ 1. СЕПСИС-ІНДУКОВАНЕ УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ:ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, СУЧАСНІ ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ | 28 |
| 1.1. Неонатальний сепсис як невирішена і актуальна проблема клінічної практики   | 28 |
| 1.2. Основні етіологічні чинники неонатального сепсису, особливості ідентифікації та інтерпретації                                       | 31 |
| 1.3. Місце вірусних тригерів в перебігу неонатального сепсису  | 34 |
| 1.4. Окремі патофізіологічні механізми розвитку мультиорганної дисфункції при неонатальному сепсисі та їх клінічні прояви                | 35 |
| 1.5. Сепсис-асоційований шок як модель ураження серцево-судинної системи при неонатальному сепсисі                                       | 40 |
| 1.6. Діагностичні проблеми у верифікації неонатального сепсису   | 42 |
| 1.7. Сучасні біомаркери сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції у новонароджених  | 45 |
| Розділ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ   | 49 |
| 2.1. Загальна характеристика обстежуваних хворих   | 49 |
| 2.2. Методи об'єктивного обстеження  | 52 |
| 2.3.Методи статистичної обробки отриманих результатів  | 59 |
| 2.4. Дотримання принципів біоетики   | 61 |
| Розділ 3. УРАЖЕННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ СИСТЕМИ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМУ СЕПСИСІ:КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПОКАЗНИКИ РИЗИКУ              | 62 |
| 3.1. Клініко-лабораторні особливості перебігу неонатального сепсису на етапі пологодопоміжних закладів                                   | 62 |

|   |     |
|---|-----|
| 3.2. Клініко-лабораторні особливості перебігу неонатального сепсису та ураження кардіоваскулярної системи на етапі відділення інтенсивної терапії новонароджених та відділень виходжування новонароджених | 85  |
| Розділ 4. СЕПТИЧНА МІОКАРДІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ – КЛЮЧОВА ЛАНКА МУЛЬТИОРГАННОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМУ СЕПСИСІ (на основі кластерного аналізу)   | 105 |
| Розділ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ  | 129 |
| ВИСНОВКИ  | 147 |
| РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ  | 149 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ  | 150 |
| ДОДАТКИ   | 177 |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АКДНФГ – альдегід- і кетоніоходні 2,4-динітрофенілгідразону

АР – абсолютний (атрибутивний) ризик

АСТ – аспартатамінотрансфераза

АТ – артеріальний тиск

АЧН – абсолютне число нейтрофілів

АЧП – абсолютне число паличкоядерних нейтрофілів

ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я

ВР – відносний ризик

ДК – діагностичний коефіцієнт

ЕКГ – електрокардіограма

ІК – інформаційний коефіцієнт

ІЯЗ – індекс ядерного зсуву

КФК – креатинінфосфокіназа

ЛДГ – лактатдегідрогеназа

ЛШ – лейкоцитарний індекс інтоксикації

МОД – мультиорганна дисфункція

НС – неонатальний сепсис

ОМБ – окисна модифікація білків

ПІТ – палата інтенсивної терапії

ПНС – пізній неонатальний сепсис

ПТВ+ – посттестова вірогідність події при позитивному результаті тесту

ПТВ- – посттестова вірогідність події при негативному результаті тесту

ПЦНР (ПЦПР) – передбачувана цінність негативного (позитивного) результату тесту

РНС – ранній неонатальний сепсис

САМД – сепсис-асоційована міокардіальна дисфункція

СІМД – сепсис-індукована міокардіальна дисфункція

САТ – середній артеріальний тиск

Ст – специфічність тесту

СШ – співвідношення шансів

ЧД – частота дихання

ЧСС – частота серцевих скорочень

Чт – чутливість тесту

95 % ДІ – 95 % довірчий інтервал

ARR – зниження абсолютного ризику

cTn – серцевий тропонін

IL – інтерлейкін

NNT – мінімальна кількість хворих

RRR – зниження відносного ризику

SpO<sub>2</sub> – показник сатурації

## ВСТУП

**Актуальність роботи.** За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), неонатальний сепсис є третьою за частотою етіологією неонатальної смертності [1].

Серед численних органів, які уражаються септичним процесом, ураження міокарда є одним із найпоширеніших ускладнень і основною причиною смерті хворих на сепсис [2]. Згідно даних літератури, надмірне вивільнення запальних цитокінів та виробництво кисневих радикалів, мітохондріальна дисфункція є основними факторами кардіоміопатії, спричиненої сепсисом [3,4]. Крім того, безперервна адренергічна стимуляція зумовлює зниження регуляції бета-рецепторів, які зменшують щільність на стінці кардіоміоцитів. Ці механізми можуть бути принаймні частково опосередковані молекулами, відомими своїм впливом на пригнічення міокарда, такими як індуцибельний оксид азоту. Найбільш вивченим стимулом є ліпополісахаридний ендотоксин, що виробляється грамнегативними бактеріями [5]. Численні токсини стимулюють моноклеарні макрофаги, лімфоцити та інші імунні клітини та індукують імунну реакцію. Макрофаги виділяють інтерлейкін (IL)-1, фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6 та IL-8 під час фагоцитозу патогенів. Ці фактори прямо чи опосередковано спричиняють пошкодження міокарда. TNF- $\alpha$  та IL-1 знижують концентрацію кальцію в саркоплазматичному ретикулумі клітин міокарда під час систоли та знижують пікове значення L-форми кальцію, викликаючи дисфункцію міокарда [6].

Варто відмітити, що єдиного визначення кардіоміопатії, спричиненої сепсисом, на сьогодні не встановлено. Найбільш загальноприйнятим визначенням є зворотня дисфункція міокарда, спричинена сепсисом, і трьома основними ознаками є ФВЛШ  $\leq 0,50$ , як діагностичний критерій, дилатація лівого шлуночка та повернення до нормального клінічного стану на ранній стадії захворювання [7].

Оскільки не існує специфічної терапії в лікуванні септичної кардіоміопатії [8], дана проблема залишається наріжним каменем в сучасній неонатальній практиці.

Виходячи з викладеного вище **метою** нашої роботи було: оптимізувати ведення новонароджених з сепсисом шляхом використання розробленого диференційованого підходу на підставі виокремлення та вивчення найбільш значущих маркерів ураження кардіоваскулярної системи, асоційованого із септичними процесом.

### **Завдання дослідження:**

1. Представити клініко-параклінічну характеристику раннього і пізнього неонатального сепсису на основі комплексного обстеження новонароджених та виявити основні детермінанти сепсис-асоційованих кардіоваскулярних порушень.

2. Виявити клініко-лабораторні кореляції ступеня тяжкості септичного процесу з урахуванням виразності кардіоваскулярних порушень при ранньому і пізньому неонатальному сепсисі.

3. Визначити діагностичну значимість предикторів формування сепсис-асоційованого ураження серцево-судинної системи при ранньому та пізньому неонатальному сепсисі.

4. Встановити інформаційну цінність кардіоспецифічних біомаркерів (тропонін I, креатинфосфокіназа, фракція МВ, лактатдегідрогеназа, аспаратамінотрансферази) у верифікації сепсис-асоційованої міокардіальної дисфункції у новонароджених, залежно від ступеня тяжкості.

5. Розробити диференційований підхід щодо тактики ведення новонароджених з кардіоваскулярними порушеннями при сепсисі на основі використання інформативних показників комплексної оцінки.

*Об'єкт дослідження:* ураження серцево-судинної системи при неонатальному сепсисі.

*Предмет дослідження:* клініко-анамнестичні дані, результати біохімічних,

функціональних та гістологічних досліджень.

*Методи дослідження:* клінічні (збір анамнестичних даних, об'єктивне обстеження), загальні клініко-лабораторні дослідження, біохімічні дослідження (визначення активності кардіоспецифічних маркерів в сироватці крові (АСТ, КФК-МВ, ЛДГ, тропонін I), інструментальні (ЕКГ, ехокардіографія), математичні (статистична обробка отриманих даних на персональному комп'ютері в програмі «Statistica- v.8.0» (StatSoft, USA) та Exel XP для Windows.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

В роботі виявлено особливості формування НС з альтернативним терміном початку, що полягають у переважанні залучення респіраторної системи при ранньому дебюті та органів кардіоваскулярної системи – при пізньому, що підкреслювали установлені статистично вірогідні кореляції вродженої пневмонії з розвитком РНС ( $R=0,39$ ,  $p=0,04$ ), та перенесена в пологах асфіксія сприяла пізньому дебюту захворювання ( $R=0,41$ ,  $p=0,04$ ). Показано також, що при ПНС тривалішою є потреба в інотропній протекції (ВШ=1,7, ВР=1,3, АР=13), а схильність хворих до тахікардії швидко змінюється на брадикардію, що відображує напруження стрес-адаптаційних механізмів зі швидким їх виснаженням.

Розширено сучасні уявлення щодо значення кардіоваскулярних порушень у формуванні МОД при НС. У хворих із кардіоваскулярною нестабільністю, всупереч призначення препаратів позитивної інотропної дії, загальна бальна оцінка за шкалою nSOFA мала статистичне переважання ( $2,72 \pm 0,27$  проти  $0,67 \pm 0,34$  бали;  $p < 0,05$ ), а залучення серцево-судинної системи вірогідно підвищувало шанси тяжкої МОД (за nSOFA  $\geq 3$  балів: ВШ = 10,57, ВР = 2,36, АР – 49 %; за NEOMOD  $\geq 3$  балів: ВШ = 5,70, ВР = 2,28, АР = 41 %).

Пріоритетними є отримані підтвердження того, що кардіоваскулярні порушення асоціюють із виразністю інфекційного запалення, яке відображено вмістом паличкоядерних нейтрофілів у гемограмі периферичної крові. Зокрема, за відносного вмісту більше 14 % паличкоядерних нейтрофілів на 3 добу



лікування статистично достовірно зростають шанси розвитку сепсис-індукованих кардіоваскулярних порушень: ВШ=2,88, ВР=1,69, АР=26 %, зі зростанням передбачуваної цінності позитивного результату на 13,38 %, а зменшенням за негативного результату на 12,45 %.

Отримано показники діагностичної цінності результатів параклінічного обстеження хворих на НС, які дозволяють оптимізувати діагностичний процес при підозрі на сепсис-індуковану міокардіальну дисфункцію: від найбільш чутливих тестів (порушення процесів реполяризації на ЕКГ – чутливість 75 %) до найбільш специфічних (сироватковий вміст тропоніну I  $\geq 0,3$  нг/мл – специфічність 92,2 %).

Вперше розроблено констеляційно-діагностичну таблицю, побудовану за результатами клінічних та параклінічних методів дослідження, які можуть використовуватись як самостійно так і в комплексі у верифікації сепсис-асоційованої міокардіальної дисфункції, яка підвищує ризик летальності при неонатальному сепсисі.

На підставі результатів кластерного аналізу вперше виокремлено фенотип хворих із тяжкою формою сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції, що характеризується вірогідним ризиком збільшення рівня тропоніну I в крові ( $\geq 0,1$  нг/мл) (ВШ=6,84, ВР= 2,8, АР=44 %), статистично вірогідно довшою потребою хворих у інотропних препаратах (ВШ=4,69, ВР=1,95, АР=36 %) при рефрактерності до лікування та гірших шансах досягти позитивного ефекту на 3 добу госпіталізації (ARR – 13,8 %, RRR – 50,31 %, NNT –1,98). Для своєчасного виявлення таких хворих і корекції їх лікування з використанням послідовного аналізу Ваальда розроблено діагностичну таблицю, яка дозволяє диференціювати лікувальну тактику при сепсис-індукованій міокардіальній дисфункції у новонароджених.

Вперше проведено клініко-патоморфологічне співставлення, яке дозволило розширити поняття значимості сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції.

## **Практичне значення отриманих результатів**

З практичної точки зору, важливим досягненням даного дослідження є оптимізація верифікації сепсис-асоційованих кардіоваскулярних порушень у новонароджених за допомогою комплексу доступних маркерів (лейкоцитарний індекс інтоксикації більше 1,5 ум.од. (специфічність 82,4 %), перевищення амплітуди зубця S у I грудному відведенні (специфічність 80,4 %), вміст тропоніну I  $\geq 0,3$  нг/мл (специфічність 92,2 %).

Значним вкладом у практику охорони здоров'я новонароджених є розробка констеляційно-діагностичної таблиці по виявленню сепсис-асоційованої міокардіальної дисфункції, а також диференційно-діагностичної таблиці по верифікації фенотипу тяжкої форми міокардіальної дисфункції у новонароджених із сепсисом, які можна використати як основу в диференційованому підході щодо тактики ведення новонароджених з кардіоваскулярними порушеннями, індукованими септичним процесом.

**Впровадження у практику.** Результати досліджень впроваджені в практику роботи дитячих лікувально-профілактичних установ Хмельницької, Дніпропетровської та Волинської областей України.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є особистою працею здобувача. Автором самостійно опрацьовано дані літератури з проблемами, що вивчалися, спільно з науковим керівником обрано тему роботи, визначено мету і завдання дослідження, розроблено його дизайн та методологію. Здобувач самостійно обстежувала новонароджених та аналізувала дані історій хвороб дітей, хворих на неонатальний сепсис, створила клінічні групи порівняння, проводила комплексне обстеження. Здобувачем самостійно створено комп'ютерну базу даних, проведено їх всебічний статистичний аналіз, на підставі якого підготовлено до друку наукові праці та написані розділи дисертаційного дослідження. Спільно з науковим керівником сформульовані висновки і розроблені практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в практику охорони здоров'я.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення, висновки та практичні рекомендації обговорювались та доповідались на: Медико-фармацевтичному конгресі студентів та молодих вчених ВІМСО (Чернівці, 2019; 2021 рр.), 100-ій, 101-ій, 102-ій, 103-ій підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2019–2022 рр.), на міжнародній науково-практичній конференції «International scientific integration» (США, 13-14 листопада 2020 р.), на XV конгресі педіатрів України (м.Київ, 12-13 жовтня 2021 р.), на II міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині» (м. Чернівці, 15-16 жовтня 2021 р.), на науково-практичній конференції з міжнародною участю "ІПП-2022: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії" пам'яті видатного українського вченого педіатра академіка НАМН України Віталія Григоровича Майданника (м. Київ, 3-4 березня 2022 р.), на науково-практичній конференції «Перинатальні інфекції. Потенційні ризики для плода та новонародженого. Мультидисциплінарність допомоги» (Вінниця, 21-22 травня 2022 р).

**Публікації.** За темою наукової роботи опубліковано 20 робіт: 9 статей (із них 6 у фахових виданнях, 3 за кордоном), 11 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів та з'їздів різного рівня.

**Структура та обсяг роботи.** Наукова робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, 2 розділів, присвячених висвітленню результатів власних досліджень, аналізу та узагальнень, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, додатків. Робота викладена на 185 сторінках, основний текст займає 149 аркушів. Матеріал ілюстрований у 23 таблицях та 34 рисунках. Показчик літератури містить 208 джерел.

## РОЗДІЛ 1

# СЕПСИС-ІНДУКОВАНЕ УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ: ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, СУЧАСНІ ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ

(огляд літератури)

### 1.1. Неонатальний сепсис як невирішена і актуальна проблема клінічної практики

Сепсис зумовлює 19 % серед причин дитячої смертності у світі із значним переважанням серед дітей найменшого віку [9], зокрема серед новонароджених. Сепсис новонароджених (неонатальний сепсис, НС) визначається як системний запальний процес, викликаний інфекційним чинником (бактеріальної, грибової, поєднаної природи), та пов'язаний із важкими гемодинамічними розладами та мультисистемними клінічними проявами із небезпечним для життя дитини наслідками і високим рівнем смертності [10]. Сепсис у періоді новонародженості реєструється із частотою від 1 до 5 на 1 тисячу дітей із варіаціями клінічних ознак від субклінічного перебігу інфекційного процесу до важкого локального або мультисистемного ураження.

Залежно від періоду інфікування новонародженого (внутрішньоутробно, інтранатально, у постнатальному періоді) та часу появи клінічних ознак НС класифікують на ранній (< 72 годин життя), пізній та сепсис із дуже пізнім початком. Проте з огляду на можливість клінічної маніфестації раннього НС у більш пізні терміни (до кінця першого тижня життя), окремі автори вважають, що пізній сепсис новонароджених трапляється пізніше першого тижня, або у віковому проміжку між 4 та 30 добами позаутробного життя [11,12].

Прогрес, досягнутий у допологовій профілактиці РНС, спричиненого насамперед стрептококом групи В шляхом інтранатальної профілактики антибіотиками [13,14], призвів, водночас, до зростання питомої частки НС із дуже пізнім початком, що уражає передчасно народжених немовлят, які

тривалий час отримують допомогу в умовах стаціонарних відділень інтенсивної терапії [15,16] із частотою від 0,61 % до 14,2 % випадків [12]. Разом із тим, за даними [17,18], три чверті з 2,6 мільйона світових щорічних летальних наслідків у періоді новонародженості трапляються саме у перший тиждень позаутробного життя.

За даними [19], наявність чинників ризику розвитку НС у дитини, незалежно від наявності або відсутності клінічних симптомів патологічного процесу, повинна розцінюватися як підозра на НС при подальшому спостереженні за дитиною, а поява клініко-лабораторних ознак без позитивного засіву біосередовищ з метою виявлення збудника свідчить про клінічний сепсис, що вважається доведеним остаточно при виділенні патогену в культурах.

НС супроводжується втратами на рівні 15 % та посідає третє місце серед причин неонатальної смертності [20], а у пізньому неонатальному періоді значення сепсису у малюкових втратах зростає удвічі, сягаючи 37,2 % [10] із лівовою часткою таких втрат у країнах із низьким рівнем доходів [18].

Найбільш уразливими щодо НС є передчасно народжені діти та новонароджені із затримкою внутрішньоутробного розвитку плоду [21]. За даними літератури [22], у когорті немовлят із масою тіла при народженні більше 2500 грамів частота даного життєнебезпечного захворювання у середньому становить 0,57 на 1000 дітей, та зростає майже у 20 разів серед новонароджених із масою тіла від 401 до 1500 грамів, сягаючи середнього показника 10,96 випадків на 1000 новонароджених. Для немовлят, які народилися із дуже низькою масою тіла, сепсис виступає одним із доведених чинників ризику летальних наслідків [23]. При цьому за даними [12], НС із пізнім початком уражає кожного другого новонародженого (51,2 %) із критично низькою масою тіла при народженні, до чвертів (15-25 %) немовлят із масою до 1500 грамів та 1,6 % дітей, які народилися з масою тіла понад 2500 грамів.

Згідно сучасних поглядів, передчасне народження дитини, введення сурфактанту, серцева недостатність, проведення ШВЛ, низька маса тіла при народженні є основними чинниками ризику розвитку НС [24], ризик якого у

таких немовлят зростає у десятки разів [25]. До факторів ризику раннього НС відносять проведення заходів серцево-легеневої реанімації, гіпоксично-ішемічні розлади, низьку оцінку при народженні за системою Апгар, багатоплідну вагітність, а шанси розвитку НС із пізнім початком зростають при проведенні інвазивних процедур по підтримці життя дитини, зокрема інтубації та ШВЛ, частому збиранні взірців крові для аналізу, катетеризації судин, введенні зонда, а також за недостатності або відсутності грудного вигодовування, тривалого парентерального харчування, низької кислотності шлунку, оперативних втручань тощо [19].

Окремо неонатологи визначають материнські фактори ризику розвитку НС [26, 27], які окреслені хоріоамніонітом, інтранатальною лихоманкою породіллі (вище 38,0° С), передчасним розривом плодових оболонок (> 18 годин), передчасними пологами в терміні до 37 тижня вагітності, колонізацією локусів породіллі стрептококом групи В та/або іншими збудниками (зокрема, при отриманні позитивних результатів вагінальних та інших засівів на пізніх термінах вагітності, за анамнестичних відомостей стосовно інфікування новонароджених при попередніх вагітностях, при виявленні бактеріурії тощо). Варто проте зазначити, що скринінги та сучасна інтранатальна профілактика стрептокок групи В-асоційованого НС повністю не усувають, проте знижують рівень захворюваності та смертності немовлят [28] із показником ефективності 86-89 % [29]. Так, у великому дослідженні, проведеному у США [22] показано, що у 57 % матерів новонароджених із раннім НС була проведена профілактика стрептокок групи В-асоційованого сепсису в полога. Проте Центр контролю та профілактики захворювань (CDC) наполегливо рекомендує для запобігання випадкам РНС проводити скринінг інфікування вагітної стрептококом групи В на 35-37 тижнях гестації та внутрішньопологову профілактику даної інфекції [29], оскільки частота захворюваності на ранній сепсис, викликаний стрептококом групи В, за окремими даними [30,31] залишається доволі високою (13,6 %) із рівнем вертикальної передачі інфекції 15,2 % [32].

## 1.2. Основні етіологічні чинники неонатального сепсису, особливості ідентифікації та інтерпретації

Інфікування мікроорганізмами, що спричинюють РНС, відбувається вертикальним шляхом, коли трапляється трансмісія збудника з пологових шляхів та прямої кишки матері через неушкоджені або розірвані плодові оболонки із формуванням хоріоамніоніту [33] – гострого інфекційного запалення плодових оболонок та навколоплідних вод. Клінічними ознаками хоріоамніоніту вагітної вважаються лихоманка, наявність надмірних виділень з піхви, абдоміналія, лейкоцитоз, а у плода – тахікардія [25]. Разом із тим, наявність бактеріємії у народжених шляхом кесарського розтину або на фоні збереженої цілісності плодових оболонок дітей підкреслює важливість трансплацентарної передачі інфекції до плода [34].

Серед найбільш причинно-значущих патогенів НС вирізняють стрептокок групи В (GBS – 58 %), ешеріхія колі (*E.coli* – 18 %), коагулазонегативні стафілококи (CoNS) [35].

Серед інших патогенних чинників, які трапляються дещо рідше, визначаються *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*), стрептококи груп А, С і G, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Streptococcus viridans* (*S. viridans*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Klebsiella* та CONS [36] із переважанням грамнегативних збудників у країнах із недостатнім рівнем доходу (зокрема, це *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *E. coli*) [37, 38,39, 40].

Джерелами горизонтального інфікування новонароджених із розвитком НС пізнього початку є навколишнє середовище, зокрема, особи, які здійснюють догляд за дитиною, а також нозокоміальні чинники [41], чому сприяють гіпоксемія, ацидоз, уроджені та спадкові метаболічні порушення, які модифікують імунну відповідь організму новонародженого [42].

За даними наукових джерел [12,16, 35, 43, 44,45] основним патогеном, який спричиняє пізній НС, в економічно розвинених країнах виступає

коагулазонегативний стафілокок (у 53,7 %-77,9 % випадків), етіологічна роль якого у країнах із недостатнім економічним рівнем є меншою (35,5 %-47,4 % випадків). Серед інших збудників автори вказують на роль *S. aureus*, *Candida* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. *Pseudomonas* spp., *K. pneumoniae* [39, 46,47].

Варто зауважити, що для підтвердження причинної ролі останніх необхідна дворазова позитивна культура крові впродовж двох днів поспіль, або зі зростанням колоній в одній культурі, на тлі підвищення концентрації С-реактивного білку у клінічно значущих пацієнтів [48]. Натомість позитивна культура крові без зростання С-реактивного білку чи антибіотикотерапії (ванкоміцин, напівсинтетичні протистафілококові препарати) оцінюється як контамінація.

І хоча бактеріологічному виділенню збудника зі стерильних біосередовищ новонародженого з підозрою на НС надається визначення «золотого стандарту діагностики», низька чутливість даного методу, на думку вчених, є підставою для встановлення діагнозу і за негативного результату дослідження [49, 50]. Недостатня діагностична цінність мікробіологічного підтвердження НС у клінічних умовах вимагає ретельного моніторингу поліорганної дисфункції, оскільки, за даними [51], позитивні бактеріологічні культури вдається отримати лише у 35-60 % випадків, а підтвердити бактеріємію – тільки у 15-30 % спостережень. У глибоко недоношених дітей із масою тіла при народженні менше 1500 г із підозрою на ПНС частота отримання хоча б першого позитивного засіву впродовж перших 72 годин життя коливається в межах від 20 % до 35 % [52, 53].

Украй важливим, з клінічної точки зору, представляються технічні особливості взяття матеріалу (який в нормі є стерильним), зокрема кількість проби (для крові це 0,5-1,0 мл) та спосіб її одержання [54] (рекомендується отримання двох зразків з різних локусів [55]).

Як демонструють результати досліджень у даному напрямку [56], упродовж перших 48 годин культивування відбувається ріст 90 % збудників у



культури крові за відсутності чинників, які призводять до отримання хибно-негативного результату. Насамперед це антибіотикотерапія матері та/або новонародженого, малий вміст патогенна у взірці, короткочасність бактеріємії [19], технічні помилки тощо. За даними [57], 96 % від усіх взятих до призначення антибактеріальної терапії взірців крові наприкінці 48 годинного культивування дали позитивний результат, а впродовж 72 годин вирощування – вже 98 % культур. Виходячи з цього, отримання негативного результату культурального дослідження у новонародженого із ознаками, що асоціюють із НС, даний діагноз не спростовує [33, 36], тому в період очікування результатів лабораторного дослідження етіотропна терапія НС не припиняється. За використання автоматичних аналізаторів цей час можна скоротити і отримати, за даними [58, 59], упродовж 24 годин вже 94 % позитивних культур (за винятком CoNS), а ще через 12 годин – 97 % росту культур патогенів за умови забирання взірців до початку антибактеріальної терапії.

Виходячи з цього, тяжко переоцінити значення своєчасної діагностики НС, «золотим стандартом» якої вважається отримання росту патогенних мікроорганізмів у біосередовищах (рідинах) організму – насамперед, у культурі крові, а також у лікворі, сечі, за певних обставин – у плевральній, синовіальній або перитонеальній рідинах. Проте слід зазначити, що використання інших біосередовищ для верифікації НС є менш інформативним і результативним. Так, за даними [60, 61] частота бактеріологічного підтвердження НС за результатами засіву спинномозкової рідини не перевищує 0,25 на 1000 новонароджених, хоча менінгіт виступає клінічною ознакою генералізованого інфекційно-запального процесу в новонароджених у 20-25 % випадків, зокрема у 13 % - при РНС [62, 63]. Але, орієнтуючись на результати науковців щодо дисоціації між результатами засіву крові та наявним бактеріальним менінгітом у 15-50 % новонароджених [64, 65], слід все таки здійснювати люмбальну пункцію із подальшим бактеріологічним дослідженням ліквору немовлятам із позитивним засівом крові та клінічною картиною менінгіту [60] до або одразу після введення першої дози антибактеріальних засобів [66, 67,68].

Як діагностичний компонент у виявленні РНС бактеріологічний засів сечі не використовується, а при пізньому його варіанті повинен виконуватися згідно даних літератури [69] шляхом використання стерильного катетеризування сечового міхура або надлобкової пункції з аспірацією з урахуванням ризику контамінації. Аналогічний ризик слід враховувати і при взятті трахеального аспірату для культурального дослідження у немовлят із НС, які знаходяться на ШВЛ, але при тривалому застосуванні останньої взяття засівів трахеального вмісту взагалі не рекомендується [70] через низьку діагностичну цінність. Аналогічно цьому, недостатньо асоціюють із результатами досліджень стерильних рідин засіви зі шкіри та слизових (пахові складки, пуповинний залишок, зовнішній слуховий прохід, носоглотка) та назогастральних зондів, які використовують для годування новонароджених. Такі обстеження рутинно не використовуються, оскільки супроводжуються недостатньою прогностичною цінністю та підвищують ризик одержання хибно-позитивних результатів [71].

### **1.3. Місце вірусних тригерів в перебігу неонатального сепсису**

У роботах американських колег [72] описана роль вірусу простого герпесу, із частотою 1 випадок на 3200 новонароджених та високими показниками летальності, а також рідкісні випадки ентеровірусного ураження серця у недоношених дітей із НС [73] та колапсом [74].

Разом із тим, неонатальна ентеровірусна інфекція часто має блискавичний та мультисистемний характер, супроводжується летальністю внаслідок тяжкого ураження кардіоміоцитів у 50–75 % випадків [75], причому асоціація міокардиту із гепатитом значно підвищують даний ризик. Описані випадки перебігу ентеровірусного міокардиту, який завершився розвитком інфаркту міокарда [76]. Фульмінантна форма неонатальної ентеровірусної інфекції, за даними дослідників [77], зазвичай проявляється мультисистемними ураженнями, зокрема поєднанням сепсису [78], менінгоенцефаліту (у 11,0 %), міокардиту (у 37,1 %), пневмонії, гепатиту (у 46,0 %) та коагулопатії (у 46,0 %) та маніфестує

впродовж перших двох тижнів життя, коли внаслідок ураження кардіоміоцитів формуються застійна серцева недостатність, аритмії чи інфаркти, що виступають основною причиною малюкових втрат. Віддалені наслідки генералізованої ентеровірусної інфекції у виживших немовлят варіюють від одужання до розвитку прогресуючої кардіоміопатії, хронічного кальцинованого міокардиту, хронічної серцевої недостатності та стійких аритмій [79].

Трапляються повідомлення про виникнення вірусних інфекцій, зокрема спричинених респіраторно-синцитіальним вірусом та риновірусом, у новонароджених із клінічною картиною бактеріального НС [80].

#### **1.4. Окремі патофізіологічні механізми розвитку поліорганичних уражень при неонатальному сепсисі та їх клінічні прояви**

Наразі вважають, що мітохондріальна дисфункція є ключовою щодо сепсис-індукованого ураження міокарда та пов'язаної з ним серцевої недостатності [81], оскільки септичний процес сприяє деполаризації мітохондрій і мітохондріальним втратам іонів кальцію, а також накопиченню активних форм кисню, що призводить до зниження скоротливої здатності міокарді та його дисфункції [82].

Окислювальний стрес як причина мітохондріальної дисфункції виявляється особливо помітним у новонароджених [83].

Патогенетичною рисою НС, яка відрізняється від сепсису у старших вікових групах, є змінена здатність до індукції прозапальних цитокінів ядерним фактором капа-В (NF-κB), який, у свою чергу, додатково активується пероксидом водню, що утворився у процесі ліпопероксидації та сприяє формуванню мітохондріальної дисфункції та енергетичної недостатності [84]. Результатом таких патологічних процесів є порушення терморегуляції та зниження споживання кисню, що поглиблює тканинну гіпоксемію, сприяє ацидозу, що вражає найбільш чутливі до окисно-відновного стресу тканини, зокрема міокард, а також мозок і легені.

З огляду на це, лікування сепсису повинно передбачати не лише ерадикацію збудників, але й терапевтичні підходи мають бути зосереджені на підтримці функції органів і запобіганні окислювальному стресу, який сприяє їх дисфункції та підвищує ризик смерті.

З цієї точки зору доволі важливим представляється пошук і вивчення основних патогенетичних механізмів розвитку сепсису [85], оскільки останніми роками, з огляду на накопичені наукові дані, переглянуто і розширено гіпотезу гіперімунної відповіді, а одним із можливих механізмів вважається мітохондріальна і клітинна дисфункція [86] у поєднанні із активацією імунних механізмів, які в сукупності виступають найбільш потужними джерелами реактивних молекулярних форм кисню та нітрогена та можуть у парадигмі «окисно-відновних циклів сепсису» призводити до повної втрати клітинної та органної функції [84].

Окисно-відновний дисбаланс при НС включає численні шкідливі процеси: пряме пошкодження клітин, спричинене активними формами кисню, активація експресії прозапальних генів, що посилює запалення та оксидацію, а також порушення функції мітохондрій. Вважається, що причинно-значущі патогени НС сприяють формуванню прозапальних та прооксидантних механізмів, які мають і ушкоджувальну дію на клітинному рівні, оскільки несприятливі окисно-відновлювальні патогенні каскади мають самопідтримувальний характер, незалежний від етіологічного чинника, що їх активує.

При септичному процесі попри напруження системи антиоксидантного захисту переважання окислювального тягаря призводить накопичення маркерів пошкодження клітин внаслідок оксидативного стресу [87]. Виходячи з цього, обговорюється доцільність застосування у комплексному лікуванні немовлят із НС з антирадикальною та антиоксидантною метою мелатоніну та пентоксифіліну, а також нових експериментальних молекул антагоністи рецепторів едаравону та ендотеліну, які досліджуються на тваринних моделях [83].

Імунна відповідь новонародженого на інфекційний агент представлена переважно механізмами вродженого характеру і при НС включає нерегульоване, непропорційне вивільнення прозапальних цитокінів, що сприяє розвитку дисфункції органів і смерті [88, 50], а також нейродегенеративних і когнітивних наслідків [89]. Надмірне запалення в легенях сприяє ризику бронхолегеневої дисплазії, тоді як запалення міокарда пов'язують з розвитком шлуночкової недостатності [90, 91].

Роль імунних механізмів у розвитку сепсису, зокрема ушкодженні кардіоміцитів піддослідних тварин, доведена у роботі [92], де показано, що опосередкована сепсисом кардіоміопатія супроводжувалась посиленням синтезу у кардіоміоцитах щурів TNF- $\alpha$  шляхом активації NF- $\kappa$ B через фосфорилування субодиниці NF- $\kappa$ B p65.

Слід зауважити, що насамперед для передчасно народжених дітей основною патофізіологічною передумовою особливої схильності до сепсису є закономірності функції імунної системи, зокрема здатність до синтезу прозапальних цитокінів, менша активність природних клітин-кілерів, недостатність механізмів клітинно-опосередкованого імунного захисту, обмеження трансплацентарної передачі материнських імуноглобулінів, нижча сироваткова концентрація компонентів системи комплементу [93]. До чинників, які у новонароджених можуть підвищити ризик сепсис-асоційованої міокардіальної дисфункції дослідники відносять підвищення регуляції рецепторів вродженого імунітету у міокарді, циркуляцію цитокінів, пригнічення синтезу оксиду нітрогену, порушення в гомеостазі кальцію та окислювальний стрес [94, 8].

Одним із наріжних каменів у боротьбі із НС залишається не специфічність його клінічних проявів [95] та поганий прогноз при несвоєчасному виявленні та лікуванні [20]. За раннього НС, як правило, трапляються ураження інфекційним процесом більше ніж одного органу, а при сепсисі пізнього початку маніфестація може бути як вогнищевою, так і у вигляді мультисистемного інфекційно-запального процесу [33]. Клінічними знахідками при цьому є: з боку дихальної

систем – стогнуче дихання, апное з ціанозом, залучення до акту дихання допоміжних м'язів, роздування крил носа, тахіпное; з боку серцево-судинної системи – брадикардія або тахікардія, порушення кровообігу на периферії, подовжений час виповнення капілярів, глухість серцевих тонів, артеріальна гіпотензія; з боку шлунково-кишкового тракту – порушена толерантність до їжі, пригнічення смоктального рефлексу, здуття живота, блювання, порушення випорожнення, гепатомегалія, жовтяниця; на шкірі та у підшкірно-жировій клітковині – петехіальний висип, пустульоз, склерема; з боку нервової системи – млявість, пригнічення усіх фізіологічних рефлексів, гіпотонус, слабкий або високий плач, порушення фізіологічного співвідношення «сон-неспання», судоми, вибухання тім'ячка, дизтермія тощо.

Клінічні ознаки при НС можуть бути згруповані таким чином: а) апное, утруднення дихання, ціаноз; б) тахікардія або брадикардія, погана перфузія або шок; в) дратівливість, млявість, гіпотонія, судоми; г) здуття живота, блювання, харчова непереносимість, шлунковий залишок, гепатомегалія; д) незрозуміла жовтяниця; е) нестабільність температури тіла; є) петехії або пурпура. Діагностично значущі щодо НС клінічні ознаки повинні визначатися у 3-х різних системах органів, або при поєднанні двох клінічних маркерів у межах однієї систем, що пов'язане з наявністю материнських чинників ризику [96].

Виходячи з того, що сепсис — це «загрозлива для життя дисфункція органів, спричинена нерегульованою реакцією господаря на інфекцію» [97], мультиорганна дисфункція вказує на більш складну, ніж інфекційний процес, патологію, яка проявляється запальною реакцією та загрожує життю. Для узагальнення та прогнозування перебігу мультиорганної дисфункції при НС використовується послідовна оцінка органної недостатності (nSOFA) [98], яка дозволяє розглядати НС не лише як інфекційний процес, але й визначати ризик смертельного наслідку, що особливо важливо в субпопуляції передчасно народжених дітей та малюків із критично низькою масою тіла при народженні [99], оскільки зростання констеляції балів nSOFA на 2 бали асоціює з дворазовим збільшенням шансів смертності.

Проведені останніми роками масштабні Європейські та американські дослідження, спрямовані на уникнення непотрібного і надмірного застосування антибіотиків при підозрі на РНС у немовлят (особливо у перші 48 годин життя [100]) показали, що особливо ретельне та часте спостереження за клінічними ознаками дозволяє зменшити використання антимікробних засобів і скоротити тривалість перебування в стаціонарних умовах [101]. Особливо це важливо для зменшення ризику розвитку ПНС, оскільки показано, що застосування емпіричної антимікробної терапії при РНС (більше 5 діб) сприяє зростанню частоти формування ПНС, особливо за відсутності грудного молока в харчуванні немовлят та надмірним призначенням цефалоспоринів III покоління [102, 103].

Наведені вище клінічні симптоми є неспецифічними, можуть траплятися в комбінаціях та різному ступені виразності, особливо у передчасно народжених дітей. При порівняльному аналізі особливостей поліорганної дисфункції при РНС у передчасно народжених дітей, які загинули внаслідок нього, дослідники зауважують на прогностично несприятливому значенні прогресування уражень серцево-судинної, дихальної систем та гематологічної дисфункції порівняно до немовлят, які вижили [99].

Проведені останнім часом експериментальні дослідження [104] показали, що у новонароджених тварин із сепсисом найбільш релевантними клінічними ознаками були апатія, знижений смоктальний рефлекс, діарея, недостатня вага, брадикардія, задишка, ціанотичні слизові оболонки, еритема, зниження периферичного насичення киснем, ціаноз та некроз периферичних тканин.

Провівши дослідження на когорті з 97 новонароджених із ПНС для побудови багатофакторної прогностичної моделі, нещодавно автори [105] з високим рівнем достовірності довели вагомість дизтермії, серцево-судинних розладів і порушення толерантності до харчування у несприятливих наслідках захворювання, при цьому площа під кривою AUC становила 95,6 % з достатньо високими показниками діагностичної цінності даної моделі (чутливість і специфічність були вище 80 %).

З практичної точки зору, доволі цінною видається отримана асоціація у часі між виявленням першої позитивної бактеріальної культури крові при ПНС (який мав летальні наслідки) та потребою у початку респіраторної підтримки, призначенні вазопресорних амінів у зв'язку із швидким наростанням явищ поліорганної дисфункції, яка у подальшому потребувала додаткового збільшення вазопресорної підтримки [106]. Ці автори вказують також, що при порівнянні результатів першого дня (з моменту виявлення позитивної гемокультури) до дня настання смерті у немовлят із ПНС траплялися статистично значущі відмінності відносно тих, хто вижив, у потребі у ШВЛ (96 % проти 91 %,  $P < 0,001$ ), показниках  $FiO_2$  (80 % проти 59 %,  $P < 0,001$ ), за відсутності таких розбіжностей у вазопресорній підтримці (42 % проти 40 %,  $P = 0,54$ ), що могло свідчити про недостатню увагу до корекції серцево-судинної дисфункції, яка найчастіше асоціювалася у померлих новонароджених із грибковою етіологією ПНС.

### **1.5. Сепсис-асоційований шок як модель ураження серцево-судинної системи при неонатальному сепсисі**

Найбільш загрозливим залишається розвиток септичного шоку [107] та розвиток поліорганної дисфункції [108], які за НС у новонароджених, можуть проявлятися дизтермією, порушенням свідомості, дилатацією периферичних судин (теплий шок) або, навпаки, вазоконстрикцією (холодний шок), гіпотензією. Показано, що на ранній стадії септичний шок має ознаки теплового варіанту з тахікардією, збільшенням пульсового тиску, зменшенням периферійного судинного опору [109]. Проте у міру прогресування сепсису може розвинути холодний варіант шоку з зниженням наповнення камер серця при підвищенні опору судин. Так, у новонароджених із септичним шоком, який супроводжується ацидозом і гіпоксією, є причиною персистування фетального кровообігу зі скиданням майже 85 % минаючи легеневий кровообіг завдяки відкритій артеріальній протоці та овальному отворі, при цьому прогресивно



зростає переднавантаження на серце. Стійка легенева гіпертензія при НС сприяє збільшенню постнавантаження на правий шлуночок, розвитку серцевої недостатності та гепатомегалії і вимагає призначення вазодилітаторів судин легень [51].

При сепсисі у дітей із септичним шоком зазвичай спостерігається дисфункція міокарда [110], яка значно підвищує ризик смертності незалежно від шоку [111], традиційно діагностується за ехокардіографічними ознаками [112] та потребує оптимізації діагностики за допомогою доступних біомаркерів.

Отже, сепсис у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених залишається основною причиною дисфункції серцево-судинної системи на тлі поліорганних порушень [113], причому встановлено зростання показника летальності важкохворих немовлят при порушеннях ритму серця, зокрема, за частоти серцевих скорочень менше 90 ударів на хвилину, або більше 160 скорочень на хвилину [114].

Міокардіальна дисфункція [115] розвивається у кожній третій дитині із сепсисом та потребує динамічного спостереження [116] та своєчасного виявлення серцево-судинної нестабільності, оскільки на думку європейських експертів, за винятком шоку, означена тактика при НС не розроблена, а призначення вазоактивних препаратів для корекції серцево-судинної дисфункції, пов'язаної з сепсисом, розпочинається лише за відсутності відповіді на введення рідини [114, 117].

Разом із тим, ряд авторів вказують на більшу агресивність кардіогенного шоку порівняно до септичного [118], що вимагає своєчасного розпізнання через наявність подібних клінічних ознак (загальмованість, респіраторний дистрес, тахікардія, гепатомегалія, олігоанурія, порушення перфузії тканин, артеріальна гіпотензія) та відмінностей у заходах інтенсивної терапії [119]. Разом із тим, згідно визначених Міжнародним консенсусом з педіатричного сепсису критеріїв поліорганної дисфункції, маркерами ураження серцево-судинної системи при септичному шоку в новонароджених є наступні: систолічний артеріальний тиск менше 60 мм рт.ст. [120], необхідність фармакологічної підтримки артеріального

тиску через нечутливість до введення ізотонічних розчинів [121], метаболічний ацидоз із дефіцитом бікарбонатів ( $> 5,0$ ) та більше ніж двократним накопиченням лактату, олігоурія ( $< 0,5$  мл/кг/год), симптом «білої плями» протягом 5 секунд, різниця центральної та периферичної температури ( $> 3^{\circ}\text{C}$ ). Клінічними предикторами кардіогенного шоку в новонароджених окремі автори [118] пропонують вважати ціаноз в анамнезі, наявність шуму або ритму галопу при аускультатії, зниження пульсу на стегні або наявність кардіомегалії на рентгенограмі грудної клітки з чутливістю в межах 0,25-0,69 %, специфічністю до 100 % (для ритму галопу).

Проте, на відміну від дорослих, малюки здатні утримувати артеріальний тиск навіть на пізніх стадіях шоку, тому гіпотензію слід розглядати як термінальну ознаку, а важка гіповолемія почасти є одним з основних патогенетичних механізмів серцевої недостатності через низький серцевий викид, вазоконстрикцію та високий системний судинний опір (холодовий шок) [122].

Попри те, що є певні клінічні симптоми і ознаки, які асоціюють із міокардіальною дисфункцією при НС, проте вони не завжди чітко зрозумілі та вимагають об'єктивізації. Інвазивні, малоінвазивні та неінвазивні тести використовувалися для оцінки функції міокарда прямо чи опосередковано; всі вони мають переваги та обмеження. Важливо також підкреслити, що ціла низка факторів (зокрема гіпоксія, гіповолемія, анемія та інші) впливають на перфузію тканин, що призводить до помилкового діагностування міокардіальної дисфункції [123].

## **1.6. Діагностичні проблеми у верифікації неонатального сепсису**

Виходячи з засад клінічної епідеміології, ідеальний параклінічний біомаркер сепсису повинен характеризуватися швидким специфічним зростанням при розвитку процесу та швидко знижуватися у відповідь на відповідну ефективну антимікробну терапію, а також мати короткий період

напіввиведення, бути доступним, і надійним [51], проте наразі такого біомаркера не існує.

Простий і загальнодоступний розгорнутий клінічний аналіз крові, зокрема абсолютна кількість лейкоцитів, нейтрофілів, співвідношення незрілих до зрілих форм останніх, навіть на рівні найвищих значень (кількість лейкоцитів 30 тис і більше у мм<sup>3</sup>) може у третини випадків супроводжуватися хибно-негативними результатами тесту у новонароджених із сепсисом [124,125], оскільки на нього впливають місце забирання взірця, гестаційний вік дитини тощо [126,127,128]. Серед інших факторів, які змінюють значення лейкоцитів, крім сепсису, є такі стани, як преєклампсія, внутрішньошлункова кровотеча, перинатальна асфіксія, аспірація меконію, пневмоторакс, судоми та тривалий плач [129]. Низька позитивна і негативна передбачувана цінність лейкоцитозу периферичної крові унеможлиблює його застосування як біомаркера НС, проте серійно проведені дослідження можуть допомогти у спростуванні сепсису новонароджених [125,130, 131] .

В окремих дослідженнях [124] була показана діагностична роль щодо НС нейтропенії у перші 48 годин після народження, проте на кількість нейтрофілів також впливає термін гестації [132,133]. Крім того, кількість нейтрофілів у крові новонародженого знаходиться під впливом цілого ряду інших чинників, серед яких артеріальна гіпертензія та лихоманка матері, асфіксія, синдром аспірації меконію, спосіб пологорозрішення, перивентрикулярні крововиливи, ретикулоцитоз, гемолітична хвороба та пневмоторакс [126]. Співвідношення незрілих до зрілих форм нейтрофілів знижується з 0,16 при народженні до 0,12 на 60-й годині життя, а його значення  $\geq 0,2$  вважається значущим у діагностиці сепсису [132]. Однак дані результати співвідношення можуть траплятися за перинатальної асфіксії, гіпертензії матері та застосуванні окситоцину [26, 134]. Тромбоцитопенія є неспецифічним пізнім проявом НС. Зокрема показано, що кількість тромбоцитів нижче 100 000/мм<sup>3</sup> протягом перших 10 днів постнатального періоду, а також нижча за 150 000/мм<sup>3</sup> у пізніші періоди пов'язана з сепсисом [135,136]. При цьому, як частіша ознака бактеріальної

інфекції, тромбоцитопенія також спостерігається при вірусних інфекціях [137,138].

Останніми роками найбільш вивченими при НС були сироватковий вміст прокальцитоніну, пресепсину та С-реактивного білку [139]. Слід зауважити, що останній володіє низькою специфічністю, прокальцитонін у цьому відношенні має переваги у вирізненні інфекційного запалення від неінфекційного [140], або встановленні характеру інфекційно-запального процесу (бактеріального, вірусно-бактеріального) [141]. Разом із тим, ряд метааналізів вказує на доволі скромні показники діагностичної цінності прокальцитоніну у виявленні загрозливого для життя сепсису (чутливість і специфічність до 70 %, площа AUC кривої ROC < 0,80) [142], кращу інформативність динамічного використання даного маркера у процесі лікування [143], що вимагає ретельної клінічної інтерпретації отриманих результатів [144], оскільки зміни прокальцитоніну корелюють з тяжкістю і прогнозом захворювання.

Так, з практичної точки зору, у діагностуванні НС клінічна картина має вирішальне значення і, після результату засіву крові, є основною інформацією щодо старту лікування. Вважається, що підставою для початку лікування антибіотиками новонародженого у задовільному клінічному стані є виключно позитивні результати бактеріологічного засіву крові, незалежно від результатів лейкограми периферичної крові або С-реактивного білка.

Зокрема, діагностика РНС базується на одержанні результатів бактеріологічних засівів біосередовищ (крові, ліквору, проте не сечі) та проведенні інших лабораторних досліджень. У розгорнутому аналізі периферичної крові найчастіше використовується співвідношення незрілих форм до загального числа нейтрофільних гранулоцитів (відношення I/T) > 0,2, лейкопенія (нижче 5000) або лейкоцитоз (> 25 000) [145]. Щодо ПНС, то мікробіологічне дослідження сечі є необхідним через наявну інфекцію E.coli при збереженні ризику даного патологічного процесу і після виписки новонароджених зі стаціонару [146].

При РНС розгорнутий аналіз крові і сироватковий С-реактивний білок мають кращу негативну прогностичну цінність, ніж позитивну. Серійні низькі рівні С-реактивного білка (рівні в сироватці нижче 10 мг/л) допомагають виключити діагноз неонатального сепсису у новонароджених [147].

Одними з найбільш сучасних і багатообіцяючих біомаркерів сепсису вважають пресепсин, проадреномедулін [148] і розчинний рецептор активатора плазміногену урокінази (suPAR). Зокрема, пресепсин виявив достатню інформаційну і прогностичну цінність щодо раннього виявлення, стратифікації ризику і прогнозу наслідків патологічного процесу [149] з діагностичним значенням AUC - 0,89 [150]. Проадреномедулін (ProADM) продемонстрував діагностичну та прогностичну доцільність при сепсисі [151] співставиму із класичними біомаркерами [152], проте із ознаками покращення діагностичного процесу при комплексному з ними використанні [153].

### **1.7. Сучасні біомаркери сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції в новонароджених**

Проявами сепсис-асоційованого ураження серцево-судинної системи при НС виступають ознаки систолічної та діастолічної міокардіальної дисфункції [154], яку наразі верифікують на підставі зростання концентрації в крові серцевого тропоніну Т (сTnT), за значним сповільненням швидкості кровотоку крізь мітральний і тристулковий клапани серця при тканинній доплерографії, а також з урахуванням змін при ехокардіографічному обстеженні у вигляді перевантаження шлуночків серця. Проте у новонароджених із асфіксією ураження кардіоміоцитів відображують аналогічні параклінічні зміни [155], причому, як і у хворих на НС, високі концентрації сTnT володіють діагностичним і прогностичним значенням відносно наслідків захворювання, проте можуть варіювати залежно від ступеня недоношеності дитини [156].

Проте в реальних умовах клінічної практики і певних ресурсних обмежень не завжди вдається рутинно використовувати даний біомаркер, тому

залишається більш доступним для широкого використання у медичних закладах різного рівня дослідження активності трансаміназ, зокрема аспартат-амінотрансферази (АСТ) при підозрі на розвиток міокардіальної дисфункції. Так, даний біомаркер відноситься до найбільш вивчених і широко використовуваних у практиці починаючи з 1960 року [157]. Разом із тим, враховуючи недостатню кардіоспецифічність даного ферменту, пізніше до арсеналу біомаркерів пошкодження кардіоміоцитів долучені активність лактатдегідрогенази (ЛДГ), креатинфосфокінази (КФК), а також міоглобін та ізофермент МВ креатинфосфокінази (КФК-МВ), які володіють кращою чутливістю і специфічністю. Проте для ранньої діагностики гіпоксії міокарду та з прогностичною метою з 90-х років почали використовувати серцевий тропонін Т сироватки крові, який при пошкодженні кардіоміоцитів зростає упродовж перших 12-48 годин, утримується на підвищених рівнях 4-10 днів із чутливістю близько 100 % [158].

На моделях септичного ураження міокарда показано значне підвищення рівня креатинфосфокінази-МВ (СРК-МВ) і серцевих тропонінів (сТns) [159], яке у клінічних дослідженнях корелювало з дисфункцією міокарда, тривалістю гіпотензії, потребою в вазопресорі та смертністю [160]. Однак є обмаль даних щодо СРК-МВ при педіатричному септичному шоці, особливо щодо його корисності при серійному моніторингу та його кореляції з результатами ехокардіографії та іншими клінічно-паралілічними маркерами НС.

В одному з останніх і найбільших досліджень дисфункції міокарда при сепсисі та септичному шоці у 80 немовлят було показано асоціацію зниження концентрації СРК-МВ при покращенні клінічного перебігу міокардіальної дисфункції, проте низьку прогностичну цінність щодо результатів лікування [161].

Тропонін – це комплекс структурних білків міокардіоцитів та скелетних м'язів, представлений субодинами І, Т і С, що разом з іонами кальцію бере активну участь у регуляції м'язевого скорочення [162]. Функціонал окремих молекул тропоніну відрізняється, оскільки Т-субодина приєднує

тропоніновий комплекс до актинової нитки, С-субодиниця зв'язує іони кальцію, а І- субодиниця пригнічує взаємодію з головками міозину за відсутності достатньої кількості іонів кальцію субодиниця І [163]. За локалізацією компонентів тропонінового комплексу також є відмінності, оскільки С-субодиниця тропоніну синтезується в кардіоміоцитах та скелетній мускулатурі, а решта субодиниць – переважно міокардіального походження, тому вони отримали назву серцевого тропоніну – (сTnI і сTnT). Наразі, за даними наукових досліджень [164], діагностична роль визначення серцевого тропоніну на сьогодні наближається до критеріїв золотого стандарту у діагностиці гіпоксично-ішемічних уражень тканин серця у дорослих. І хоча причини зростання концентрації серцевого тропоніну у дітей відрізняються від таких у дорослих [165,166 ], а підвищений рівень даного біомаркера трапляється у 13,1 % здорових дітей, багато досліджень показують необхідність використання скоригованих граничних значень [167], що має велике значення в оптимізації кардіопротекторного лікування [168]. Установлений зв'язок між концентрацією серцевого тропоніну із товщиною задньої стінки лівого шлуночка у дітей із ризиком інфікування ВІЛ [169], вищі концентрації даного біомаркера у немовлят із неціанотичними уродженими вадами серця [170] підкреслюють перспективність використання визначення тропоніну у немовлят для виявлення міокардіальної дисфункції різного походження і запобігання незворотніх його змін.

Останніми десятиліттями кардіоспецифічний тропонін став важливим інструментом у педіатричних пацієнтів не тільки для ідентифікації пошкодження міокарда при кількох вікових захворюваннях, але також для прогнозування кардіотоксичності, спричиненої хіміотерапією, або результатів інших серцево-судинних та несерцево-судинних захворювань. Але оскільки біомаркер оцінюють із зразків крові, які може бути важко отримати, особливо у новонароджених, у цій популяції новий метод виявлення спростить оцінку та серійну оцінку, яка часто потрібна.

У даному сенсі варто відмітити, що стосовно сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції при НС, такі роботи практично не висвітлені у сучасних наукових джерелах.



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Загальна характеристика обстежуваних хворих

Дисертаційна робота виконувалась впродовж 2018-2022 рр. на кафедрі педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ЗВО «Буковинський державний медичний університет» та на базі на ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці згідно угоди, підписаної між установами, і є фрагментом комплексної НДР кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб «Оптимізація діагностики, лікування та прогнозування соціально-значимих захворювань респіраторної системи у дітей різного віку» (№ державної реєстрації 0117U002358).

Відповідно до поставлених завдань у дисертаційне дослідження залучено 117 новонароджених, яких розподілили на дві клінічні групи. Основну групу сформували 87 пацієнтів із проявами неонатального сепсису, який верифіковано у відповідності до сучасних міжнародних настанов та рекомендацій [171,172,173]. На ранній сепсис страждали 25 (28,7 %) новонароджених, відповідно у 62 (71,3 %) пацієнтів мав місце ПНС. До групи порівняння увійшли 30 новонароджених, які отримували лікування у неонатальних відділеннях ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці з приводу перинатальної патології неінфекційної природи (гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС легкого та середнього ступенів тяжкості, неонатальної жовтяниці, порушення вигодовування).

Критеріями включення до основної групи були:

- діагноз «Неонатальний сепсис»;
- вік 0-28 діб позаутробного життя;
- поінформована згода батьків на включення дитини в дослідження.

Критеріями виключення були: вік старше 28 діб позаутробного життя, патологічні стани періоду новонародженості неінфекційного генезу, які супроводжуються МОД, уроджені мальформації і вади розвитку, генетична патологія та метаболічні порушення, міокардіопатія іншого (неінфекційного) походження, відсутність поінформованої згоди батьків.

Загальна характеристика груп порівняння наведена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Загальна характеристика груп порівняння

| Показник                              |            |          | I група<br>(n=87) | Група<br>порівняння<br>(n=30) | p        |
|---------------------------------------|------------|----------|-------------------|-------------------------------|----------|
| Гестаційний тижні                     | вік, М ± m |          | 35,3 ± 0,39       | 36,5 ± 0,48                   | p > 0,05 |
| Маса тіла при народженні, г           | М ± m      |          | 2561,2 ± 102,37   | 2879,3 ± 134,52               | p > 0,05 |
| Довжина тіла при народженні, см       | М ± m      |          | 47,3 ± 0,72       | 49,3 ± 0,77                   | p > 0,05 |
| Стать                                 | хлопчик    | абс.( %) | 53 (60,9)         | 18 (60,0)                     | p > 0,05 |
|                                       | дівчинка   | абс.( %) | 34 (39,1)         | 12 (40,0)                     | p > 0,05 |
| Народження шляхом кесарського розтину |            | абс.( %) | 37(42,5)          | 8 (26,7)                      | p > 0,05 |

Примітка: p – критерій Стьюдента

Отже, як видно з таблиці 2.1. за основними характеристиками групи вважали співставимими. Разом із тим, відмічено, що порівняно до дівчаток, хлопчики страждали на НС вірогідно частіше. Показано, що в 1,6 разів частішепологорозрішення шляхом кесарського розтину мало місце у представників основної групи, що можна розглядати як додатковий фактор схильності до

розвитку НС. Розподіл обстежуваних хворих за масою тіла при народженні наведено на рисунку 2.1.

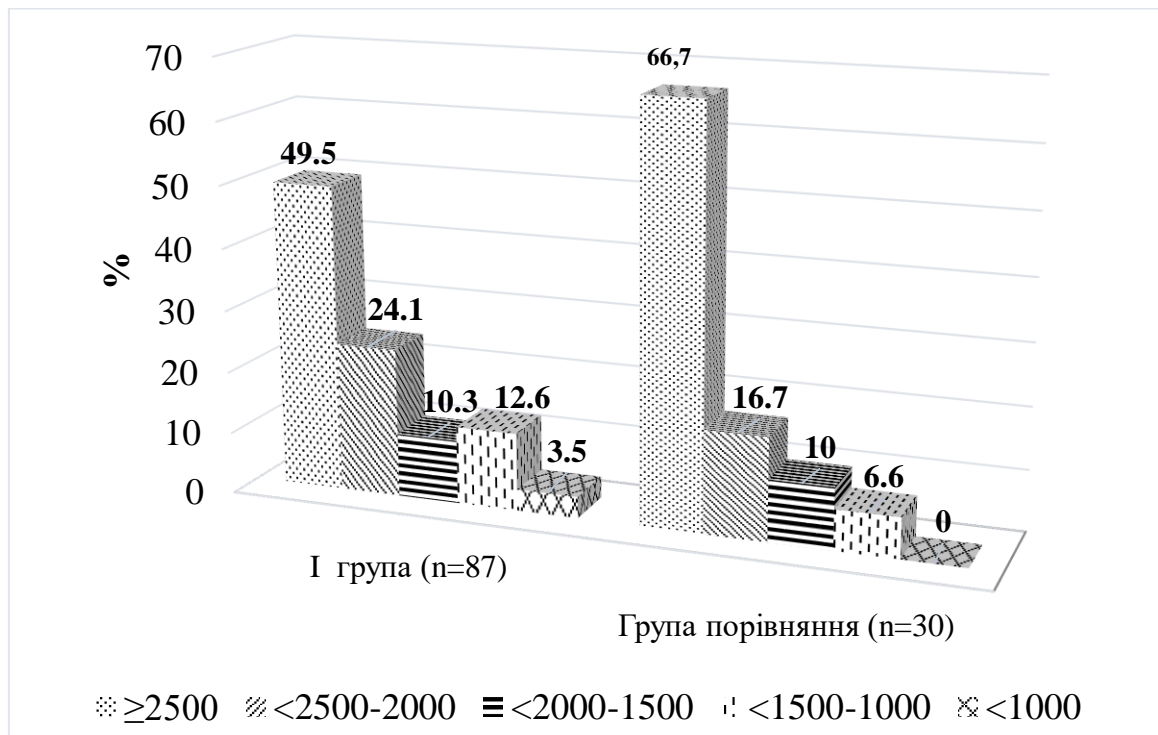


Рис. 2.1. Розподіл обстежуваних хворих за масою тіла при народженні (%)

Як свідчить рисунок 2.1 за показником маси тіла групи дослідження достовірно не відрізнялися.

Розподіл обстежуваних новонароджених відповідно до терміну гестації при народженні наведено на рисунку 2.2.

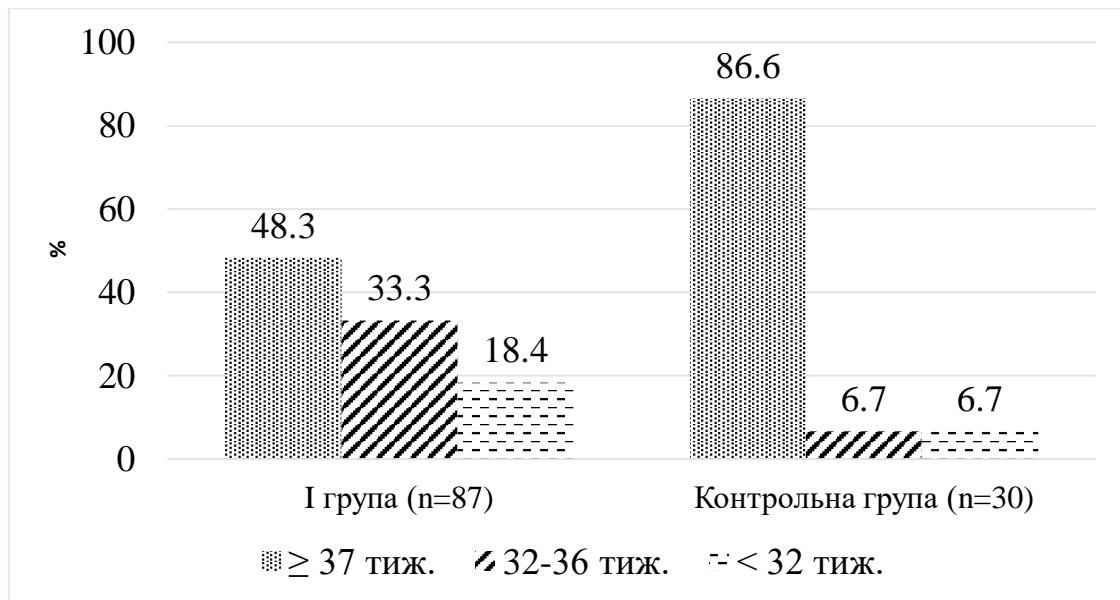


Рис. 2.2. Розподіл обстежуваних хворих за терміном гестації при народженні (%)

Як свідчать дані, представлені на рисунку 2.2, за терміном гестації при народженні групи порівняння були співставимі.

## 2.2. Методи об'єктивного дослідження

Дослідження проводилося на підставі результатів ретроспективного аналізу 26 кейсів на етапі пологодопоміжних закладів та проспективного спостереження за когортою хворих, до складу якої увійшли переведені з пологодопоміжних закладів немовлята, наведені вище. Ретроспективний аналіз передбачав оцінку клініко-лабораторних особливостей дебюту НС з альтернативним терміном початку з урахуванням прогнозу розвитку кардіоваскулярних уражень на етапі подальшого лікування в умовах неонатальних відділень ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». Проспективне дослідження передбачало порівняльний аналіз перебігу неонатального сепсису та/або із залученням чи без нього кардіоваскулярних порушень до МОД. Схематично дизайн дослідження наведено на рисунку 2.3.



Рис. 2.3. Дизайн дослідження

Клініко-анамнестичний метод включав аналіз даних акушерського, гінекологічного і соматичного анамнезів матерів обстежуваних новонароджених, результати загального (клінічного) огляду.

Для визначення проявів МОД та прогнозування летальності використовували неонатальну шкалу послідовної оцінки МОД (Sequential Organ Failure Assessment, nSOFA) [99,106] та шкалу NEOMOD (Neonatal Multiplate Organ Dysfunction Score) [174,175]. Так, nSOFA включала оцінку респіраторної функції (0-8 бали), оцінку кардіоваскулярної функції (0-4 бали) та оцінку гематологічної функції (0-3 бали) і розраховувалась шляхом додавання оцінки для кожного із симптомів (таблиця 2.2.).

Таблиця 2.2.

Шкала послідовної оцінки органної недостатності у новонароджених  
(nSOFA)

| <b>Оцінка респіраторної функції</b>     | <b>0 балів</b>   | <b>2 бали</b>  | <b>4 бали</b>   | <b>6 балів</b>   | <b>8 балів</b>  |
|---|--|--|---|--|---|
| <b>1</b>                                | <b>2</b>   | <b>3</b>   | <b>4</b>  | <b>5</b>   | <b>6</b>  |
| Критерії                                | Не інкубований чи SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥ 300   | Інтубований SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300                           | Інтубований SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200      | Інтубований SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 150                                 | Інтубований SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 100                |
| <b>Оцінка кардіоваскулярної функції</b> | <b>0 балів</b>   | <b>1 бал</b>   | <b>2 бали</b>   | <b>3 бали</b>  | <b>4 бали</b>   |
| Критерії                                | Вазопресори чи системні глюкокортикоиди не використовувались | Вазопресори не використовувались, наявне системне застосування глюкокортикоиди | Один вазопресор чи системне застосування глюкокортикоидів | Два і більше вазопресорів чи один вазопресор+ системне застосування глюкокортикоидів | Два і більше вазопресорів та системне застосування глюкокортикоидів |
| <b>Оцінка гематологічної функції</b>    | <b>0 балів</b>   | <b>1 бал</b>   | <b>2 бали</b>   | <b>3 бали</b>  |   |
| Критерії                                | Тромбоцити ≥150*10 <sup>9</sup> /л                           | Тромбоцити 100-149*10 <sup>9</sup> /л  | Тромбоцити < 100*10 <sup>9</sup> /л                       | Тромбоцити < 50*10 <sup>9</sup> /л   |   |

Шкала NEOMOD дозволяє оцінити стан семи систем. Так, при відсутності порушень зі сторони однієї з систем нараховується 0 балів, при помірній дисфункції – 1 бал, при вираженій дисфункції – 2 бали (таблиця 2.3).

Таблиця 2.3.

Шкала NEOMOD

| <b>Система</b>                    | <b>Характеристика</b>  | <b>Оцінка в балах</b> |
|-----------------------------------|--|-----------------------|
| <b>1</b>                          | <b>2</b>   | <b>3</b>              |
| <b>Центральна нервова система</b> | Крововилив у речовину мозку, розвиток гідроцефалії, лейкомаляції чи атрофії.                           | <b>2</b>              |
|                                   | Крововилив в один чи обидва бокових шлуночка   | <b>1</b>              |
|                                   | Тільки субependимальний крововилив   | <b>0</b>              |
| <b>Система гемостазу</b>          | Кількість тромбоцитів менше $30 \times 10^9/\text{л}$  | <b>2</b>              |
|                                   | Кількість тромбоцитів рівне $30-100 \times 10^9/\text{л}$  | <b>1</b>              |
|                                   | Кількість тромбоцитів більше $100 \times 10^9/\text{л}$  | <b>0</b>              |
| <b>Дихальна система</b>           | Штучна вентиляція легень   | <b>2</b>              |
|                                   | Необхідність в підтримці постійного позитивного тиску в дихальних шляхах чи $\text{FiO}_2$ більше 0,21 | <b>1</b>              |
|                                   | Самостійне дихання без респіраторної підтримки   | <b>0</b>              |

| 1                              | 2   | 3        |
|--------------------------------|---|----------|
| <b>Шлунково-кишковий тракт</b> | Ознаки некротизуючого ентероколіту чи перфорації кишківника                                 | <b>2</b> |
|                                | Повне парентеральне харчування  | <b>1</b> |
|                                | Ентеральне годування чи поєднання ентерального та парентерального вигодовування             | <b>0</b> |
| <b>Серцево-судинна система</b> | Артеріальна гіпотензія, яка зберігається, не дивлячись на проведену медикаментозну корекцію | <b>2</b> |
|                                | Нормалізація артеріального тиску на фоні інотропної підтримки                               | <b>1</b> |
|                                | Показники артеріального тиску в межах нормальних показників                                 | <b>0</b> |
| <b>Сечо-видільна система</b>   | Діурез менше 0,2-1,0 мл/кг/годину   | <b>2</b> |
|                                | Діурез менше 0,2 мл/кг/годину   | <b>1</b> |
|                                | Діурез більше 1 мл/кг/годину  | <b>0</b> |
| <b>Кислотно-лужний стан</b>    | Дефіцит основ більше 15 мекв/л  | <b>2</b> |
|                                | Дефіцит основ в межах 15 мекв/л   | <b>1</b> |
|                                | Дефіцит основ менше 15 мекв/л   | <b>0</b> |

Усім новонародженим під час перебування у неонатальних відділеннях ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» проводився неінвазивний моніторинг вітальних показників, а саме: визначення частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти дихання (ЧД), вимірювання артеріального тиску (АТ), середнього артеріального тиску, рівня сатурації (SpO<sub>2</sub>), температури тіла та діурезу.



Окрім рутинних методик загальноклінічних обстежень вираховували ряд лейкоцитарних індексів, які відображають тяжкість перебігу запального процесу. Так, за показниками загального аналізу крові визначали лейкоцитарні індекси згідно даних літератури [176].

Спрощену формулу лейкоцитарного індексу інтоксикації Кальф-Каліфа Я.Я. розраховували за формулою 1.

$$\text{ЛШ} = (2 \times \text{П} + \text{С}) / ((\text{Мо} + \text{Лі}) \times (\text{Е} + 1)), \quad (1)$$

де П – відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %, С – відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові, %, Мо – відносний вміст моноцитів крові, %, Лі – відносний вміст лімфоцитів крові, %, Е – відносний вміст еозинофілів крові, %.

За нормальні значення приймали показник ЛШ до 1,0 ум.од. (0,3-1,5 ум.од.)

Індекс ядерного зсуву Г.А. Даштаянца (1978), або індекс зсуву нейтрофілів, або індекс регенерації розраховували за формулою 2.

$$\text{ІЯЗ} = (\text{Мі} + \text{ММ (або Ю)} + \text{П}) / \text{С} \quad (2)$$

де Мі – відносний вміст мієлоцитів крові, %, Ю – відносний вміст юних нейтрофілів (або мієлоцитів) крові %, П – відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %, С – відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові.

Залежно від значення ІЯЗ виокремлювали такі види зсуву:

- 1) ліворуч – гіпорегенераторний (на тлі нейтрофільного лейкоцитозу паличкоядерних нейтрофілів 6 %, юних 1 %, що свідчить про слабку стимуляцію систем детоксикації;
- 2) регенераторний (на тлі невеликого збільшення паличкоядерних нейтрофілів, юних до 3 %, лейкоцитоз становить до  $18 \times 10^9/\text{л}$ ), що засвідчує напруження компенсаторних процесів;
- 3) гіперрегенераторний (юних 4 % та більше, мієлоцитів 2 % та більше, лейкоцитоз  $20 \times 10^9/\text{л}$  та більше), що свідчить про перенапруження компенсаторних процесів;

4) дегенеративний (зсув уліво на тлі лейкопенії), що свідчить про виснаження компенсаторних процесів.

При рівні ІЯЗ= 0,05-0,1 стан хворого розцінювався як задовільний, при рівні 0,3-1,0 – середньої тяжкості і при значенні ІЯЗ більше 1,0 розцінювали загальний стан хворого як тяжкий.

Біохімічне обстеження проводилось з використанням біохімічного аналізатора НТІ BioChem FC-200 (США) та реактивів фірми «Сорма» (Польща) в лабораторії ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» та включало: визначення активності лактатдегідрогенази (ЛДГ, норма до 450 ОД/л), креатинфосфокінази, фракції МВ (КФК-МВ, норма 24 ОД/л) та аспартатамінотрансферази (АСТ, норма до 40 ОД/л).

Разом з тим, за допомогою імунохемілюмінесцентного аналізу у сертифікованій навчально-науковій лабораторії БДМУ (свідоцтво про технічну компетентність № 071/20 від 16.09.20 р.) визначали вміст у сироватці крові тропонін-І (норма до 0,10 нг/мл) (імунохемілюмінесцентний аналізатор Magnumi 1000, виробництва «Shenzhen New I.V.E.Co», КНР) (реагенти виробництва GmBH, Німеччина) та прокальцитоніну (норма до 0,50 нг/мл) (імунохемілюмінесцентний аналізатор Magnumi 1000, виробництва «Shenzhen New I.V.E.Co», КНР) (реагенти виробництва GmBH, Німеччина).

Для дослідження оцінки інтенсивності окисної модифікації білків (ОМБ) в лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії ЗВО «Буковинський державний медичний університет» використовували метод І.Ф. Мещишина [177]. Принцип методу ґрунтується на тому, що в процесі окисної модифікації білків плазми (сироватки) крові в радикалах залишків аліфатичних амінокислот утворюються альдегідні й кетонні групи. Останні взаємодіють з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням 2,4-динітрофенілгідразоні, що мають характерний спектр поглинання. Альдегідо і кетонпохідні нейтрального характеру реєстрували при 370 нм, а основного характеру – при 430 нм.

Функціональні методи дослідження з метою вивчення функції

кардіоваскулярної системи передбачали проведення електрокардіографії (ЕКГ) та ехокардіографічного дослідження. ЕКГ виконували в стандартних відведеннях Ейттховена (I, II, III), в посилених 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 виконували на електрокардіографі Nihon Kohden Cardiofax C (Японія) після годування новонародженого. Запис і оцінку електрокардіограм проводили відповідно до загальноприйнятої методики, визначали тривалість інтервалу PQ і стан основних зубців (P, R, S). Всі показники порівнювались з показниками здорових новонароджених відповідного терміну гестації [178].

Ехокардіографічне обстеження новонароджених проводилось на ультразвуковому апараті «PHILIPS HD11 XE» з частотою ультразвукового датчику 2,5-5 МГц, за стандартною методикою в одно- та дво-вимірному режимах з оцінкою наступних морфометричних параметрів: кінцевий діастолічний розмір (КДР), кінцевий діастолічний об'єм (КДО), діаметр лівого передсердя в діастолу (ДЛПд), товщина задньої стінки лівого шлуночку в діастолу (ТЗСЛШд). Велика увага приділялась оцінці систолічної функції лівого шлуночка виходячи з величини фракції викиду (ФВ) та фракції укорочення (ФУ).

### **2.3. Методи статистичної обробки отриманих результатів**

Отримані результати дослідження аналізувались методом біостатистики та клінічної епідеміології [179]. Одержані результати аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів Statistica-v.8.0. (SatSoft, USA) та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням для великих вибірок параметричних, а для невеликих- непараметричних методів обчислення.

Вірність нульової гіпотези визначали з урахуванням рівня значущості "P" за Ст'юдентом.

Для оцінки взаємного впливу основних факторів та результатів дослідження використовували багатфакторний кореляційний аналіз. Для

визначення та диференціювання основних клініко-параклінічних особливостей перебігу НС за методом К-середніх результатів проводили кластерний аналіз когорт пацієнтів.

Використовуючи послідовний аналіз Ваальда у модифікації Кульбака розробили діагностично-констеляційні таблиці із визначенням діагностичного (ДК) та інформаційного коефіцієнтів (ІК). Робота з діагностично-констеляційними таблицями полягала у послідовному додаванні діагностичних коефіцієнтів, та при досягненні діагностичного порогу (+13) встановлювали наявність високого ризику події, а при досягненні суми ДК (-13) – підтверджували низький ризик. При цьому відсоток помилок I типу ( $\alpha$ ) при позитивних значеннях констеляції і помилок ( $\beta$ ) при негативній констеляції не досягав 5 %.

Вивчення діагностичної цінності тестів здійснювали за визначенням їх специфічності (Ст), чутливості (Чт), передбачуваної цінності позитивного (ПЦПР) та негативного (ПЦНР) результатів та їх 95 % довірчих інтервалів (95 % ДІ). Разом із тим визначали поттестову вірогідність події при позитивному (ПТВ+) та негативному (ПТВ-) результатах тесту. Ризик реалізації події вивчали з урахуванням атрибутивного (АР) та відносного (ВР) ризиків, а також співвідношення шансів (СШ). Ефективність лікування оцінювали за зниженням абсолютного (ЗАР, ARR) та відносного ризиків (ЗВР, RRR), з урахуванням мінімальної кількості хворих, яких необхідно пролікувати для отримання одного позитивного результату (МКХ, NNT) з обчисленням довірчих інтервалів.

Критичний рівень значущості «р» при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні вважали  $p < 0,05$ .

## 2.4. Дотримання принципів біоетики.

Дослідження проводили з врахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCH ICH і наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. №690 зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України від 23.09.2009 р. №523 [180,181], із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Дизайн дослідження передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги особистості дитини, як особи, не здатної до самозахисту, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди та інших етичних принципів стосовно людей, які виступають суб'єктами досліджень. Карти досліджень та формуляр поінформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомединої етики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (протокол № 7 від 19.04.2018 р.).

Робота виконана на кафедрі педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (завідувач кафедри – професор Колоскова О.К.) Буковинського державного медичного університету (в.о. ректора – проф. Андрієць О.А.). Лікування та обстеження хворих здійснювали в ОКНП «ЧОДКЛ» м.Чернівці (генеральний директор – Павлюк В.О.), у відділенні патології новонароджених (зав. – І.М. Костецький), у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (зав. – О.М. Козьма), у відділенні виходжування передчасно народжених дітей (зав. – Л.М. Кузьменко). Лабораторні дослідження проводили у сертифікованій навчально-науковій лабораторії БДМУ (в.о.зав. – Навчук І.В.), у відповідних лабораторіях ОКНП «ЧОДКЛ» м.Чернівці (зав. – Ігнатюк Т.В.) і лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії (зав. кафедри – Григор'єва Н.П.).

Висловлюю глибоку подяку всім колегам за надану допомогу та сприяння при виконанні роботи.

### **РОЗДІЛ 3**

## **УРАЖЕННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ СИСТЕМИ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМУ СЕПСИСІ: КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПОКАЗНИКИ РИЗИКУ**

Основними завдання дослідження, представленого в даному розділі є комплексна оцінка клінічних проявів ураження кардіоваскулярної системи при ранньому і пізньому НС. З урахуванням терміну маніфестації НС при ранньому та пізньому його варіантах, у наступних підрозділах наведені результати порівняльного аналізу клінічно-параклінічних маркерів генералізованого інфекційно-запального процесу в новонароджених на етапі пологодопоміжних закладів (ретроспективний аналіз, підрозділ 3.1) та у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених і виходжування немовлят, куди в подальшому хворі були переведені (проспективне спостереження, підрозділ 3.2).

### **3.1. Клініко-лабораторні особливості перебігу неонатального сепсису на етапі пологодопоміжних закладів.**

Для оптимізації ранньої діагностики кардіоваскулярних порушень, спричинених генералізованим інфекційно-запальним процесом в новонароджених, проведений ретроспективний аналіз 26 медичних карт хворих на етапі пологодопоміжних закладів, з яких немовлята переводилися до ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м.Чернівці для подальшого лікування з приводу НС. З когорти обстежених дітей 14 пацієнтів (53,8 %) мали ознаки РНС (в подальшому ці пацієнти визначатимуться як підгрупа РНС). Частка новонароджених з ознаками ПНС 12 (46,2 %) визначатимуться як підгрупа ПНС.

За основними клінічними характеристиками групи новонароджених з альтернативним дебютом НС не відрізнялись, а їх загальна характеристика наведена у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Загальна характеристика груп порівняння (M ± m)

| Показник                              | РНС (n=14)     | ПНС (n=12)     | p        |
|---------------------------------------|----------------|----------------|----------|
| Термін гестації, тиж.                 | 33,0 ± 1,11    | 33,6 ± 0,91    | p > 0,05 |
| Стать:                                |                |                |          |
| Хлопчики                              | 7 (50 %)       | 6 (50 %)       | p > 0,05 |
| дівчата                               | 7 (50 %)       | 6 (50 %)       |          |
| Вага при народженні, г                | 2044,3 ± 235,4 | 1995,8 ± 182,4 | p > 0,05 |
| Довжина тіла при народженні, см       | 43,2 ± 1,92    | 43,0 ± 1,23    | p > 0,05 |
| Народження шляхом кесарського розтину | 7 (50 %)       | 6 (50 %)       | p > 0,05 |

Примітка: p – критерій Стьюдента

За терміном гестації пацієнти розподілялися наступним чином: у підгрупі з РНС частка новонароджених з терміном гестації  $\geq 37$  тижнів – 4 (28,6 %), 32–36 тижнів – 5 (35,7 %) і  $< 32$  тижнів – 5 (35,7 %); відповідно у підгрупі з ПНС частка доношених новонароджених становила – 2 (16,6 %), з терміном гестації 32-36 тижнів – 5 (41,7 %) і  $< 32$  тижнів – 5 (41,7 %) новонароджених (в усіх випадках p > 0,05).

Показано, що серед хворих на ПНС частка хворих із терміном гестації менше 32 тижнів у 2,5 разу переважала над кількістю доношених новонароджених, що асоціювало з показниками ризику: ВШ = 3,6 (95 % ДІ: 1,86-6,95), ВР = 1,7 (95 % ДІ: 1,06-2,87), АР = 30 %. Попри те, профілактика невиношування вагітності проводилась 70,0 % матерів даних хворих порівняно до 58,3 % дітей, які мали ознаки РНС (p > 0,05). Це узгоджувалося з даними

літератури стосовно того, що ПНС переважною мірою пов'язаний з тривалим виходжуванням та агресивними методами забезпечення життєдіяльності глибоко недоношених дітей в умовах стаціонарного відділення, що повсякчас асоціює з ризиком інфікування [15,16].

Ураховуючи, що рання неонатальна інфекція має переважно вертикальний шлях передачі, можна припустити, що наявність інфекційної патології у матері матиме вірогідний зв'язок з чинниками схильності новонародженого до інфекційних захворювань. Так, найчастіше у матерів спостерігалися інфекції сечо-статевої системи (у 21,4 % – в підгрупі РНС, у підгрупі ПНС – у 16,6 %,  $p > 0,05$ ), передчасний розрив плідних оболонок відмічався у 21,4 % в підгрупі РНС та у 25 % матерів підгрупи з ПНС, наявність меконіальних вод констатовано у 14,3 % підгрупи РНС та відповідно 25 % підгрупи ПНС, багатоводдя відмічалось у 14,3 % матерів підгрупи РНС та 16,6 % підгрупи ПНС, у 14,3 % матерів підгрупи РНС підтверджено хоріоамніоніт,  $p > 0,05$  у всіх випадках.

Нами не встановлено статистично вірогідних розбіжностей за частотою патологічних станів та ускладнень перебігу вагітності у матерів новонароджених клінічних груп порівняння. Слід відзначити, що 21,4 % матерів дітей підгрупи з РНС в пологах отримували антибактеріальну терапію з метою попередження розвитку інфекції у дитини, що у 2,6 разу перевищувало аналогічний показник у підгрупі з ПНС (8,3 %,  $p > 0,05$ ), що свідчить про наявність високого ризику вертикальної передачі інфекції до плода. Разом із тим, реалізація інфекційного процесу у представників з проявами РНС підкреслювала недостатню ефективність разової ерадикації збудників тільки під час пологів і вимагає більш ретельного акушерського нагляду за вагітними з наявними чинниками формування РНС в новонароджених.

Розглядаючи проведення серцево-легеневої реанімації як одного з чинників ризику НС, у пологовій залі заходи первинної реанімаційної допомоги здійснювалися 57,1 % новонародженим підгрупи з РНС та 75,0 % немовлятам підгрупи з ПНС ( $p > 0,05$ ), а перевід до відділення (палати) інтенсивної терапії (ПІТ) новонароджених у підгрупі з РНС відбувався в середньому на  $12,08 \pm 2,39$



хвилині життя, а у підгрупі з ПНС – на  $19,33 \pm 0,3$  хвилині життя ( $p > 0,05$ ), що відображувало виразнішу нестабільність функції життєво важливих органів у новонароджених даної групи.

У таблиці 3.2 наведена частота виявлення специфічних чинників ризику формування НС у новонароджених за умови різного терміну дебюту захворювання.

Таблиця 3.2.

Частота встановлення специфічних чинників ризику інфекції ( %)

| <b>Чинник ризику</b>   | <b>РНС (n=14)</b> | <b>ПНС (n=12)</b> | <b>p</b>   |
|--|-------------------|-------------------|------------|
| Потреба в реанімаційних заходах при народженні                       | 57,1              | 75,0              | $p > 0,05$ |
| Проведення інфузійної підтримки (з метою парентерального харчування) | 92,8              | 91,6              | $p > 0,05$ |
| Госпіталізація у ВІТН більше 3 діб                                   | 100               | 75                | $p > 0,05$ |

Примітка: p – критерій Стьюдента

Представлені в таблиці чинники переважною мірою сприяють формуванню пізньої неонатальної інфекції, разом із тим, вони мали схожу частоту за раннього дебюту захворювання.

Попри відсутність статистично вірогідних відмінностей за показником проведення первинної реанімаційної допомоги новонародженим груп порівняння все ж заходи по відновленню і стабілізації функції життєво важливих органів асоціювали із підвищенням більше ніж удвічі шансів розвитку в подальшому ПНС: ВШ = 2,25 (95 % ДІ: 1,23-4,11), ВР = 1,54 (95 % ДІ: 1,25-1,89), АР – 20 %.

Середні показники адаптації новонароджених обстежених груп до умов позаутробного життя за системою Апгар були наступними: на 1-ій хвилині життя середня сума балів у підгрупі РНС становила –  $5,9 \pm 0,27$  та у підгрупі ПНС –

5,3 ± 0,39, а на 5-ій хвилині життя відповідно – 6,2 ± 0,54 і 5,8 ± 0,60 балів (p > 0,05). Розподіл хворих клінічних груп порівняння за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилинах життя наведено на рисунку 3.1.

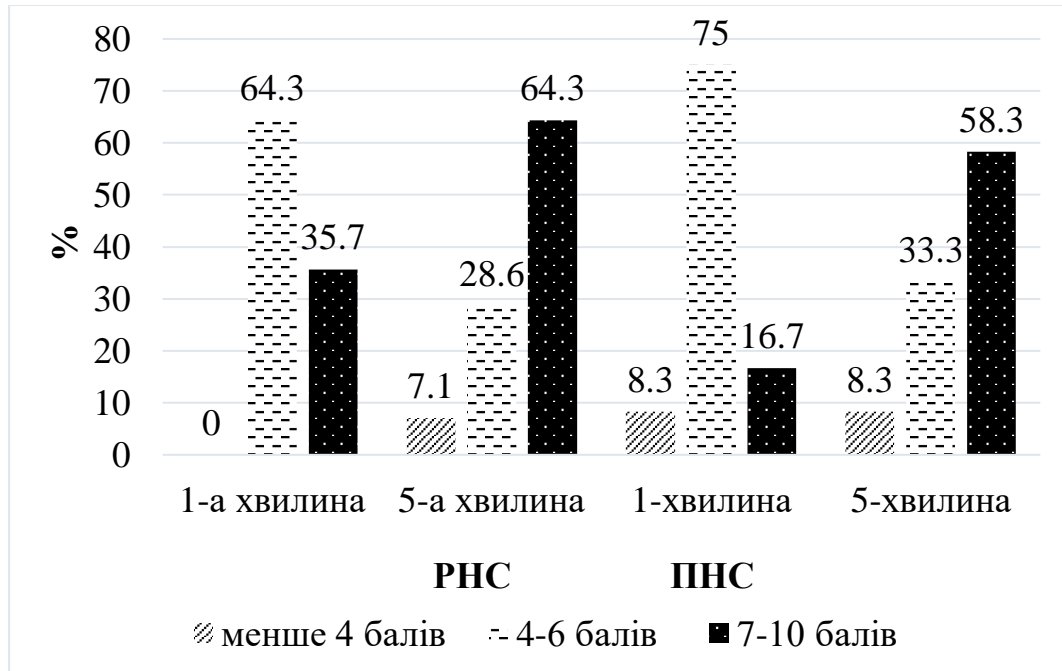


Рис. 3.1. Дискретний аналіз розподілу бальної оцінки стану новонароджених за системою Апгар на 1-й та 5-й хвилинах життя.

Таким чином, динаміка адаптації до позаутробних умов життя була значно гіршою у хворих, у яких в подальшому сформувався ПНС.

Незважаючи на нечисельність когорти обстежених пацієнтів, даний фактор можна розглядати як чинник формування ПНС через потребу у тривалих інвазивних маніпуляціях та моніторингу за станом дітей. З іншого боку, можна припустити наявність кращої ефективності заходів первинної реанімаційної допомоги у представників підгрупи РНС відносно хворих із ПНС на підставі зниження абсолютного ризику оцінки за шкалою Апгар на 5-ій хвилині життя менше 8 балів на 13,5 %, зниження відносного ризику даної події на 94,2 % практично у кожного хворого (мінімальна необхідна кількість пролікованих хворих для отримання ефекту – 1,06).

Ураховуючи клінічну дивергенцію симптомів НС, який розвинувся вже на етапі пологодопоміжного закладу у дітей підгрупи РНС, а в новонароджених підгрупи ПНС знаходився на етапі загрози реалізації чинників схильності до пізнього інфекційно-запального процесу, важливим виявилось оцінити динаміку компенсації хворих на підставі об'єктивних даних, зокрема пульсоксиметрії.

На рис. 3.2 наведені динамічні зміни показника пульсоксиметрії у новонароджених груп порівняння впродовж перших 10 хвилин життя, які відображують тенденцію до швидших темпів нормалізації сатурації крові киснем у новонароджених підгрупи ПНС.

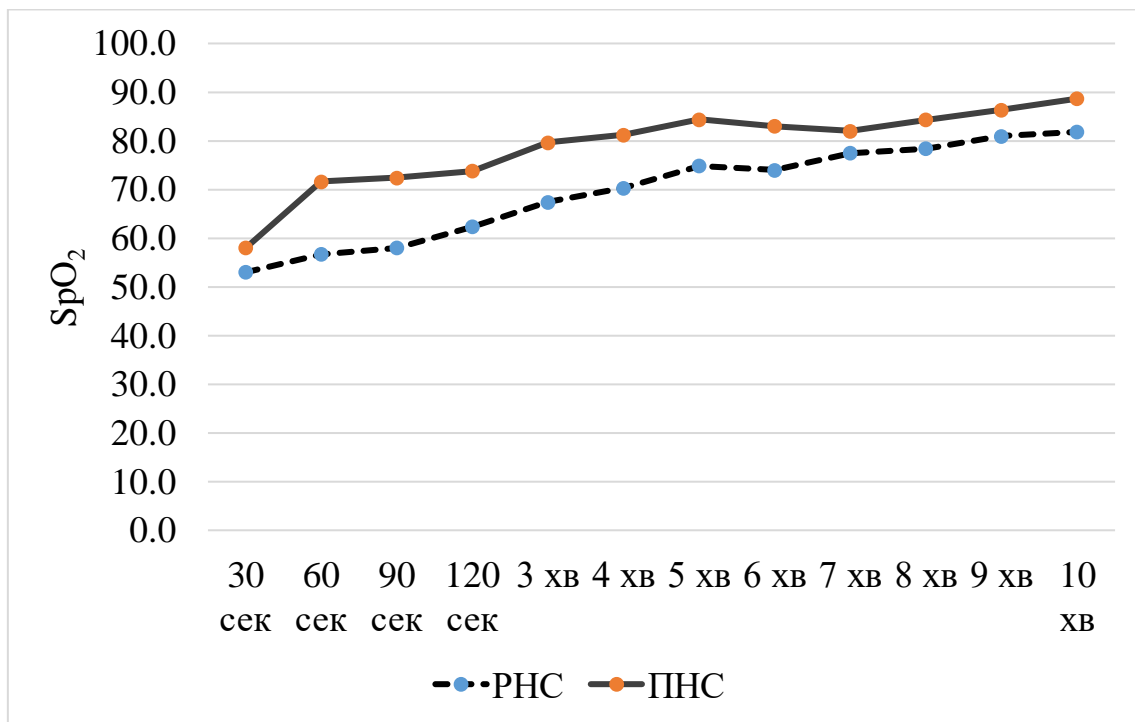


Рис. 3.2. Динамічні зміни показника SpO<sub>2</sub> у новонароджених груп порівняння впродовж перших 10 хвилин позаутробного життя

Як видно з представлених даних у хворих на РНС відбувалась повільніше насичення крові киснем впродовж перших 10 хвилин життя в порівнянні з новонародженими, в яких у перспективі розвивався ПНС.

Наявні закономірності динаміки сатурації крові киснем не впливали на тактику подальшої підтримки дихальної функції новонароджених, оскільки 57,1

% новонароджених підгрупи РНС та 50 % дітей підгрупи ПНС потребували проведення штучної вентиляції легень ( $p > 0,05$ ), а 35,7 % пацієнтів підгрупи РНС та відповідно 41,6 % підгрупи ПНС – проведення назальної СРАР-терапії ( $p > 0,05$ ). Незважаючи на те, що після стабілізації стану в пологовій залі в момент переведення дітей до ППТ пологодопоміжних закладів середні показники сатурації кисню периферичної крові у даних групах становили відповідно:  $89,0 \pm 0,58$  % проти  $84,7 \pm 3,71$  % ( $p > 0,05$ ). Все ж тривалість ШВЛ у дітей із РНС достовірно переважала і сягала  $6,25 \pm 1,08$  доби відносно хворих підгрупи ПНС ( $3,67 \pm 0,84$  доби,  $p=0,05$ ). Проте, тривалість СРАР вірогідно не відрізнялася і сягала у підгрупі ПНС  $3,13 \pm 0,58$  доби проти  $3,0 \pm 0,82$  доби у новонароджених підгрупи РНС, ( $p > 0,05$ ).

Проведений кореляційний аналіз за Спірменом основних характеристик, які відображують залучення респіраторної системи до НС показав наявність слабкої, але статистично значущої кореляції із раннім генералізованим інфекційно-запальним процесом уродженої пневмонії ( $R=0,39$ ,  $p=0,04$ ), а з формуванням ПНС – асфіксії при народженні ( $R=0,41$ ,  $p=0,04$ ).

З клінічної точки зору вкрай важливими представляються компенсаторні процеси впродовж перших хвилин життя, які нами оцінювались з позиції залучення кардіоваскулярної системи. Так, проведено аналіз динамічних змін частоти серцевих скорочень впродовж перших 10 хвилин життя у новонароджених клінічних груп порівняння, результати якого у вигляді змін відносно показника на 30-ій секунді наведені на рис.3.3.

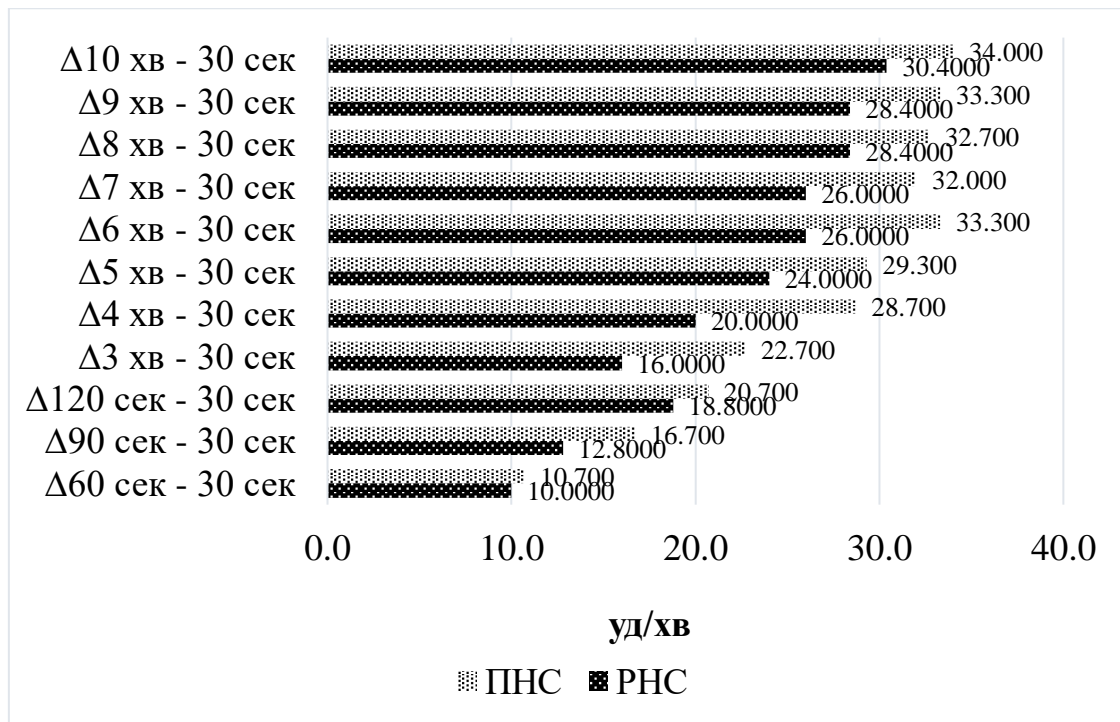


Рис. 3.3. Динамічні зміни ЧСС (приріст відносно 30 сек життя) у дітей клінічних груп порівняння

При збігу даних ЧСС до 60 сек життя в подальшому виявлено девіації у динамічних змінах ЧСС новонароджених груп порівняння, які можуть пояснюватися з точки зору різних причин, але, не виключено, що вони пов'язані зі схильністю новонароджених підгрупи ПНС до гіперкінетичної відповіді міокарду на проведення заходів первинної реанімаційної допомоги та стабілізації пацієнта. Менш виразний приріст частоти ЧСС у новонароджених із РНС асоціював із гіршими темпами покращення сатурації периферичної крові киснем і пояснювався з позиції гіпоксії міокарду, залученням серцево-судинної системи до септичного процесу. Варто при цьому зауважити, що за частотою застосування препаратів інотропної підтримки, навантаження об'ємом принципів розбіжностей в групах порівняння не відмічено.

При переводі з пологової зали до ПІТ у хворих на РНС приглушеність серцевих тонів реєструвалася у 4,6 разу частіше (38,5 % проти 8,3 %,  $p=0,05$ ), схильність до термолабільності удвічі частіше реєструвалася у представників

підгрупи РНС (69,2 % проти 33,3 %,  $p=0,05$ ). Варто зауважити, що середні показники АТ в групах порівняння збігалися і становили  $41,1 \pm 1,18$  мм рт. ст. та  $41,8 \pm 1,16$  мм рт. ст. відповідно ( $p > 0,05$ ). При цьому в пологовій залі введення 10,0 мл/кг 0,9 % NaCl здійснювалось лише у хворих на РНС (14,3 %). В подальшому кількість представників даної групи, які потребували повторного навантаження об'ємом вже в умовах ПТ зростає до 21,4 %. Навантаження об'ємом в групі пацієнтів із ПНС в пологовій залі не здійснювалось, а в умовах ПТ проводилась лише у 8,3 % пацієнтів (в усіх випадках  $p > 0,05$ ). Проте, у 50,0 % новонароджених в яких в перспективі сформувався ПНС здійснювалася інотропна підтримка, на відміну від хворих на РНС, в яких потреба в інотропній підтримці траплялася лише у 37,5 % випадків ( $p > 0,05$ ). Доза добутаміну була незначно вищою у пацієнтів підгрупи РНС і становила  $6,0 \pm 1,0$  мкг/кг/хв проти  $4,7 \pm 0,3$  мкг/кг/хв у новонароджених підгрупи ПНС ( $p > 0,05$ ). Тривалість дотації добутаміну у подальшому лікуванні також переважала у новонароджених підгрупи РНС та сягала  $5,0 \pm 1,14$  діб проти  $3,7 \pm 0,70$  діб у підгрупі хворих на пізній НС ( $p > 0,05$ ).

Установлено статистично вірогідну кореляцію введення інотропів із приналежністю до жіночої статі ( $R=0,54$ ,  $p=0,003$ ), що додатково підкреслює відносно важчий стан новонароджених дівчаток, зокрема внаслідок кардіоваскулярних порушень.

В ПТ новонародженим груп порівняння проводилась підтримуюча інфузійна терапія, за тривалістю якої розбіжностей у підгрупах не відмічено (впродовж  $7,2 \pm 0,84$  доби у дітей підгрупи РНС та  $7,0 \pm 0,58$  доби у пацієнтів підгрупи ПНС ( $p > 0,05$ )). Разом із тим, якщо на першу та другу доби лікування обсяг інфузійної терапії у групах порівняння практично співпадав і становив у середньому: у підгрупі РНС – 73,5 мл/кг/добу та 73,3 мл/кг/добу, у немовлят підгрупи ПНС – 93,9 мл/кг/добу та 95,0 мл/кг/добу, то по досягненні 72 години життя (період старту маніфестації ПНС) у підгрупі ПНС обсяг інфузійної терапії статистично вірогідно переважав і сягав  $118,3 \pm 3,86$  мл/кг/добу проти  $107,7 \pm 2,81$  мл/кг/добу у новонароджених із РНС ( $p < 0,05$ ). Виявлено статистично

вірогідні кореляції між обсягом інфузії на 3-ю добу лікування і формуванням ПНС ( $R=0,45$ ,  $p=0,02$ ), обсягом інфузійної терапії на 2-у добу лікування та тяжкістю асфіксії при народженні ( $R=-0,52$ ,  $p=0,007$ ), що є підтвердженням поступового наростання органної дисфункції у хворих підгрупи ПНС на тлі дещо гірших показників за шкалою Апгар.

Таким чином, перебіг компенсаторного процесу до позаутробних умов життя, аналіз тактики підтримуючого та стабілізуючого лікування, а також окремі маркери функції життєво важливих органів представників клінічних груп порівняння свідчили про те, що у новонароджених з подальшим розвитком ПНС були присутні мікросимптоми залучення кардіоваскулярної системи до формування патологічного процесу, які проявлялися гіперкінетичною відповіддю міокарду на проведення інотропної підтримки, відсутністю реакції системного АТ на навантаження об'ємом за відсутності виразних клінічних ознак, що значно утруднює своєчасну діагностику та актуалізує потребу у розробці прогностичних маркерів.

У новонароджених із РНС у періоді ранньої компенсації визначалися підвищені шанси наявності таких клінічних маркерів інфекційно-запального процесу, як порівняно уповільнені темпи нормалізації ЧСС та сатурації крові, приглушеність серцевих тонів (ВШ = 6,1 (95 % ДІ: 2,71-13,92), ВР = 1,97 (95 % ДІ: 0,97-3,97), АР = 39 %) і термолабільності (ВШ = 3,6 (95 % ДІ: 2,01-6,46), ВР = 1,89 (95 % ДІ: 1,38-2,58), АР = 31 %), що сприяло відносно агресивнішому лікуванню таких немовлят ніж хворих підгрупи ПНС, які отримували більш ліберальне лікування упродовж перших 72 годин позаутробного життя.

Оцінка клінічних даних, наведена в таблиці 3.3, дала підстави вважати, що найчастіше в новонароджених визначалися ті органи порушення, які могли зумовлюватися як інфекційними захворюваннями, так і іншими неінфекційними патологічними станами раннього неонатального періоду. Це, без сумніву, утруднювало виявлення ранньої неонатальної інфекції з використанням виключно системних клінічних проявів.

Таблиця 3.3.

## Клінічні маркери НС в обстежених новонароджених ( %)

| Клінічні прояви                     | РНС (n=14) | ПНС (n=12) | p        |
|-------------------------------------|------------|------------|----------|
| Уроджена пневмонія                  | 64,3       | 25,0       | p < 0,05 |
| Гнійний менінгіт                    | 35,7       | 16,7       | p > 0,05 |
| Некротизуючий ентероколіт           | 21,4       | 25,0       | p > 0,05 |
| Зниження толерантності до годування | 71,4       | 50,0       | p > 0,05 |
| Неонатальна жовтяниця (рання)       | 50,0       | 33,3       | p > 0,05 |
| Остеомієліт                         | -          | 8,3        | p > 0,05 |
| Геморагічний синдром                | 21,4       | 16,7       | p > 0,05 |

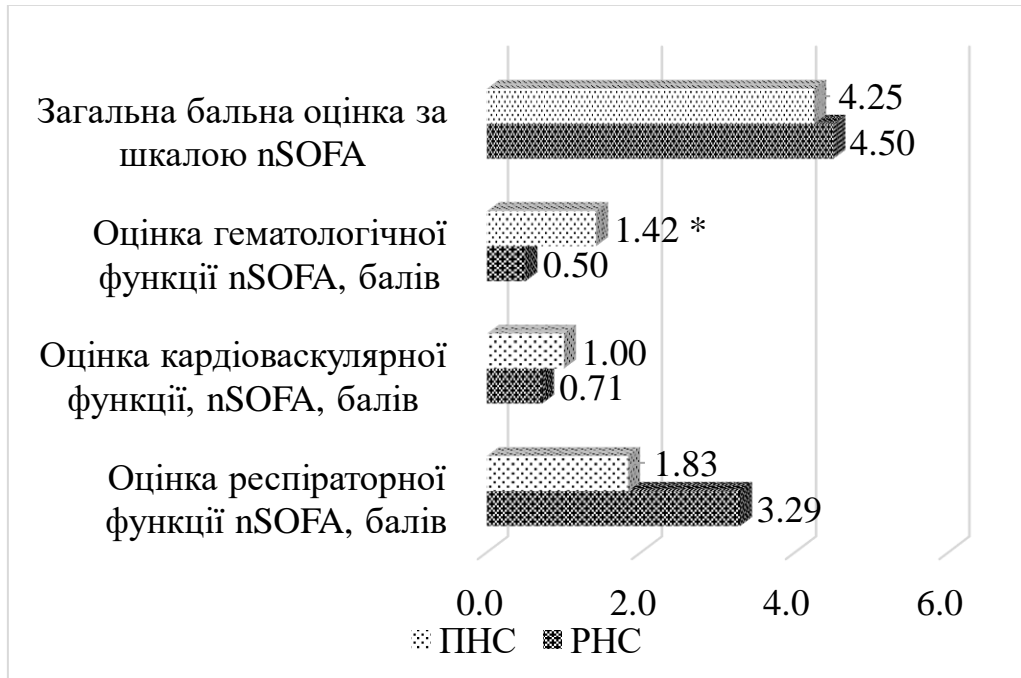
Примітка: p – критерій Стьюдента

Отже в роботі показано, що у 2,6 разу частіше у новонароджених з проявами РНС констатовано вроджену пневмонію (ВШ = 1,8, ВР = 1,4, АР = 50 %), у 2,1 рази – ознаки менінгіту (ВШ = 2,8, ВР = 1,6, АР = 20 %), у 1,4 разів частіше відмічались прояви зниження толерантності до годування у новонароджених. Лише у підгрупі новонароджених з ПНС констатовано випадок остеомієліту.

Природний перебіг інфекційно-запального процесу супроводжувався погіршенням стану дітей підгрупи РНС у середньому на  $1,2 \pm 0,2$  доби, а у новонароджених підгрупи ПНС в динаміці після 72 годин життя. Це супроводжувалося зниженням частоти серцевих скорочень у хворих підгрупи РНС в середньому до  $134 \pm 20,88$  уд/хв, а у хворих підгрупи ПНС – до  $112 \pm 8,83$  уд/хв та приглушенням тонів серця у 100 % хворих. Середній артеріальний тиск у групах порівняння становив у підгрупі РНС і ПНС  $34,7 \pm 3,18$  та  $42,3 \pm 2,19$  мм рт. ст. відповідно (p=0,05), а навантаження об'ємом у зв'язку з явищами артеріальної гіпотензії у підгрупі РНС призначалося у 3,4 рази частіше ніж хворим із ПНС (21,4 % проти 8,3 %, p > 0,05).



Погіршення стану новонароджених асоціювало із розвитком МОД, виразність якої оцінювалася з використанням інтегральної констеляційної бальної шкали nSOFA, середня оцінка за якою у підгрупах РНС та ПНС практично збігалася (рис.3.4).



Примітка: \* –  $p < 0,05$

Рис. 3.4. Результати оцінки МОД за шкалою nSOFA у клінічних групах порівняння

Як видно з наведених даних, хворі підгрупи ПНС вирізнялися від немовлят із РНС переважанням гематологічних порушень у вигляді наростання тромбоцитопенії. Натомість найбільш глибокі інфекційно-запальні ураження у підгрупі РНС були представлені респіраторним дистресом. Так, порушення співвідношення  $SpO_2$  до  $FiO_2$  менше 150 ум.од. і менше 100 ум.од. у підгрупі РНС траплялося з однаковою частотою – у 14,3 % випадків, а у хворих підгрупи ПНС найгірші показники респіраторного дистресу визначалися у кожного четвертого хворого і оцінювалися у 4 бали (що відповідає співвідношенню  $SpO_2$  до  $FiO_2$  менше 200 ум.од.) ( $BSI = 1,7$ ,  $BP = 1,3$ ,  $AP = 10\%$ ).

Оцінка кардіоваскулярної дисфункції у новонароджених груп порівняння за констеляційною шкалою nSOFA у середніх значеннях не відрізнялася, проте

свідчила про тенденцію до глибших порушень за ПНС та у дівчаток ( $R=0,55$ ,  $p=0,004$ ). Виразність міокардіальної дисфункції при НС асоціювала з такими показниками тяжкості загального стану хворих, як екстрене навантаження об'ємом ( $R=0,49$ ,  $p=0,009$ ), тривалість зондового вигодовування ( $R=0,53$ ,  $p=0,009$ ), потреба в інфузійній терапії ( $R=0,47$ ,  $p=0,02$ ), а також загальною оцінкою поліорганних порушень за шкалою nSOFA ( $R=0,67$ ,  $p=0,0002$ ). Остання, у свою чергу, вірогідно корелювала з тривалістю інфузійної підтримки ( $R=0,5$ ,  $p=0,01$ ).

Проведений кореляційний аналіз за Спірменом дозволив встановити статистично вірогідні взаємозв'язки бальної оцінки МОД з іншими клінічно-параклінічними маркерами перебігу НС. Так, порівняно до хлопчиків дівчатка мали кращі показники пульсоксиметрії впродовж перших 5 хвилин позаутробного життя (на 90 секунді  $R=0,64$ ,  $p=0,04$ ; на 120 секунді  $R=0,75$ ,  $p=0,007$ ; на 3-ій хвилині  $R=0,66$ ,  $p=0,01$ ; на 4-ій хвилині  $R=0,87$ ,  $p=0,0005$ ; на 5-ій хвилині  $R=0,68$ ,  $p=0,01$ ). Разом із тим, дівчатка мали тяжчі прояви сепсису і вищий бал за nSOFA ( $R=0,54$ ,  $p=0,004$ ), а також швидше переводилися до відділення інтенсивної терапії ( $R=-0,52$ ,  $p=0,008$ ). Також виявлено, що ураження ЦНС, у т.ч. у вигляді гострого гнійного менінгіту, асоціювали з жіночою статтю хворих ( $R=0,4$ ,  $p=0,05$ ), виразними респіраторними порушеннями за оцінкою з використанням шкали nSOFA ( $R=0,41$ ,  $p=0,03$ ), які у свою чергу сприяли реалізації внутрішньоутробного інфікування і порушенням толерантності до їжі ( $R=0,41$ ,  $p=0,03$ ).

Гематологічна компонента шкали nSOFA отримала достовірно гіршу загальну оцінку у підгрупі ПНС, що свідчило про дебют ПНС у дітей, оскільки абсолютна кількість тромбоцитів у гемограмі, яка становила 50 Г/л і менше, у підгрупі ПНС реєструвалася у кожному третьому випадку, натомість у підгрупі РНС такого критичного зниження рівня тромбоцитів не відзначалося. Окрім того, кореляція (за Спірменом) ПНС з виразністю порушень тромбоцитарної ланки кровотворення за шкалою nSOFA становила  $R=0,57$ ,  $p=0,002$ . У цьому відношенні важливим представлялося оцінити динамічні зміни абсолютного

вмісту тромбоцитів у периферичній крові новонароджених груп порівняння у процесі лікування у відділеннях (палатах) інтенсивної терапії пологодопоміжних закладів (рис.3.5.).

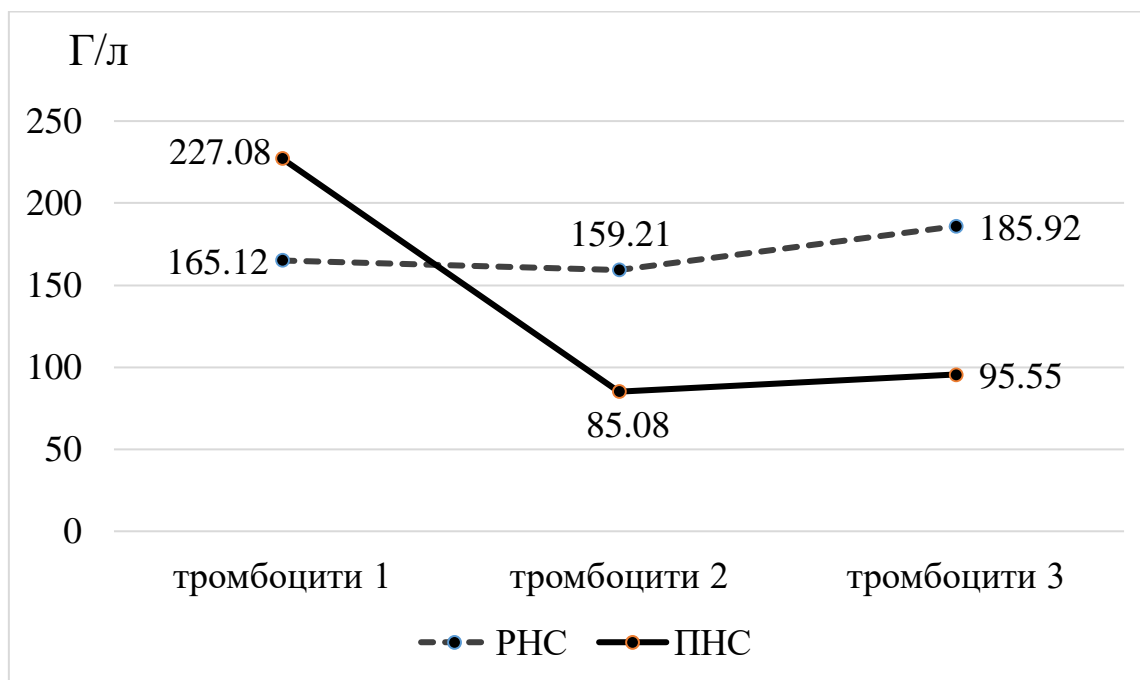
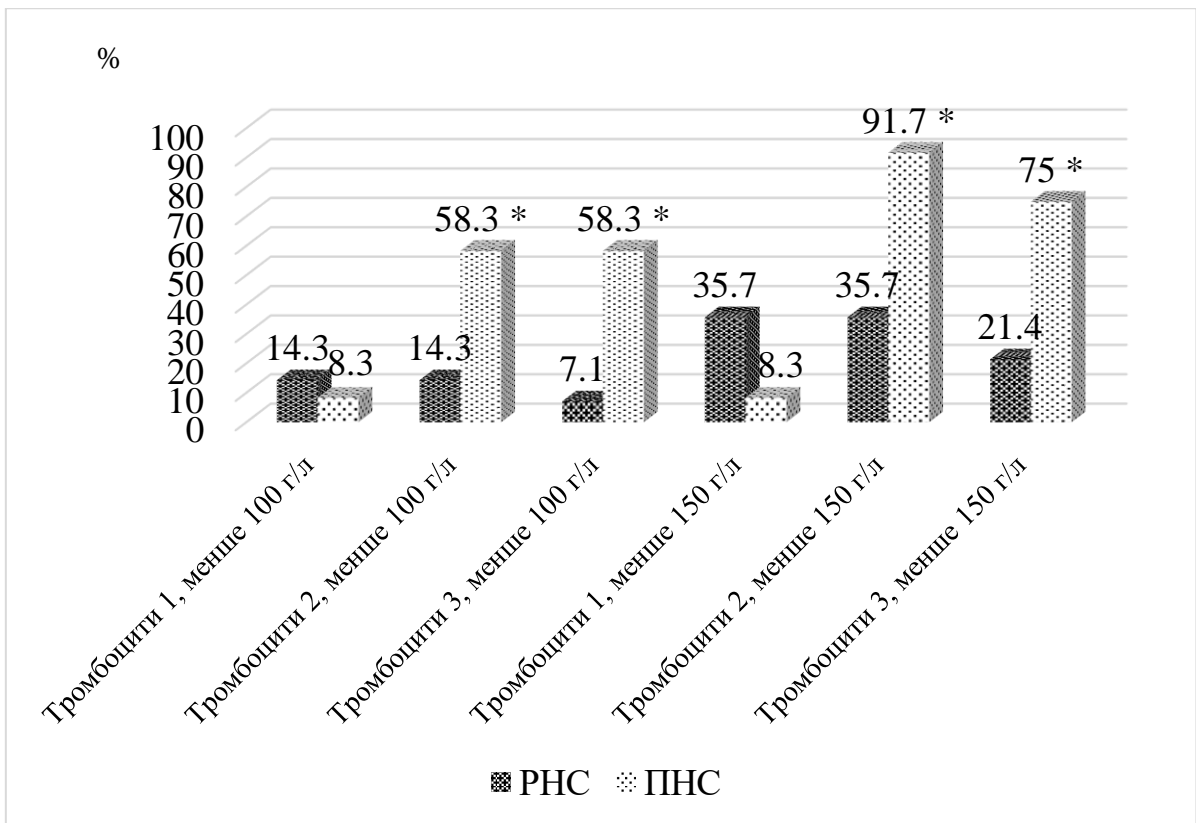


Рис. 3.5. Середній вміст тромбоцитів у периферичній крові (Г/л) обстежених дітей у динаміці лікування в пологодопоміжному закладі

Отже, динамічні зміни абсолютного вмісту тромбоцитів у периферичній крові новонароджених чітко відображує дебют ПНС, починаючи з 3-ої доби життя, у представників підгрупи ПНС, та ефективність лікування немовлят з РНС.

Окрім середньо-групових значень вмісту тромбоцитів у периферичній крові немовлят із сепсисом, нами проаналізовано якісний розподіл окремих маргінально низьких показників (менше 50, 100 і 150 Г/л) у трьох послідовних гемограмах зазначених на рис. 3.5 порядковими цифрами (від 1 до 3). Наведені результати даного аналізу демонструють не лише наростання тромбоцитопенії у хворих із ПНС з одночасною нормалізацією їх кількості у хворих підгрупи РНС, але й статистично вірогідне переважання діапазону низьких значень даного лабораторного маркера на тлі ПНС в усіх трьох пробах крові (рис.3.6).



Примітка: \* –  $p < 0,05$

Рис. 3.6. Якісний розподіл показників тромбоцитопенії в динаміці у новонароджених на етапі пологодопоміжного закладу

Отже, встановлені закономірності та міжгрупові відмінності у показниках абсолютного вмісту тромбоцитів у периферичній крові новонароджених можна використати як тест у визначенні дебюту ПНС з метою його прогнозування.

У табл. 3.4 наведені показники діагностичної цінності у встановленні дебюту ПНС для окремих значень абсолютного вмісту тромбоцитів у периферичній крові, оцінених в динаміці впродовж перших 72 годин поза утробного життя.

Таблиця 3.4

Діагностична цінність тромбоцитопенії у новонароджених з пізньою неонатальною інфекцією (у %)

| Рівень тромбоцитопенії | Чт | Ст | ПцПР | ПцВР |
|------------------------|----|----|------|------|
| 1                      | 2  | 3  | 4    | 5    |

| 1                          | 2     | 3     | 4     | 5     |
|----------------------------|-------|-------|-------|-------|
| <b>Гемограма 1</b>         |       |       |       |       |
| тромбоцити менше 50,0 Г/л  | 8,30  | 99,90 | 98,8' | 52,14 |
| <b>Гемограма 2</b>         |       |       |       |       |
| тромбоцити менше 50,0 Г/л  | 41,70 | 92,90 | 85,46 | 61,44 |
| тромбоцити менше 100,0 Г/д | 58,30 | 85,70 | 80,30 | 67,27 |
| тромбоцити менше 150,0 Г/л | 91,70 | 64,30 | 71,98 | 88,57 |
| <b>Гемограма 3</b>         |       |       |       |       |
| тромбоцити менше 50,0 Г/л  | 25,0  | 99,90 | 99,60 | 57,12 |
| тромбоцити менше 100,0 Г/л | 58,30 | 92,90 | 89,14 | 69,02 |
| тромбоцити менше 150,0 Г/л | 75,0  | 78,60 | 77,80 | 75,87 |

Примітка: Чт – чутливість тесту; Ст – специфічність тесту; ПцПР – передбачувана цінність позитивного результату тесту; ПцВР – передбачувана цінність від'ємного результату тесту

За нашими даними, найбільш інформативним показником діагностичної цінності було зниження вмісту тромбоцитів менше 150 Г/л, що характеризувалося найкращим поєднанням чутливості і специфічності тесту. Так, у загальному аналізі крові зниження абсолютної кількості тромбоцитів менше 150,0 Г/л свідчить про реалізацію пізнього варіанту НС: при народженні з Чт35,7 %, Ст – 91,7 %, передбачуваною цінністю позитивного результату (ПцПР) – 81,14 %, передбачуваною цінністю від'ємного результату (ПцВР) – 58,78 %. Для аналогічного результату гемограми на другу добу життя ці показники становили: Чт – 91,7 %, Ст – 64,3 %, ПцПР – 71,98 %, ПцВР – 88,57 %, а на 72 годину життя – Чт – 75,0 %, Ст – 78,46 %, ПцПР – 77,8 %, ПцВР – 75,87 %. Слід зауважити, що нижчий вміст тромбоцитів володів високою специфічністю проте переважно недостатньою чутливістю у виявленні ПНС.

Таким чином, в клінічній ситуації, коли не можна виключити дебют ПНС у новонародженої дитини, важкість стану якої спонукає до призначення антибактеріальної терапії, використання показника вмісту тромбоцитів у

периферичній крові може бути доцільним не тільки для обґрунтування антимікробної терапії, але й для спростування ризику формування пізньої неонатальної інфекції. У цьому відношенні доцільним вважали визначити показники клініко-епідеміологічного ризику даної події на підставі рівня тромбоцитопенії у трьох послідовних аналізах периферичної крові (таб.3.5).

Таблиця 3.5

Показники ризику ПНС у хворих з тромбоцитопенією

| Абсолютний вміст тромбоцитів<br>(Г/л)     | Показники ризику |       |      |
|---|------------------|-------|------|
|   | ВШ, %            | ВР, % | АР   |
| ЗАК <sub>1</sub> : тромбоцити менше 50,0  | 9,42             | 2,07  | 0,51 |
| ЗАК <sub>1</sub> : тромбоцити менше 100,0 | 1,84             | 1,31  | 0,15 |
| ЗАК <sub>1</sub> : тромбоцити менше 150,0 | 6,13             | 2,0   | 0,40 |
| ЗАК <sub>2</sub> : тромбоцити менше 50,0  | 9,36             | 2,22  | 0,49 |
| ЗАК <sub>2</sub> : тромбоцити менше 100,0 | 8,38             | 2,45  | 0,48 |
| ЗАК <sub>2</sub> : тромбоцити менше 150,0 | 19,90            | 6,30  | 0,61 |
| ЗАК <sub>3</sub> : тромбоцити менше 50,0  | 33,3             | 2,32  | 0,57 |
| ЗАК <sub>3</sub> : тромбоцити менше 100,0 | 18,29            | 2,88  | 0,58 |
| ЗАК <sub>3</sub> : тромбоцити менше 150,0 | 11,02            | 3,23  | 0,54 |

Примітка: ЗАК – загальний аналіз крові; ВШ – відношення шансів; ВР – відносний ризик; АР – абсолютний ризик

Як видно з наведених даних, найвищий ризик формування пізнього сепсису асоціював із критичним зменшенням абсолютної кількості тромбоцитів у крові (менше 50 Г/л), причому прогностична значущість даного доступного лабораторного маркера зростала в процесі лікування дитини, що могло, у тому числі, відображувати недостатню ефективність лікувальних заходів даним дітям.

Слід зазначити, що середні значення показників червоної крові (абсолютний вміст еритроцитів і гемоглобіну), а також абсолютний вміст лейкоцитів і частка молодих форм нейтрофілів у групах порівняння вірогідно не відрізнялися, що ми

пояснювали малою чисельністю груп. Оцінка виразності запального процесу показала, що збільшення середньої абсолютної кількості лейкоцитів в крові до  $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$  констатовано у 35,7 % новонароджених підгрупи РНС та 16,6 % у підгрупі ПНС ( $p > 0,05$ ) із відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику даної події при ранньому варіанті захворювання: ВШ = 2,79 (95 % ДІ: 1,43-5,43), ВР = 1,57 (95 % ДІ: 1,0-2,61) і АР = 25 %. Низьку діагностичну значимість даного показника також можна пояснити й фізіологічними особливостями рівня лейкоцитів у новонароджених в перші дні життя, або тим, що шанси гіперлейкоцитозу порівнювались в групах із генералізованим інфекційно-запальним процесом на різному етапі його початку.

Слід також відмітити, що співвідношення „молодих форм” нейтрофільних лейкоцитів крові до їх загальної кількості  $> 0,2$ , котре зазвичай асоціює з інфекційно-запальним процесом та рівень С-реактивного білку також володіли незначною діагностичною інформативністю.

Проте динамічний аналіз якісного розподілу абсолютного нейтрофільного числа (АЧН) і абсолютної кількості молодих форм нейтрофілів (АЧП) демонстрував тенденцію до їх переважання у підгрупі РНС (рис.3.7).

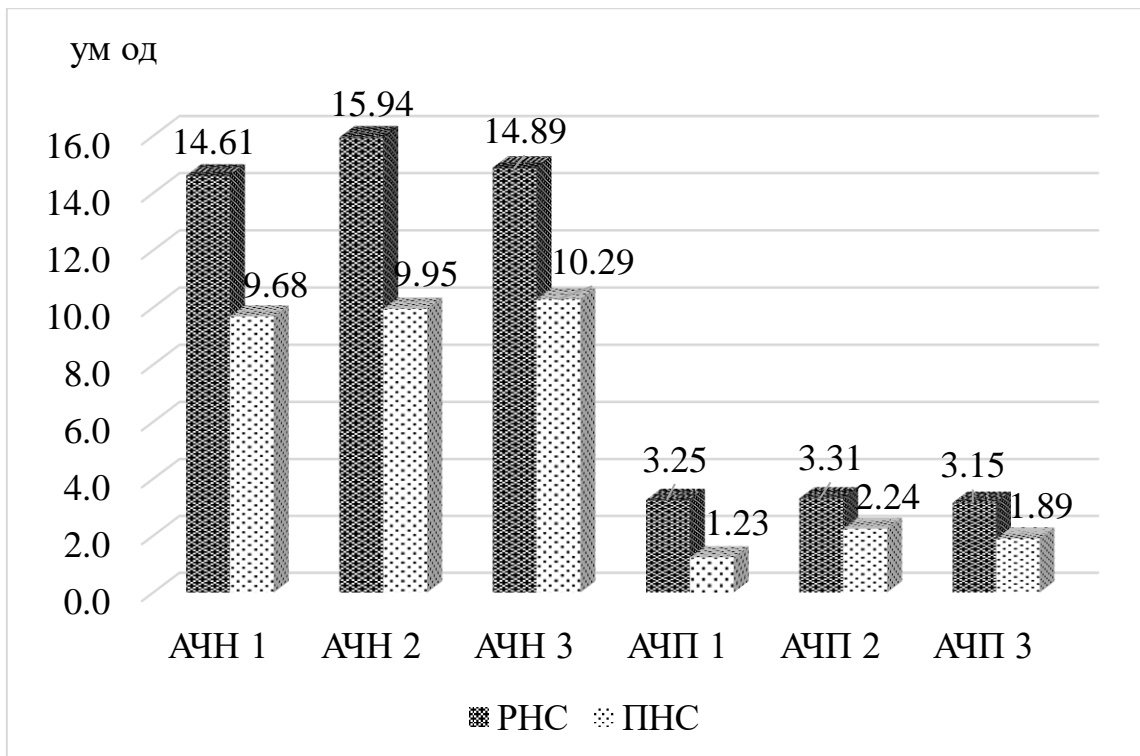


Рис. 3.7. Якісний розподіл абсолютних показників нейтрофілів та паличкоядерних лейкоцитів у динаміці у пологодопоміжному закладі у новонароджених груп порівняння

Нами установлені статистично значущі кореляції, які свідчать про асоціацію РНС з підвищеним вмістом нейтрофілів у крові ( $R=0,39$ ,  $P=0,04$ ). Обернений характер зв'язків підвищення вмісту нейтрофілів і паличкоядерних форм зі зростанням суми балів за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя (відповідно  $R=-0,40$ ,  $p=0,03$  та  $R=-0,47$ ,  $p=0,05$ ).), на наш погляд, додатково підкреслювали діагностичні можливості врахування даних показників в абсолютних значеннях. Так, установлені закономірності динамічних змін у середніх показниках так званого «індексу ядерного зсуву», який є відображенням стимуляції кісткового мозку збудниками НС (рис.3.8).



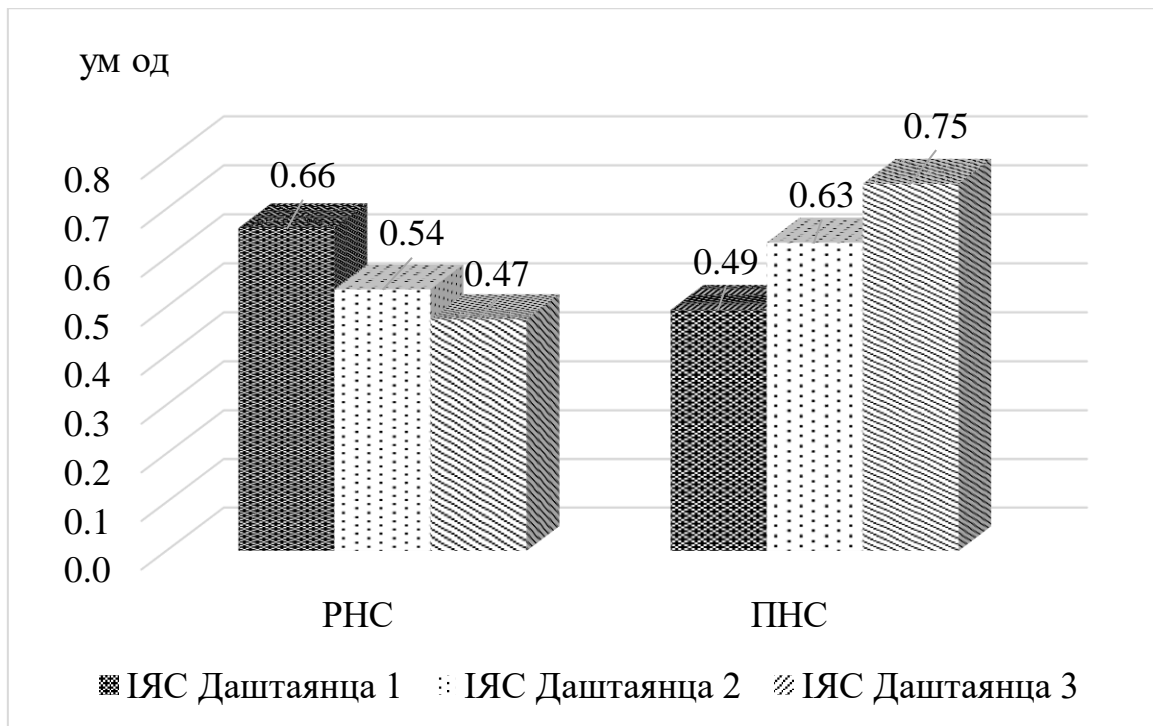


Рис. 3.8. Якісний розподіл показників індексу ядерного зсуву за Даштаянцем в обстежених дітей в пологодопоміжному закладі

З наведених даних випливає, що під впливом лікування покращувалися гематологічні показники у хворих на РНС, натомість у підгрупі ПНС індекс Даштаянца зростає. Переваги цього доступного маркера підкреслювали встановлені його вірогідні позитивні кореляції з респіраторною компонентою шкали nSOFA (співвідношенням  $SpO_2/FiO_2$ ) ( $R=0,42$ ,  $p=0,03$ ), що передбачало діагностичну роль даного маркера при РНС.

Динамічний аналіз основних біохімічних маркерів не дозволив встановити статистично значущі відмінності у групах порівняння, проте слід відзначити, що у хворих на НС незалежно від терміну дебюту захворювання, мала місце тенденція до зростання вмісту в сироватці крові С-реактивного білка (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Окремі біохімічні показники крові у новонароджених з неонатальним сепсисом,  $M \pm m$

| Показник | Групи хворих | I обстеження | II обстеження | III обстеження |
|----------|--------------|--------------|---------------|----------------|
| 1        | 2            | 3            | 4             | 5              |

Продовж. табл. 3.6.

| 1                                  | 2          | 3            | 4            | 5            |
|------------------------------------|------------|--------------|--------------|--------------|
| глюкоза<br>ммоль/л,                | PHC (n=14) | 4,2 ± 0,34   | 4,7 ± 0,67   | 4,8 ± 0,53   |
|                                    | ПНС (n=12) | 3,2 ± 0,41   | 5,2 ± 0,92   | 2,9 ± 0,33   |
| p                                  |            | p > 0,05     | p > 0,05     | p < 0,05     |
| АСТ,<br>од/мл                      | PHC (n=14) | 48,5 ± 12,87 | 53,0 ± 13,98 | 16,8 ± 4,94  |
|                                    | ПНС (n=12) | 51,0 ± 15,00 | 35,0 ± 11,57 | 23,0 ± 12,64 |
| p                                  |            | p > 0,05     | p > 0,05     | p > 0,05     |
| Сечовина,<br>мг/мл                 | PHC (n=14) | 5,3 ± 0,95   | 7,8 ± 1,37   | 7,8 ± 1,32   |
|                                    | ПНС (n=12) | 4,0 ± 0,56   | 6,5 ± 0,99   | 7,7 ± 0,60   |
| p                                  |            | p > 0,05     | p > 0,05     | p > 0,05     |
| Креатинін,<br>мкг/мл               | PHC (n=14) | 69,0 ± 7,41  | 59,8 ± 10,49 | 56,4 ± 14,66 |
|                                    | ПНС (n=12) | 55,5 ± 8,97  | 55,1 ± 16,76 | 72,4 ± 7,70  |
| p                                  |            | p > 0,05     | p > 0,05     | p > 0,05     |
| С-<br>реактивний<br>білок,<br>мг/л | PHC (n=14) | 14,0 ± 2,97  | 17,8 ± 3,75  | 28,8 ± 8,14  |
|                                    | ПНС (n=12) | 11,1 ± 2,42  | 19,3 ± 3,54  | 20,0 ± 5,25  |
| p                                  |            | p > 0,05     | p > 0,05     | p > 0,05     |

Примітка: p – критерій Ст'юдента

Таким чином, у новонароджених підгрупи ПНС мала місце тенденція до зростання не лише С-реактивного білку в сироватці крові, але й до зниження рівня глікемії й активності АСТ, а також накопичення маркерів порушення азотовидільної функції нирок.

Таким чином, отримані дані на етапі пологодопоміжних закладів дають підстави вважати, що наведені вище клініко-параклінічні показники не можуть бути самостійно використані для виявлення ранньої неонатальної інфекції, або

прогнозування пізньої, оскільки в більшості випадків знаходяться в межах діагностичної невизначеності. Проте, аналіз створених на підставі клініко-анамнестичних та параклінічних показників констеляційної таблиці nSOFA, а також динамічні характеристики окремих параклінічних маркерів, дозволили виявити окремі відмінності, характерні для окремих варіантів генералізованої неонатальної інфекції. Зазначена діагностична невизначеність відобразилася і на співпадінні лікувальної тактики в групах хворих, яка все ж не дозволила досягти значущих успіхів у лікуванні раннього та уникнути пізнього сепсису (табл.3.7).

Таблиця 3.7

Лікувальна тактика неонатального сепсису в обстежених дітей, у %

| <b>Чинник ризику</b>                           | <b>РНС (n=14)</b> | <b>ПНС (n=12)</b> | <b>p</b> |
|--|-------------------|-------------------|----------|
| Антибактеріальна терапія (стартова)            | 92,9              | 100,0             | p > 0,05 |
| Антибактеріальна терапія (препарати резерву)   | 35,7              | 16,7              | p > 0,05 |
| Білково-енергетична підтримка                  | 85,7              | 91,7              | p > 0,05 |
| Протисудомна терапія                           | 14,3              | 8,3               | p > 0,05 |
| Симптоматичне лікування геморагічного синдрому | 42,9              | 25,0              | p > 0,05 |
| Корекція анемічного синдрому                   | 35,7              | 16,7              | p > 0,05 |

Незначне переважання активності лікування пацієнтів з РНС по відношенню до пацієнтів з ПНС відобразало різницю в термінах дебюту захворювання.

**Резюме.** Таким чином, проведений ретроспективний аналіз клінічно-параклінічних особливостей перебігу генералізованого інфекційно-запального процесу у новонароджених на етапі пологодопоміжних закладів дозволив встановити певні особливості. Так, для новонароджених із раннім дебютом

захворювання характерним виявилось переважання частки доношених дітей, гірші темпи стабілізації сатурації периферичної крові киснем впродовж перших 10 хвилин життя, виразніші прояви респіраторної дисфункції, що підтверджувались загальною бальною оцінкою за інтегральною констеляційною шкалою nSOFA та вищими клініко-епідеміологічними показниками ризику розвитку уродженої пневмонії. Наявність таких клінічних маркерів, як порівняно уповільнення темпів нормалізації ЧСС та SpO<sub>2</sub>, приглушеність тонів та термолабільність вимагало проведення в даній когорті новонароджених більш агресивнішого лікування в перші 72 години позаутробного життя.

Ретроспективний аналіз в підгрупі із пізнім дебютом НС дозволив встановити, що ПНС асоціював з гіршими темпами адаптації до позаутробних умов життя та із зростанням ризику необхідності проведення первинної реанімаційної допомоги одразу після народження. Цікавими представлялись особливості залучення кардіореспіраторної системи до інфекційно-запального процесу у новонароджених даної підгрупи, які проявлялись ознаками гіперкінетичної відповіді міокарду на проведені заходи стабілізації стану в перші хвилини життя. В динаміці у представників даної підгрупи відмічались прояви гемодинамічної нестабільності, уповільнення ЧСС, що потребувало дещо вищих доз та тривалішої інотропної підтримки.

### **3.2. Клініко-лабораторні особливості перебігу неонатального сепсису та ураження кардіоваскулярної системи на етапі відділення інтенсивної терапії новонароджених і відділень виходжування новонароджених.**

Даний підрозділ присвячений комплексній оцінці клінічних та лабораторних проявів ураження кардіоваскулярної системи при НС на етапі допомоги новонародженим в умовах відділень інтенсивної терапії та виходжування новонароджених дітей ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці. Загальну когорту склали 87 новонароджених при чому до складу даної групи увійшли 26 дітей, результати ретроспективного обстеження яких на етапі пологодопоміжних закладів наведені в підрозділ 3.1. Діагноз НС верифікували консилярно на підставі результатів комплексного клінічно-параклінічного обстеження в умовах спеціалізованих відділень лікарні з урахуванням сучасних критеріїв [97]. На ранній сепсис страждали 25 (28,7 %) новонароджених, відповідно у 62 (71,3 %) пацієнтів мав місце ПНС. До складу групи порівняння увійшли 30 новонароджених у яких інфекційно-запальний процес було спростовано. Інотропну підтримку через гемодинамічну нестабільність отримували 36 (41,4 %) новонароджених, і ці діти увійшли до складу I підгрупи. Решта 51(58,6 %) пацієнтів, які не мали клінічних ознак сепсис-асоційованих кардіоваскулярних порушень сформували II підгрупу.

Середній вік новонароджених загальної когорти на момент переводу з пологодопоміжних закладів до відділень Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні становив  $4,6 \pm 0,42$  доби, в групі порівняння новонароджені поступали на  $7,6 \pm 1,52$  добу. Окремо слід зазначити, що в загальній когорті середній вік новонароджених з терміном гестації  $\geq 37$  тижнів на момент переводу становив  $4,2 \pm 0,72$  доби, для дітей з терміном гестації 32-36 тижнів –  $4,1 \pm 0,52$  доби та для новонароджених терміном гестації  $< 32$  тижня –  $6,5 \pm 0,81$  доби. Виявленні відмінності відображали необхідність тривалішого періоду стабілізації для подальшого переводу і транспортування до Обласної дитячої клінічної лікарні новонароджених із терміном гестації менше 32 тижнів.

Аналіз результатів бактеріологічних досліджень у новонароджених загальної когорти, які проводилися під час поступлення у ВІТН показав, що частіше виділялася умовно-патогенна мікрофлора: *Kl.pneumoniae* (21,8 %), *S.aureus* (20,7 %), *Ac. Baumannii* (18,4 %), *Ent. faecalis* (17,2 %), *E. Aerogenes* (16,1 %), *E. coli* (4,6 %), *S. haemolyticus* (3,4 %), *Ac. Lwoffii* (2,3 %).

Враховуючи, що 86,2 % новонароджених з проявами НС вже на етапі пологодопоміжного закладу отримували антибактеріальну терапію, слід відзначити, що значною мірою зростає частота отримання стерильних результатів бактеріологічного дослідження (24,1 %).

Під час дослідження встановлено, що в клінічній картині НС може траплятися як поєднання декількох локусів інфекції так і випадки з одним вогнищем бактеріального запалення. Частота маніфестації клінічних проявів та локусів інфекції в обстежених новонароджених основної групи при поступленні наведена на рисунку 3.9.

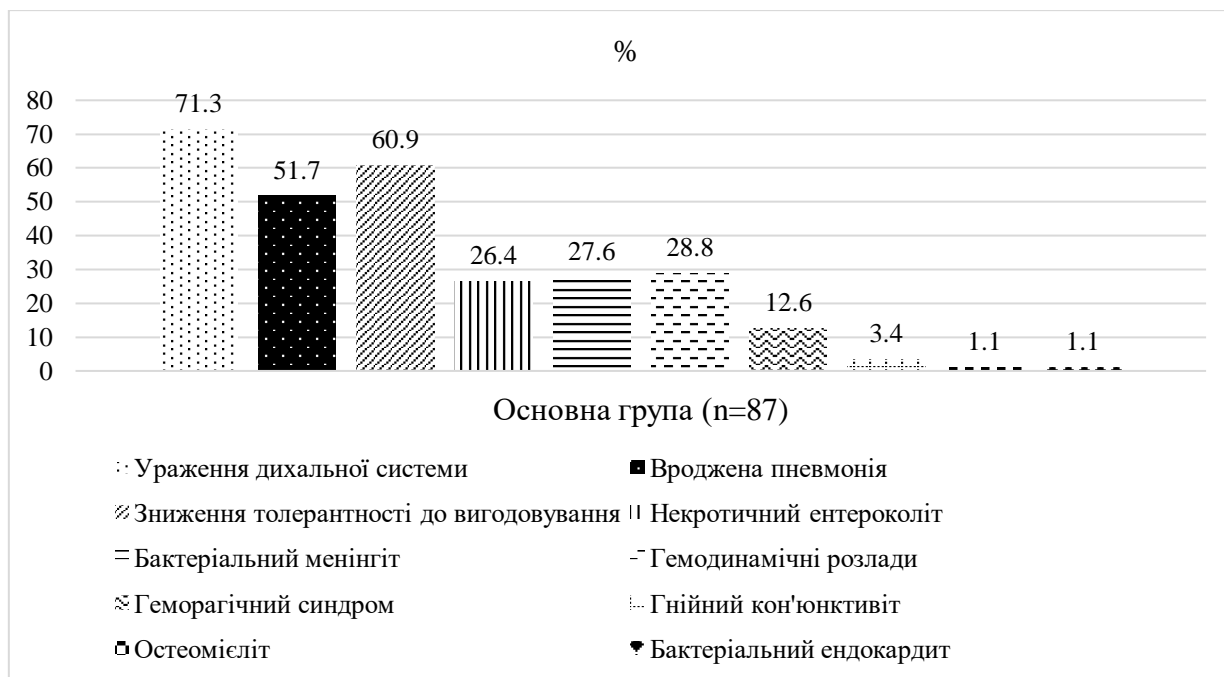


Рис. 3.9. Частота маніфестації клінічних проявів інфекції при поступленні у новонароджених основної групи

Варто відмітити, що при поступленні лише у 8 % новонароджених відмічалась лихоманка, у 27,6 % хворих – жовтушне забарвлення шкірних

покривів, у 5,7 % – ціанотичне забарвлення шкірних покривів. У більшості дітей основної групи діагностовано ураження ЦНС, яке проявлялось у 83,9 % новонароджених розвитком синдрому пригнічення ЦНС, у 25,3 % – проявами судомного синдрому, у 6,9 % новонароджених констатовано набряк головного мозку та у 8 % обстежуваних відмічалась арефлексія.

Таким чином, клінічні прояви сепсису у новонароджених переважно неспецифічні і характеризуються сукупністю декількох локусів інфекції (55,2 %), серед яких найбільш частими є патологія дихальної системи у вигляді дихального дистресу та вродженої пневмонії, ураження центральної нервової системи, шлунково-кишкового тракту, у вигляді некротизуючого ентероколіту та зниження толерантності до вигодовування та ураження серцево-судинної системи, яке проявляється необхідністю в призначенні до стартового лікування НС інотропних препаратів.

Одразу при поступленні 60,9 % новонароджених вигодовувались через зонд, 13,8 % дітей потребували проведення часткового парентерального харчування, 18,4 % – повного парентерального харчування і лише 6,9 % новонароджених вигодовувались самостійно.

Ознаки МОД спостерігались у 56,3 % обстежуваних нами новонароджених основної групи. В групі порівняння випадків розвитку МОД не спостерігалось. Саме із розвитком МОД асоціювало погіршення стану новонароджених, поточний стан виразності якої оцінювалася одразу при поступленні з використанням бальних шкал nSOFA та NEOMOD. На рисунку 3.10. наведено результати оцінки МОД з використанням шкали nSOFA.

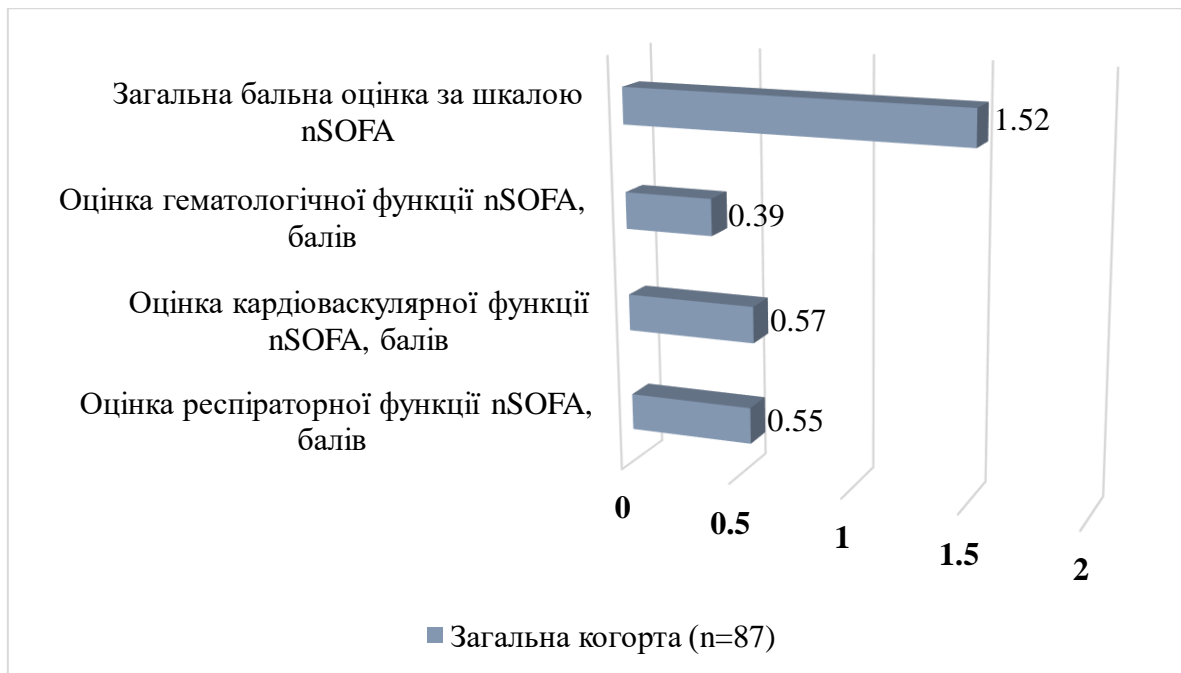


Рис. 3.10. Результати оцінки виразності МОД за шкалою nSOFA у новонароджених загальної когорти

Як видно з наведених даних, важкість стану новонароджених при поступленні, згідно інтегральної констеляційної бальної оцінки за шкалою nSOFA, обумовлювалась переважно проявами респіраторного дистресу та кардіоваскулярної дисфункції.

Оцінка виразності МОД за шкалою NEOMOD, яка передбачає залучення більшої кількості систем органів, представлена на рисунку 3.11.



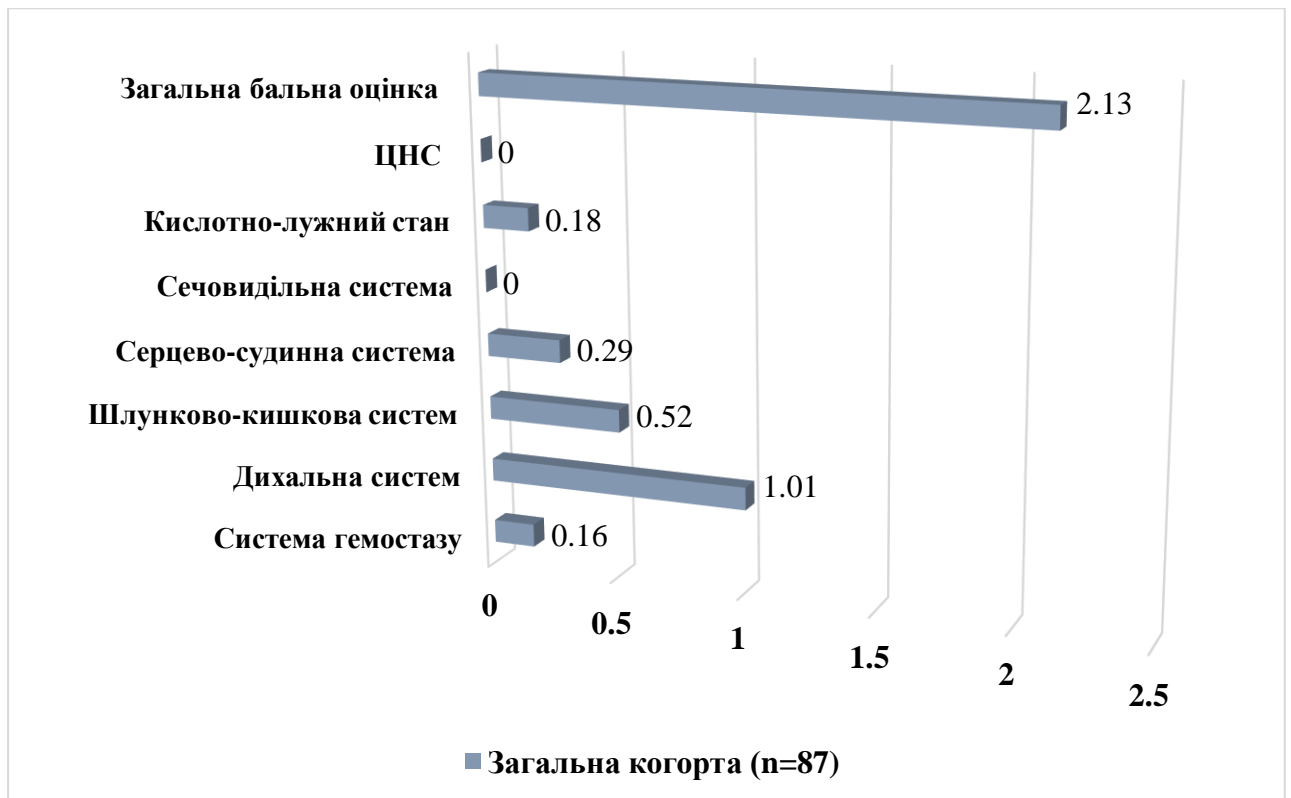


Рис. 3.11. Результати МОД за шкалою NEOMOD у новонароджених загальної когорти (в балах).

Попри ймовірні зміни оцінки результатів під впливом інтенсивного лікування на етапі пологодопоміжних закладів, все ж при використанні орієнтовно-ймовірнісної діагностичної шкали NEOMOD, тяжкість МОД на тлі перебігу НС зумовлювалась ураженням дихальної системи, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи.

Цікавим виявився характер розподілу бальної оцінки вищенаведених інтегральних констеляційних шкал у новонароджених, які потребували в процесі лікування призначення інотропів. На рисунку 3.12. представлено результати оцінки МОД з використанням шкали nSOFA у новонароджених, які під час лікування потребували призначення інотропів.

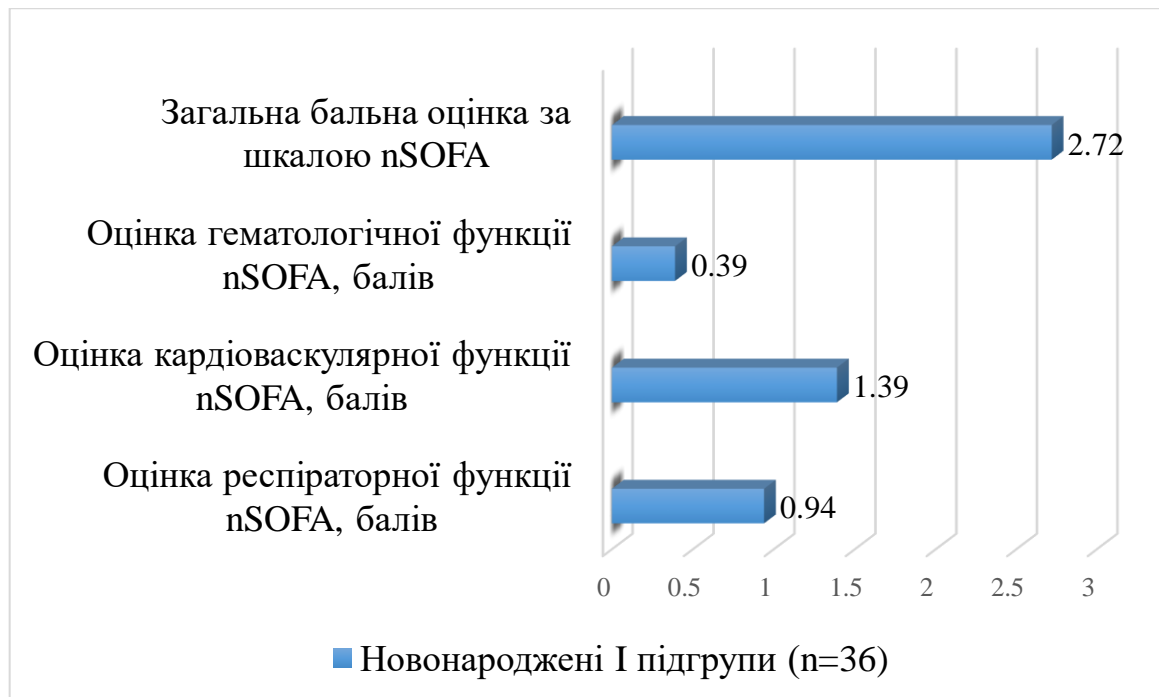


Рис. 3.12. Результати оцінки МОД за шкалою nSOFA у новонароджених I підгрупи.

Стосовно загальної бальної оцінки тяжкості стану новонароджених II підгрупи, то за шкалою nSOFA вона становила 0,67 балів ( $p < 0,05$ ), а за шкалою NEOMOD відповідно 1,53 бали ( $p < 0,05$ ). Таким чином, наявність кардіоваскулярних порушень на тлі перебігу НС статистично достовірно погіршувало тяжкість перебігу інфекційного процесу, що відображувалось загальною сумою балів за шкалою nSOFA  $\geq 3$  бали, оскільки клініко-епідеміологічного ризик даної події становив: ВШ = 10,57 (95 % ДІ: 4,61-24,22), ВР = 2,36 (95 % ДІ: 1,16-4,77), АР = 49 %.

Результати оцінки виразності МОД з використанням шкали NEOMOD у дітей I підгрупи наведена на рисунку 3.13.

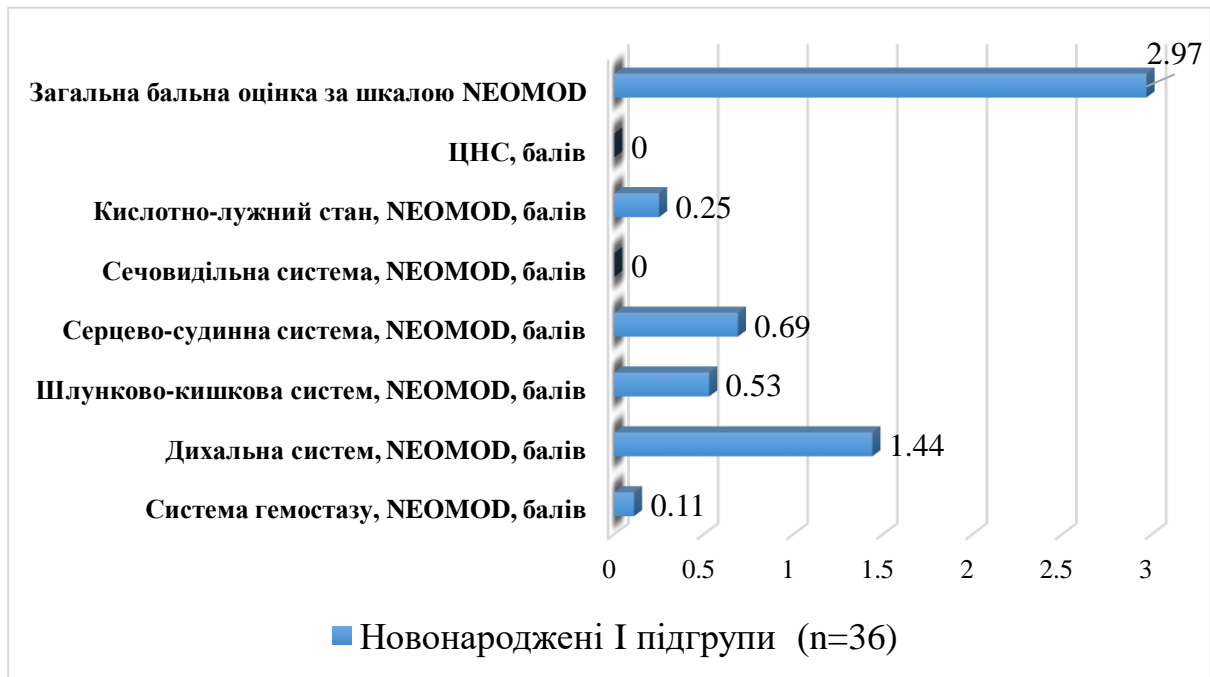


Рис. 3.13. Результати оцінки МОД за шкалою NEOMOD у новонароджених загальної когорти, які потребували інотропної підтримки в процесі лікування

Отже, наявність кардіоваскулярних порушень на тлі перебігу НС статистично достовірно погіршувало тяжкість перебігу інфекційного процесу, що відображувалось загальною сумою балів за шкалою NEOMOD  $\geq 3$  бали, оскільки клініко-епідеміологічного ризик даної події становив: ВШ = 5,70 (95 % ДІ: 3,11-10,67), ВР = 2,28 (95 % ДІ: 1,55-3,34), АР – 41 %.

Таким чином, з клінічної точки зору перебіг генералізованого інфекційно-запального процесу у новонароджених характеризується більш виразною тяжкістю за рахунок наявності кардіоваскулярних порушень, які коригуються шляхом здійснення інотропної підтримки. Наявність залучення кардіоваскулярної системи до септичного процесу погіршує прогноз через розвиток міокардіальної дисфункції і прогресуючого зниження чутливості до препаратів медикаментозного лікування, що як правило настає раптово. З клінічної точки зору почасти є дуже складним верифікувати наявність кардіоваскулярних порушень у тяжкохворої дитини з НС, що вимагає, мабуть, комплексного підходу для своєчасного медикаментозного втручання.

Виходячи з цього проведений комплексний аналіз результатів параклінічних методів дослідження у дітей залежно від наявності чи відсутності інотропної підтримки, що включали лабораторні, функціональні і гістологічні дослідження секційного матеріалу.

Цікавим представлявся аналіз середньо-групових показників лейкограми периферичної крові у новонароджених, залежно від потреби в процесі лікування інотропної підтримки, при поступленні та в динаміці через 72 години лікування.

Таблиця 3.8.

Показники лейкограми периферійної крові новонароджених залежно від потреби в інотропах (M ± m)

| Показники  | При поступленні      |                       |             | Через 72 години      |                       |             |
|--|----------------------|-----------------------|-------------|----------------------|-----------------------|-------------|
|  | I підгрупа<br>(n=36) | II підгрупа<br>(n=51) | p           | I підгрупа<br>(n=36) | II підгрупа<br>(n=51) | p           |
| Лейкоцити крові<br>( $\times 10^9/\text{л}$ ), $\pm m$ | 21,25 $\pm$ 1,6      | 19,28 $\pm$<br>1,82   | p ><br>0,05 | 24,18 $\pm$<br>2,02  | 22,36 $\pm$<br>2,06   | p ><br>0,05 |
| Паличкоядерні<br>нейтрофіли<br>(%), $\pm m$            | 17,53 $\pm$<br>1,41  | 18,33 $\pm$<br>1,28   | p ><br>0,05 | 19,28 $\pm$<br>1,73  | 14,62 $\pm$<br>1,45   | p <<br>0,05 |
| Сегментоядерні<br>нейтрофіли<br>(%), $\pm m$           | 53,17 $\pm$<br>2,08  | 46,55 $\pm$<br>2,01   | p <<br>0,05 | 43,11 $\pm$<br>2,31  | 39,89 $\pm$<br>1,85   | p ><br>0,05 |
| АЧН, ( $\times 10^9/\text{л}$ ), $\pm m$               | 15,66 $\pm$<br>1,41  | 13,63 $\pm$<br>1,63   | p ><br>0,05 | 16,15 $\pm$<br>1,74  | 12,72 $\pm$ 1,7       | p ><br>0,05 |

Примітка: p – критерій Стьюдента;

АЧН – абсолютне число нейтрофілів;

Наведені дані дозволяють вважати, що новонароджені I підгрупи мали параклінічні ознаки більшої виразності інфекційного запалення, що проявлялось в переважанні абсолютної і відносної кількості нейтрофілів.

За параметрами загального аналізу крові всім новонародженим груп порівняння розраховували інтегральні гематологічні індекси активності запального синдрому. Виявленні значення при поступленні та в динаміці через 72 години наведені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9.

Гематологічні індекси активності запального синдрому у новонароджених залежно від потреби в інотропах груп ( $M \pm m$ )

|                           | При поступленні | Через 72 години |
|---------------------------|-----------------|-----------------|
|                           | ЛШ, ум.од.      |                 |
| <b>I підгрупа (n=36)</b>  | 3,01 ± 0,84     | 2,3 ± 0,65      |
| <b>II підгрупа (n=51)</b> | 2,31 ± 0,54     | 0,9 ± 0,12      |
| <b>p</b>                  | > 0,05          | < 0,05          |
|                           | ІЯЗ, ум.од.     |                 |
| <b>I підгрупа (n=36)</b>  | 0,5 ± 0,06      | 0,71 ± 0,12     |
| <b>II підгрупа (n=51)</b> | 0,69 ± 0,1      | 0,75 ± 0,13     |
| <b>p</b>                  | > 0,05          | > 0,05          |

Примітка: p – критерій Стьюдента;

ЛШ – лейкоцитарний індекс інтоксикації;

ІЯЗ – індекс ядерного зсуву.

Представлені в таблиці дані статистично значущого переважання ЛШ у дітей I підгрупи через 72 години стаціонарного лікування узгоджувалось з попередніми даними щодо більшої виразності інфекційно-запального процесу у новонароджених із потребою в інотропній підтримці при НС.

Достовірне перевищення референтних показників рівня прокальцитоніну в усіх зразках сироватки крові обстежуваних новонароджених підтверджує його значимість щодо верифікації інфекційного процесу у новонароджених. Так, середнє значення концентрації прокальцитоніну в основній групі спостереження становило  $2,53 \pm 0,33$  нг/мл, відповідно у групі порівняння –  $0,24 \pm 0,04$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). У представників I підгрупи рівень даного показника становив  $2,72 \pm 0,27$  нг/мл, відповідно у дітей II підгрупи –  $2,34 \pm 0,42$  нг/мл ( $p > 0,05$ ).

З метою підтвердження розвитку сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції, як ймовірного пре диктора тяжкості перебігу неонатального сепсису, новонародженим груп порівняння при поступленні проводилось біохімічне

дослідження крові з визначенням активності кардіоспецифічних маркерів, результати якого наведені в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10.

Активність біохімічних маркерів ураження кардіоваскулярної системи у новонароджених груп порівняння (M ± m)

| Показники              | Основна група<br>(n=87) | Група порівняння<br>(n=30) | p        |
|------------------------|-------------------------|----------------------------|----------|
| КФК-МВ, Од/л, ± m      | 58,44 ± 2,39            | 41,74 ± 2,45               | p < 0,05 |
| ЛДГ, Од/л, ± m         | 647,59 ± 30,94          | 222,77 ± 21,85             | p < 0,05 |
| АСТ, Од/л, ± m         | 57,59 ± 4,28            | 47,68 ± 3,93               | p > 0,05 |
| Тропонін I, нг/мл, ± m | 0,33 ± 0,05             | 0,04 ± 0,01                | p < 0,05 |

Примітка: p – критерій Стьюдента;

КФК-МВ – креатинфосфокіназа, фракція МВ;

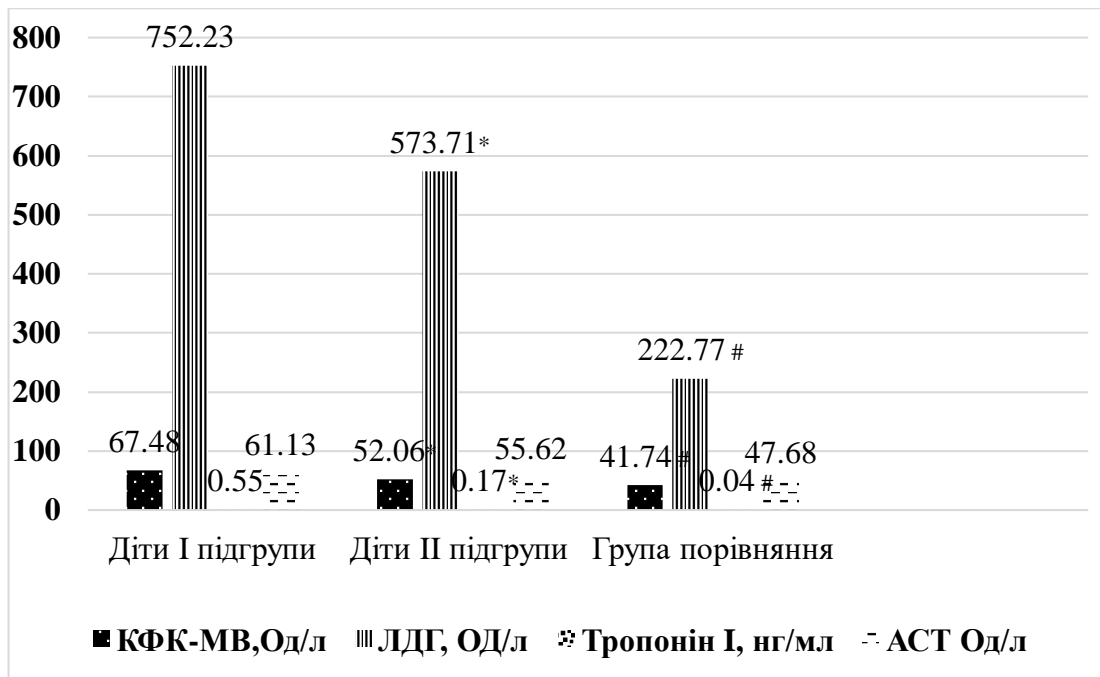
ЛДГ – лактатдегідрогеназа.

Аналізуючи дані показники відповідно до референтних значень можна стверджувати про наявність сепсис-асоційованої міокардіальної дисфункції у немовлят, які страждають на НС.

Так, перевищення вмісту тропоніну I > 0,1нг/мл у загальній когорті хворих на сепсис спостерігалось у 47,1 %, активності ЛДГ > 450 Од/л – у 77 %, КФК-МВ > 24 Од/л відмічалася у 96,5 % спостережень та АСТ > 40 Од/л – у 54 % новонароджених. Аналіз даних показників у групі порівняння продемонстрував, що частота випадків перевищення рівня КФК-МВ > 24 Од/л відмічалася у 90 % спостережень, АСТ > 40 Од/л – у 60 % новонароджених (p > 0,05), водночас показник активності ЛДГ та тропоніну I не виходили за їх межі нормальних

значень у жодному випадку. Підвищення активності КФК-МВ та АСТ у представників групи порівняння ймовірно можна пов'язати з перенесеною перинатальною гіпоксією, кардіотоксичним впливом непрямого білірубину на міокард у новонароджених групи порівняння, що в нашому дослідженні супроводжувалось наявністю хибно-позитивних результатів. Натомість при НС підвищення рівня біохімічних маркерів ураження міокарду скоріше за все асоціює із основним інфекційним процесом, а середні значення вивчених біохімічних специфічних маркерів можуть виступати відправною точкою для оцінки ступеня важкості сепсис-асоційованої міокардальної дисфункції. Так, відносний ризик розвитку септичної міокардальної дисфункції з потребою в інотропній підтримці за показником активності КФК-МВ  $> 58,44$  Од/л склав 1,94 (95 % ДІ: 1,41-2,69), відношення шансів – 3,87 (95 % ДІ: 2,15-6,96), а атрибутивний ризик=32 %; за показником ЛДГ  $> 647,59$  Од/л: ВШ=1,99 (95 % ДІ: 1,14-3,5), ВР=1,41 (95 % ДІ: 1,06-1,88), АР=17 %. Найвищі показники клініко-епідеміологічного ризику констатовано за показником активності тропоніну I  $> 0,3$  нг/мл, а саме: ВШ=18,57 (95 % ДІ: 8,06-42,76), ВР=2,99 (95 % ДІ: 1,49-5,97), АР=59 %.

Цікавим представлявся аналіз сироваткового вмісту тропоніну I та активності вищенаведених кардіоспецифічних ферментів у хворих залежно від потреби дітей в інотропній підтримці у процесі лікування. На рисунку 3.14. наведено аналіз розподілу показників сироваткової активності кардіоспецифічних маркерів у хворих I та II підгруп порівняння, а також аналогічні маркери у представників групи порівняння.



Примітка: \* – порівняння між I та II підгрупами,  $p < 0,05$ ;  
 # – порівняння між I та II підгрупами з групою порівняння,  $p < 0,05$ ;  
 КФК-МВ – креатинфосфокіназа, фракція МВ;  
 ЛДГ – лактатдегідрогеназа.

Рис. 3.14. Середні показники сироваткової активності кардіоспецифічних маркерів серед новонароджених з НС залежно від потреби в інотропній підтримці

Як випливає з наведених даних, випадки найвищої активності кардіоспецифічних ферментів траплялися у групі новонароджених з НС, які потребували в процесі лікування призначення інотропів, що свідчило про більш глибоке ушкодження кардіоміоцитів при НС. Виходячи з цього, можна припустити, що підвищення зазначених маркерів асоціює з високим ризиком формування септичної міокардальної дисфункції і можуть вважатися критеріями ризику наявності даного ускладнення у когорті новонароджених з сепсисом.

Враховуючи отримані дані про наявність міокардальної дисфункції у хворих на НС з відповідним збільшенням рівня кардіоспецифічних маркерів, представлялось доцільним провести додатково функціональне обстеження



серцево-судинної системи з використання ехокардіографії та електрокардіографії. У таблиці 3.11. наведені порівняльні результати основних показників ехокардіографії у дітей загальної когорти в порівнянні до групи порівняння, яке виконувалось у середньому на  $1,51 \pm 0,07$  день після поступлення.

Таблиця 3.11.

Порівняльні середньо-групові результати ехокардіографічного обстеження дітей клінічних груп порівняння ( $M \pm m$ )

| Показники ехо-КГ | Групи новонароджених    |                         | P          |
|------------------|-------------------------|-------------------------|------------|
|                  | Загальна когорта (n=87) | Група порівняння (n=30) |            |
| ФВ (%)           | $74,55 \pm 0,69$        | $77,38 \pm 0,51$        | $p < 0,05$ |
| ФУ (%)           | $38,38 \pm 0,46$        | $39,41 \pm 0,21$        | $p < 0,05$ |
| КДР (мм)         | $15,96 \pm 0,23$        | $18,28 \pm 0,32$        | $p < 0,05$ |
| КДО (мл)         | $7,35 \pm 0,26$         | $9,47 \pm 0,34$         | $p < 0,05$ |
| ДЛПд (мм)        | $8,57 \pm 0,09$         | $9,19 \pm 0,13$         | $p < 0,05$ |
| ТЗСЛШ (мм)       | $3,0 \pm 0,04$          | 3,0                     | $p > 0,05$ |

Примітка: ФВ – фракція викиду; ФУ – фракція укорочення; КДР – кінцевий діастолічний розмір; ДЛПд – діаметр лівого передсердя в діастолу; ТЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночку в діастолу; P – критерій Ст'юдента.

Таким чином, порівняльний аналіз результаті проведеного ехокардіографічного обстеження підтверджує залучення органів кардіоваскулярної системи до перебігу генералізованого інфекційно-запального процесу, що супроводжується ознаками зниження скорочувальної здатності міокарда порівняно до групи порівняння при збереженні їх в коридорі нормальних значень.

Оскільки гемодинамічні параметри серцевого викиду та системний судинний опір є неоднорідними та розвиваються з часом у відповідь на інотропну та вазопресорну підтримку, цікавим представлявся аналіз рівня показників ехокардіографічного обстеження у новонароджених основної групи залежно від потреби дітей в інотропній підтримці в процесі лікування, як маркера розвитку міокардіальної дисфункції (рисунок 3.15.).

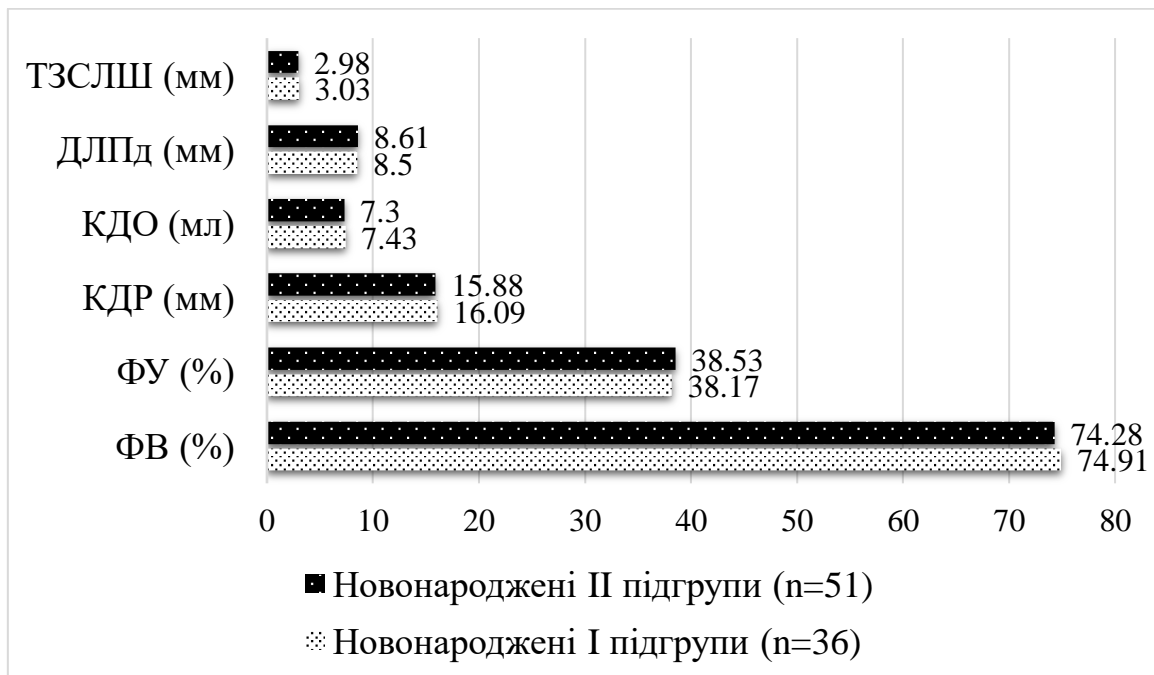


Рис. 3.15. Розподіл показників ехокардіографічного обстеження серед новонароджених з НС залежно від потреби в інотропній підтримці.

Хоч нами не встановлено статистично вірогідних розбіжностей за наведеними на рисунку 3.15. параметрами, все ж схильність до гіперкінетичного типу гемодинаміки більш характерний для тих новонароджених, які потребували під час лікування інотропної дотації. Так, рівень ФВ > 75 % констатовано у 52,8 % новонароджених I підгрупи, а у представників II підгрупи – у 43,1 % випадків відповідно ( $p > 0,05$ ).

У таблиці 3.12. наведені основні електрокардіографічні зміни у хворих клінічних груп порівняння у середньому на  $2,26 \pm 0,23$  день після поступлення.

Таблиця 3.12.

Основні електрокардіографічні показники та виявлені зміни у дітей клінічних груп порівняння

| <b>Показник</b>                       | <b>Загальна когорта (n=87)</b> | <b>Група порівняння (n=26)</b> | <b>p</b> |
|---------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------|
| Порушення процесів реполяризації, %   | 67,8                           | 23,1                           | p < 0,05 |
| Амплітуда зубця Р у II відведенні, мм | 1,79 ± 0,07                    | 1,36 ± 0,14                    | p < 0,05 |
| Тривалість інтервалу PQ, сек          | 0,10 ± 0,002                   | 0,09 ± 0,004                   | p < 0,05 |
| Амплітуда зубця RV1, мм               | 12,57 ± 0,61                   | 15,0 ± 1,48                    | p > 0,05 |
| Амплітуда зубця SV1, мм               | 7,72 ± 0,55                    | 8,71 ± 2,26                    | p > 0,05 |
| Амплітуда зубця RV6, мм               | 12,32 ± 0,63                   | 12,0 ± 1,38                    | p > 0,05 |
| Амплітуда зубця SV6, мм               | 8,27 ± 0,39                    | 7,57 ± 0,75                    | p > 0,05 |

Примітка: p – критерій Стьюдента;

І хоч нами не встановлено статистично вірогідних розбіжностей за основними зубцями на електрокардіограмі в порівнянні з групою порівняння, все ж виявлене достовірне переважання випадків порушення процесів реполяризації у новонароджених із НС, що ймовірно пояснювалося впливом інфекційного чинника на процес збудливості в міокарді. В поєднанні із достовірною вище амплітудою зубця Р у II стандартному відведенні і подовження інтервалу на фоні НС ці зміни свідчили про переважання потенціалів ПШ, порушення процесів провідності і відновлення в міокарді ЛШ, що в своїй сукупності демонструвало сепсис-асоційовану міокардіальну дисфункцію в обстежених новонароджених. Враховуючи морфометричність вищевказаних показників, ми проаналізували їхні характеристики у новонароджених залежно від необхідності призначення

інотропних препаратів. Для оцінки проявів ймовірного розвитку лівошлуночкової недостатності оцінювали стан зубців S у V1-відведенні та зубця R у V6-відведенні. Так, встановлено, що збільшення амплітуди зубця SV1 вище референтних значень відмічалось у 33,3 % новонароджених першої підгрупи, а зубця RV6 – у 47,2 % новонароджених даної підгрупи. У дітей другої підгрупи дані показники становили 19,6 % та 39,2 % відповідно ( $p > 0,05$ ).

Встановлено, що в перші доби розвитку захворювання всі новонароджені основної групи спостереження отримували антибактеріальну терапію емпірично. В подальшому антибактеріальна терапія здійснювалась залежно від клінічних показників, динаміки лабораторних даних та чутливості виділеної мікрофлори в результаті бактеріологічних досліджень. Так, на рисунку 3.16. представлена характеристика проведеної антибіотикотерапії.

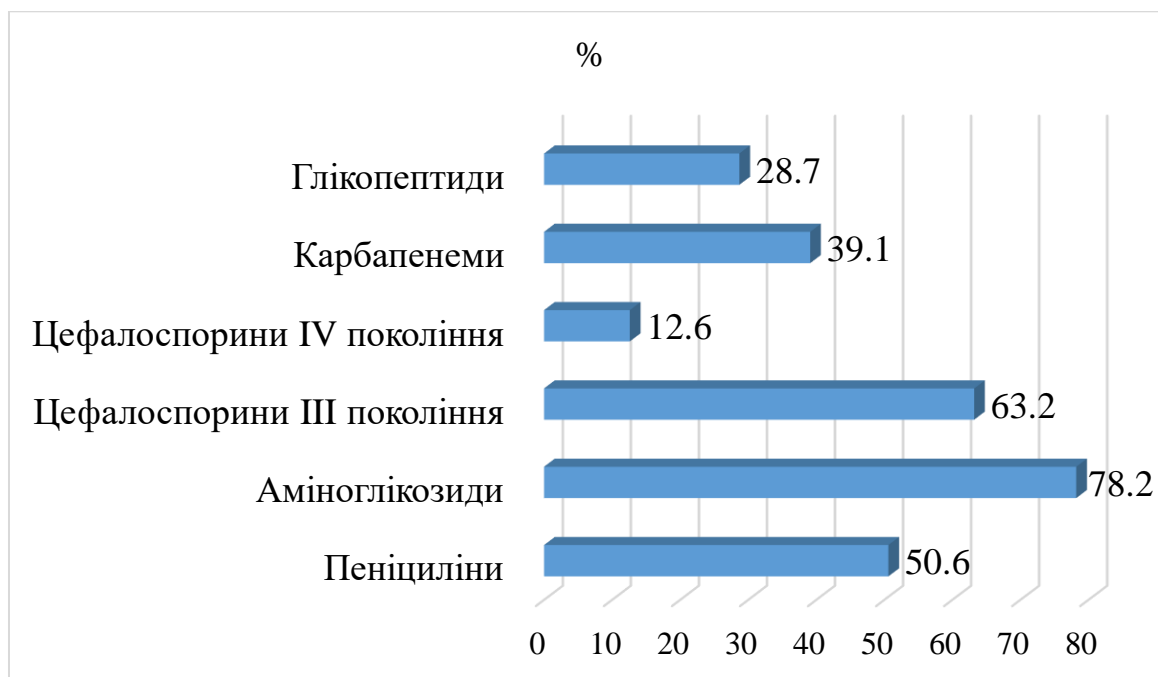


Рис. 3.16. Характеристика АБТ у новонароджених з НС.

Подальший об'єм медикаментозної терапії усім новонародженим основної групи порівняння полягав у призначенні протисудомної терапії (22,9 %), симптоматичному лікуванні геморагічного синдрому (12,6 %), корекції анемічного синдрому (14,9 % новонароджених застосовувалась еритроцитарна

маса, 35,6 % дітей потребували в подальшому призначення залізовмісних препаратів).

Інотропна підтримка у представників I підгрупи здійснювалась добутаміном та/або дофаміном. Так, тривалість інотропної підтримки на етапі пологодопоміжних закладів складала  $3,1 \pm 0,43$  доби з середньотерапевтичною дозою добутаміну  $6,2 \pm 0,5$  мкг/кг/хв, у ВІТН відповідно  $5,25 \pm 0,97$  доби з середньотерапевтичною дозою добутаміну  $6,9 \pm 0,81$  мкг/кг/хв. Дофамін призначався лише на етапі ВІТН у 8 % новонароджених в середньотерапевтичній дозі  $9,3 \pm 1,3$  мкг/кг/хв, тривалістю  $5,1 \pm 1,16$  доби.

Не дивлячись на проведене лікування в основній групі спостереження з діагнозом: Неонатальний сепсис, стадія септикопемії з розвитком поліорганної невідповідності померли 4 новонароджених у віці 10, 13, 15 та 39 днів.

Наводимо власний клінічний випадок перебігу НС, який закінчився летально. Дитина К, від II вагітності, II пологів. Народилась природнім шляхом в терміні гестації 39-40 тижнів в головному передлежанні. Вага при народженні 3700 г, довжина тіла – 55 см. Оцінка за шкалою Апгар на 1хв – 4 балів, на 5хв – ШВЛ. В пологовій залі одразу після народження проведена первинна реанімаційна допомога в повному обсязі, включаючи перевід на ШВЛ (на 2 хв.) та гемодинамічну підтримку. У важкому стані дитину переведено у ПІТ. При огляді через 10 хв у відділенні констатовано вкрай важкий стан дитини, що зумовлювався стійкою неврологічною симптоматикою (пригнічення ЦНС, фотореакція зіниць сумнівна) та гемодинамічною нестабільністю, що потребувала постійної інотропної інфузії добутаміну в дозі 10 мкг/кг/хв. Враховуючи важкість стану через 4 години для подальшого обстеження та лікування дитина транспортована в ОКНП ЧОДКЛ. При поступленні у відділення стан дитини розцінений як вкрай важкий за рахунок дихальних розладів, неврологічної симптоматики, ураження серцево-судинної системи. Виставлений попередній діагноз: Важка асфіксія при народженні розвитком поліорганної невідповідності: ураження дихальної системи (ДН III ст.), ураження серцево-судинної системи (потреба в інотропній підтримці), ураження ЦНС

(набряк головного мозку, судомний синдром). Ризик реалізації внутрішньоутробної інфекції. Враховуючи гемодинамічну нестабільність дитині продовжено безперервну інфузію добутаміну в дозі 10 мкг/кг/хв.

На 2 добу після надходження стан дитини різко погіршився за рахунок наростання проявів серцево-судинної недостатності, а саме появи гіпотензії при інфузії добутаміну в дозі 10 мкг/кг/хв. Одразу проведено об'ємне навантаження 0,9 % NaCl в дозі 10 мл/кг, підвищено дозу добутаміну до 15 мкг/кг/хв. Через 5 хвилин за відсутності ефекту розпочато введення 4 % розчину дофаміну в дозі 10 мкг/кг/хв в безперервній інфузії. Через 5 хвилин відмічалась нормалізація артеріального тиску. В динаміці прояви гемодинамічної нестабільності наростали, дитина потребувала комбінованої інотропної підтримки у вигляді добутаміну в дозі 20 мкг/кг/хв та дофаміну в дозі 20 мкг/кг/хв, планового призначення солукортефу в дозі 3 мг/кг та адреналіну (1 мкг/кг/хв). Не дивлячись на проведене лікування стан дитини залишався вкрай важкий, з негативною динамікою і на 10 добу життя констатована зупинка серцевої діяльності. Розпочато реанімаційні заходи, введення адреналіну в ескалаційних дозах, проте відновити серцеву діяльність не вдалося.

#### **Діагноз клінічний:**

- Основний: Ранній неонатальний сепсис, стадія септикопемії: вроджена двобічна вогнищева пневмонія, ДН III ст., НЕК II ст..
- Ускладнення: Поліорганна недостатність з ураженням: дихальної системи (ДН III ст.), серцево-судинної системи, ДВЗ синдром (стадія гіпокоагуляції).
- Супутній: Важка асфіксія при народженні. Пологова травма: субапоневротичний крововилив потилично-тім'яної ділянки.

#### **Діагноз патологоанатомічний:**

- Основний: Бактеріальний сепсис новонародженого: двобічна дифузно-вогнищева бактеріальна гнійна пневмонія, ендобронхіт, інтерстиційний гепатит, септична селезінка, ерозивно-виразковий ентероколіт (бак. дослідження: K1. Aerogenes, Ac. Baumonii, Candida albicans.)

- Ускладнення: Поліорганна недостатність (за клін. даними). ДВЗ синдром. Вогнищеві ателектази та дистелектази легень. набряк легень. набряк речовини головного мозку, дистрофічні зміни паренхіматозних органів.
- Супутній: Крововилив під апоневроз тім'яних та потиличної ділянок голови. Важка асфіксія при народженні.

Згідно протоколу патологоанатомічного дослідження проведено мікроскопічне дослідження плаценти та виявлені поєднані запальні зміни: фунікуліт, паріетальний та базальний децидуїт, плацентарний хоріоамніоніт, виражені зміни кровообігу та дистрофічні зміни плаценти.

Важливими для нас представлялись дані гістологічного вивчення стану міокарду. Так, при мікроскопічному дослідженні секційного матеріалу, забарвленого гематоксилін-еозином, патоморфологічні зміни міокарду відзначались повнокрів'ям, ознаками стазу, сладжу, агрегацією еритроцитів, еритроцитарними та гіаліновими мікротромбами в мікроциркуляторному руслі, а також дрібновогнищевими крововиливами. В інтерстиції відмічались ознаки мукоїдного набряку (рисунок 3.17.), фрагментація м'язевих волокон та гідропічна дистрофія кардіоміоцитів (рисунок 3.18.).

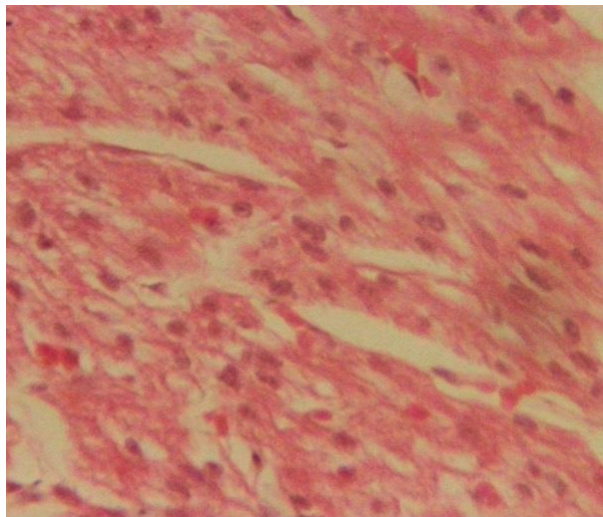


Рис. 3.17. – гідропічна дистрофія кардіоміоцитів, мукоїдний набряк в інтерстиції. Гематоксилін і еозин. Мікрофотографія

Об.20<sup>x</sup>; Ок.10<sup>x</sup>.

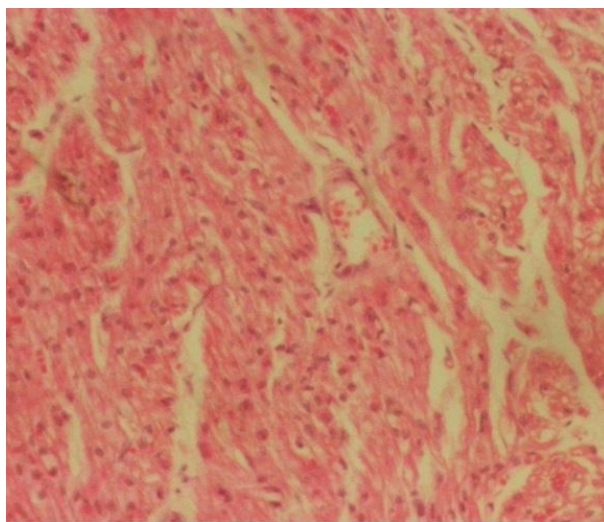


Рис. 3.18. – фрагментація м'язевих волокон, гідропічна дистрофія кардіоміоцитів. Гематоксилін і еозин. Мікрофотографія. Об.8<sup>x</sup>; Ок.10<sup>x</sup>.

**Резюме.** Таким чином, перебіг генералізованого інфекційно-запального процесу у новонароджених характеризується більш виразною тяжкістю за рахунок проявів сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції. Наявність кардіоваскулярних порушень на тлі перебігу НС статистично достовірно погіршувало тяжкість перебігу інфекційного процесу, що відображувалось загальною сумою балів за шкалою nSOFA  $\geq 3$  бали, оскільки клініко-епідеміологічного ризик даної події становив: ВШ = 10,57 (95 % ДІ: 4,61-24,22), ВР = 2,36 (95 % ДІ: 1,16-4,77), АР = 49 % та загальною сумою балів за шкалою NEOMOD  $\geq 3$  бали, оскільки клініко-епідеміологічного ризик даної події становив: ВШ = 5,70 (95 % ДІ: 3,11-10,67), ВР = 2,28 (95 % ДІ: 1,55-3,34), АР – 41 %. Отримане гістологічне підтвердження наявності сепсис-асоційованої міокардіальної дистрофії у новонароджених з летальним наслідком НС додатково підтверджувало важливість і актуальність теми даного дослідження.



**РОЗДІЛ 4**

**СЕПТИЧНА МІОКАРДІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ – КЛЮЧОВА  
ЛАНКА МУЛЬТИОРГАННОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМУ  
СЕПСИСІ**

**(на основі кластерного аналізу)**

Основою для наступного етапу роботи були результати, отримані на підставі клінічного та гістологічного досліджень (див. розділ 3), які свідчили про високий ризик розвитку міокардіальної дисфункції у немовлят із проявами НС. Тому, для досягнення мети та вирішення поставлених задач на завершальному етапі дослідження проведено кластерний аналіз за методом К-середніх результатів комплексного обстеження 87 новонароджених дітей із НС. Кластерний аналіз дозволив розподілити хворих на дві кластерні групи залежно від виразності проявів септичної міокардіальної дисфункції [182].

Першу кластерну групу (I) утворили 54 (62,1 %) дитини, які характеризувалися мінімальними ознаками міокардіальної дисфункції за клінічно-лабораторними даними (евклідова відстань 84,79), II (другу) кластерну групу порівняння сформували 33 (37,9 %) новонароджених дітей, які характеризувалися виразною міокардіальною дисфункцією за клінічно-лабораторними даними (евклідова відстань 9,21). Загальна характеристика груп представлена у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1.

Загальна характеристика груп (M ± m)

| <b>Показник</b>       | <b>I кластерна група (n=54)</b> | <b>II кластерна група (n=33)</b> | <b>p</b> |
|-----------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------|
| <b>1</b>              | <b>2</b>                        | <b>3</b>                         | <b>4</b> |
| Термін гестації, тиж. | 35,31 ± 0,51                    | 35,27 ± 0,62                     | p > 0,05 |
| Стать (%):            |                                 |                                  |          |
| Хлопчики              | 64,8                            | 54,6                             | p > 0,05 |
| Дівчата               | 35,2                            | 45,5                             |          |

| 1                               | 2                  | 3                  | 4        |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|----------|
| Вага при народженні, г          | 2569,6 ±<br>129,18 | 2547,4 ±<br>170,35 | p > 0,05 |
| Довжина тіла при народженні, см | 47,2 ± 0,94        | 47,5 ± 1,13        | p > 0,05 |
| Кесарський розтин, %            | 48,1               | 33,3               | p > 0,05 |

Примітка: p – критерій Стьюдента

Таким чином за основними клінічними показниками кластерні групи між собою не відрізнялись. Не встановлено також розбіжностей за гестаційним віком хворих. Так, за терміном гестації пацієнти розподілялися наступним чином: у I кластерній групі спостереження новонароджених з терміном гестації  $\geq 37$  тижнів – 50,0 %, 32-36 тижнів – 33,3 % і  $< 32$  тижнів – 16,7 %; відповідно у II групі частка доношених новонароджених становила – 45,5 %, з терміном гестації 32-36 тижнів – 33,3 % і  $< 32$  тижнів – 21,2 % новонароджених (p > 0,05), тобто вірогідних відмінностей за терміном гестації не відмічалось.

Водночас, у представників I кластерної групи РНС був верифікований у 33,3 % спостережень, у II кластерній групі відповідно в 21,2 % (p > 0,05). Середній вік новонароджених I кластерної групи на момент переводу з пологодопоміжних закладів до обласної клінічної лікарні становив  $5,1 \pm 0,56$  доби, у II кластерній групі новонароджені поступали на  $3,9 \pm 0,53$  добу (p > 0,05).

Середній вік матерів I кластерної групи становив  $29,9 \pm 0,89$  років, відповідно у II кластерній групі –  $28,9 \pm 1,1$  років (p > 0,05). Так, 64,8 % жінок I кластерної групи спостереження проживали в сільській місцевості, відносно до 78,8 % матерів II кластерної групи (p > 0,05). Серед обстежених жінок частота першовагітних у I кластерній групі склала 35,2 %, у представників II кластерної групи – 27,3 % (p > 0,05).

Аналіз даних щодо стану здоров'я жінок встановив, що у 72,2 % матерів I кластерної групи та у 45,5 % жінок II кластерної групи була виявлена соматична патологія (p < 0,05), особливості якої представлені в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2.

Частота та характер соматичної патології у матерів новонароджених кластерних груп (%)

| Показник   | I кластерна група (n=54) | II кластерна група (n=33) | p        |
|--|--------------------------|---------------------------|----------|
| Анемія   | 29,6                     | 9,1                       | p < 0,05 |
| Захворювання ендокринної системи (щитоподібної залози) | 7,4                      | 12,1                      | p > 0,05 |
| Хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту        | 5,6                      | 3,0                       | p > 0,05 |
| Захворювання серцево-судинної системи                  | 33,3                     | 15,2                      | p < 0,05 |

Примітка: p – критерій Стьюдента

Також, аналіз анамнестичних даних виявив, що у матерів відмічались антенатальні та інтранатальні чинники ризику інфікування, які представлені на рисунку 4.1.

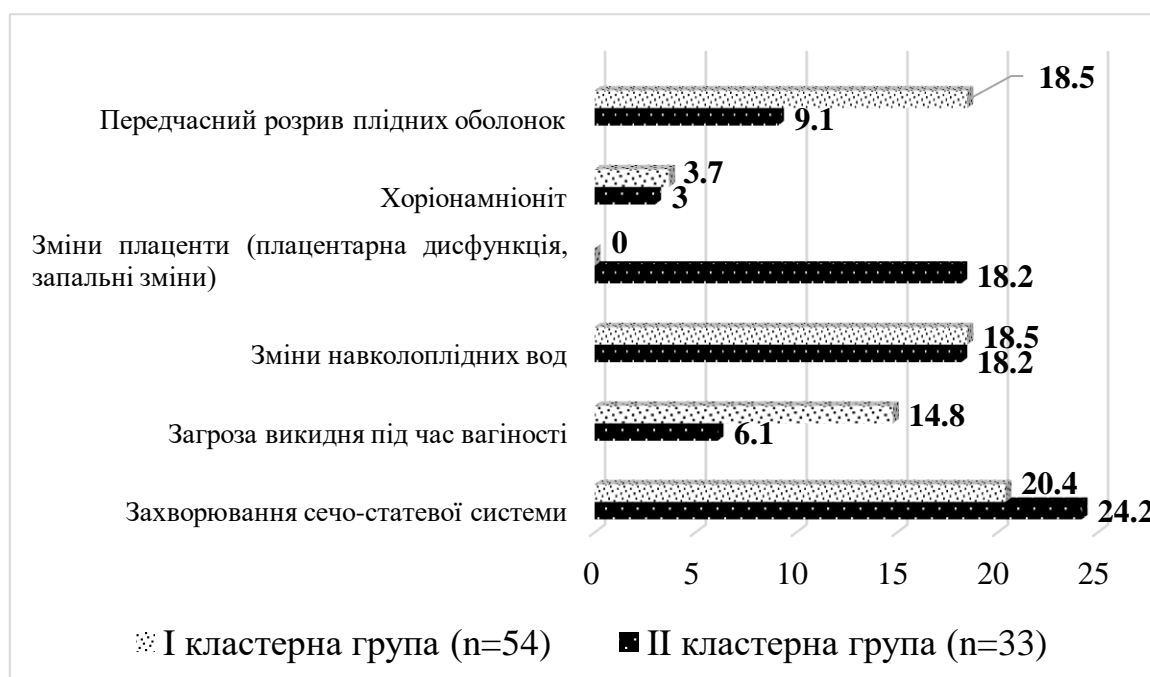


Рис. 4.1. Антенатальні та інтранатальні чинники ризику інфікування у новонароджених кластерних груп порівняння.

Таким чином встановлено, що виключно у матерів дітей, які увійшли до складу II кластеру, відмічались прояви плацентарної недостатності та запальних змін плаценти, а також у 1,2 рази частіше в анамнезі вагітність ускладнювалась запальними захворюваннями сечо-статевої системи. У I кластерній групі у 2 рази частіше констатовано передчасний розрив плідних оболонок та у 2,4 рази частіше вагітність супроводжувалась загрозою викидня.

Ретроспективний аналіз оцінки загального стану одразу після народження виявив, що у новонароджених I кластерної групи він оцінювався як важкий у 59,2 %, відповідно в II кластерній групі у 69,6 % ( $p > 0,05$ ). Важкість стану у представників II кластерної групи підтверджувалась і бальною оцінкою за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилині одразу після народження. Бальний розподіл в кластерних групах порівняння наведено в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3.

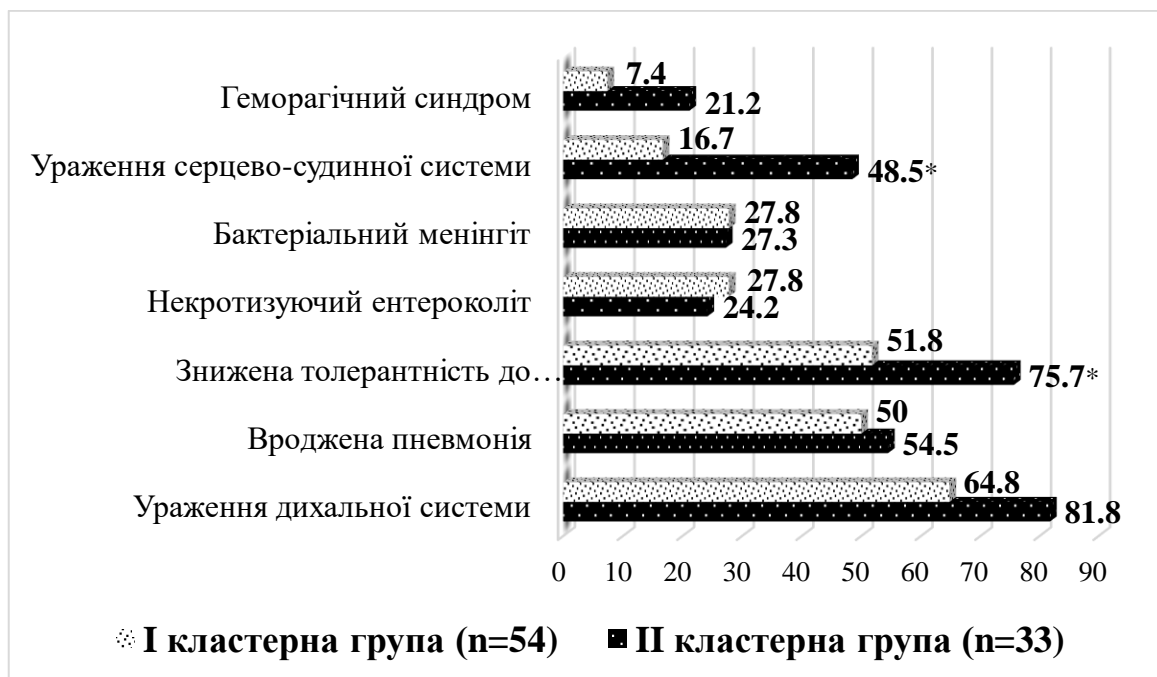
Результати оцінки за шкалою Апгар у новонароджених кластерних груп порівняння

| Показник              |                       | I кластерна група (n=54) | II кластерна група (n=33) | p        |
|-----------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------|----------|
| Оцінка на 1-й хвилині | Середня оцінка, балів | 6,3 ± 0,18               | 5,5 ± 0,35                | p < 0,05 |
|                       | < 4 балів, %          | 1,9                      | 12,1                      | p > 0,05 |
|                       | 4-6 балів, %          | 37                       | 48,5                      | p > 0,05 |
|                       | 7-10 балів, %         | 61,1                     | 39,4                      | p < 0,05 |
| Оцінка на 5-й хвилині | Середня оцінка, балів | 6,9 ± 0,26               | 5,9 ± 0,49                | p > 0,05 |
|                       | < 4 балів, %          | 5,6                      | 18,2                      | p > 0,05 |
|                       | 4-6 балів, %          | 14,8                     | 21,2                      | p > 0,05 |
|                       | 7-10 балів, %         | 79,6                     | 60,6                      | p > 0,05 |

Примітка: p – критерій Стьюдента

Проведена оцінка стану новонароджених груп порівняння одразу при поступленні в Обласну дитячу клінічну лікарню виявила, що у 16,7 % новонароджених I кластерної групи відмічався загальний стан середньої важкості, у 83,3 % — важкий. У II кластерній групі середньо-важкий стан констатовано у 6,1 % дітей ( $p > 0,05$ ), відповідно 93,9 % новонароджених проявляли ознаки важкого загального стану в момент госпіталізації ( $p > 0,05$ ).

Хоча більшість клінічних ознак септичного процесу не можна вважати специфічними, все ж проведений кластерний аналіз дозволив виявити певні особливості маніфестації клінічних проявів, які наведені на рисунку 4.2.

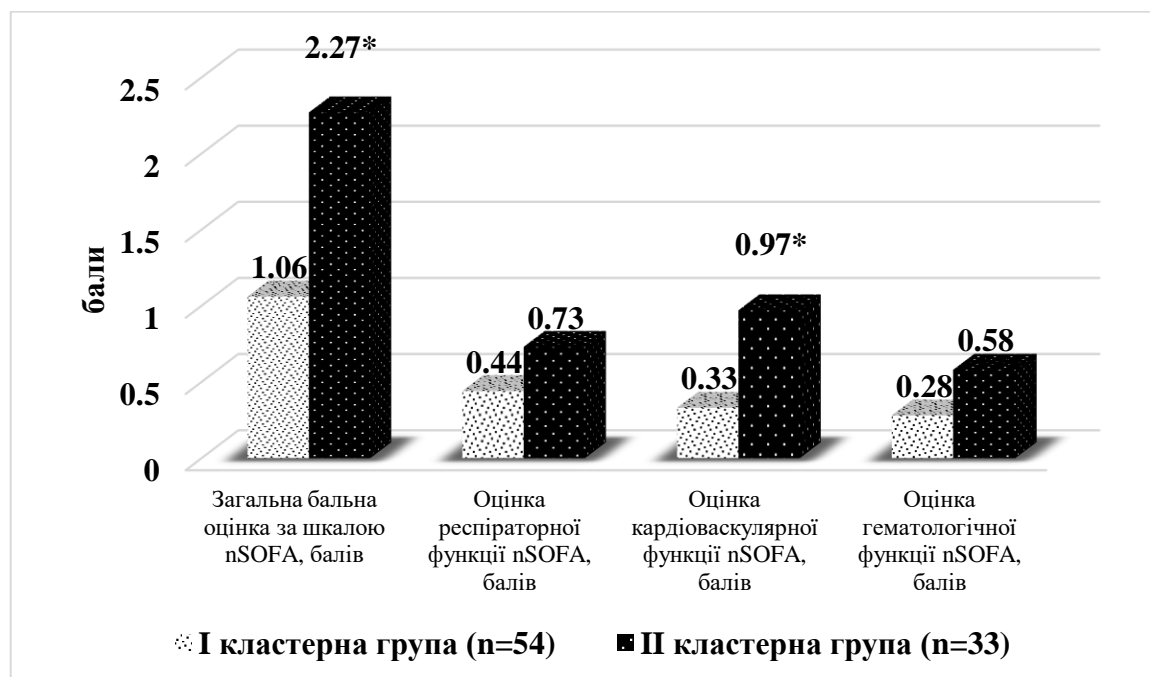


Примітка: \* –  $p < 0,05$

Рис. 4.2. Частота маніфестації клінічних проявів та локусів інфекції у новонароджених кластерних груп

Враховуючи, що одразу при поступленні у 46,3 % новонароджених I кластерної групи та у 72,7 % представників II кластерної групи ( $p < 0,05$ ) відмічались прояви МОД, цікавою представлялася оцінка стану її виразності та посистемний розподіл важкості з використанням інтегральних констеляційних

бальних шкал nSOFA та NEOMOD, яка наведена на рисунку 4.3. – 4.5.

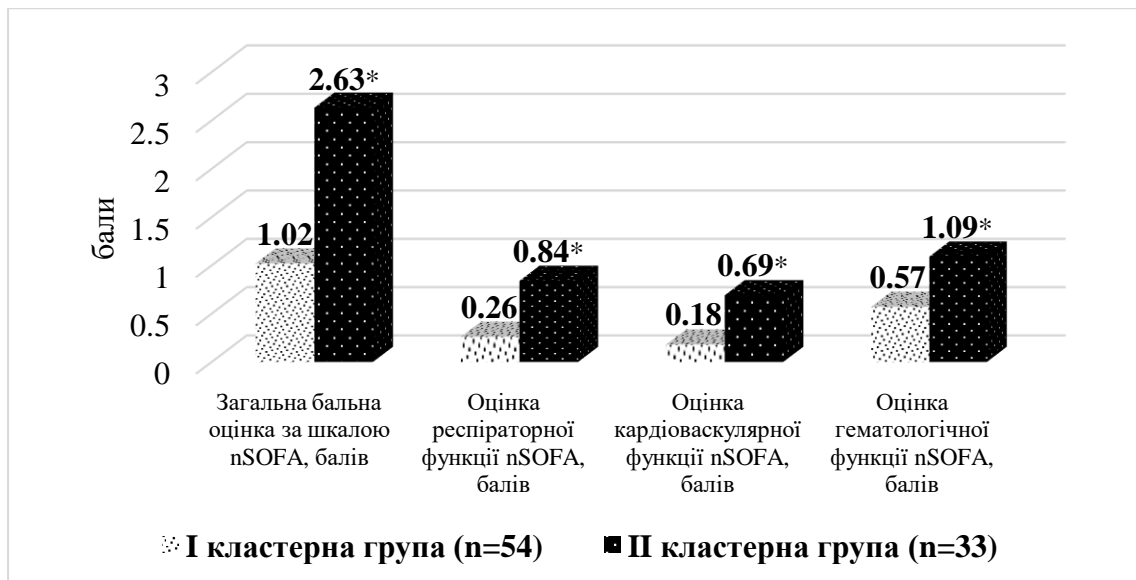


Примітка: \* –  $p < 0,05$

Рис. 4.3. Результати оцінки МОД за шкалою nSOFA у новонароджених кластерних груп

Як видно з наведених даних, хворі II кластерної групи вирізнялися від новонароджених I кластерної групи достовірно важчим станом, і найбільш глибокі інфекційно-запальні ураження у них представлялися достовірно частішим ураженням серцево-судинної системи. Так, оцінку в 2 бали в I кластерній групі констатовано у 16,7 % новонароджених, відповідно в II кластерній групі оцінку в 2 бали отримали 39,4 % ( $p < 0,05$ ) немовлят, в 3 бали – 6,1 %, що підтверджувало більш глибоке ураження кардіоваскулярної системи у новонароджених саме цієї кластерної групи.

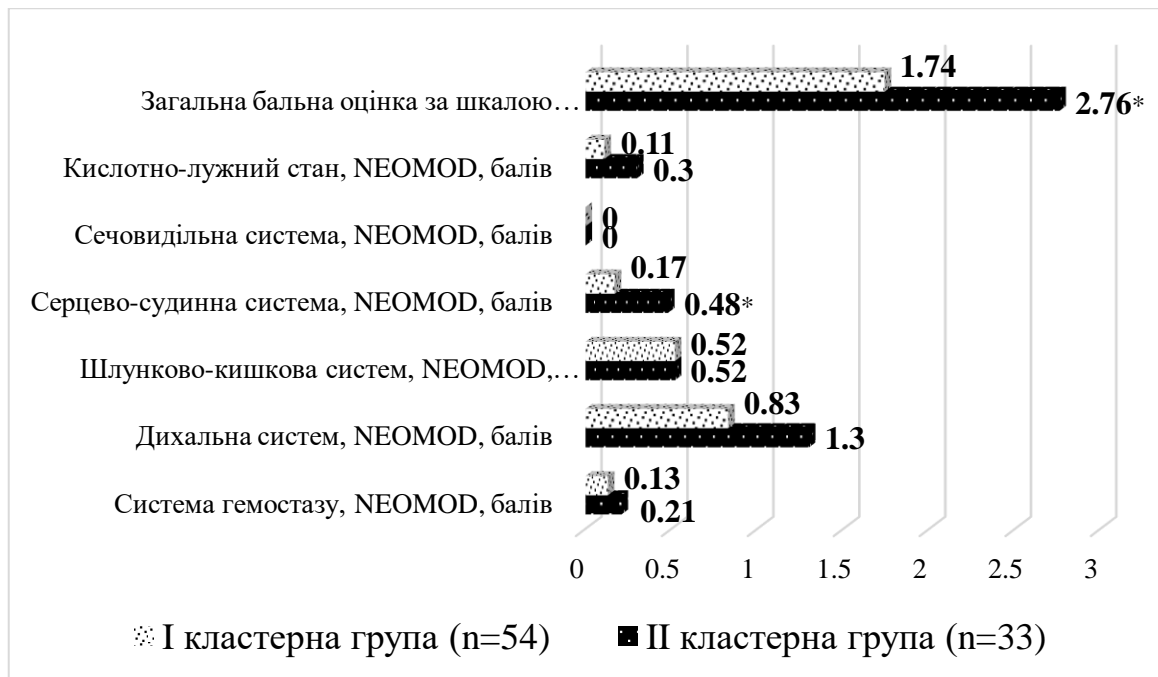
На 3 добу стаціонарного лікування за допомогою шкали nSOFA оцінено маркери МОД, які в динаміці свідчили про ефективність призначеного лікування у дітей кластерних груп (рис.4.4.)



Примітка: \* –  $p < 0,05$

Рис. 4.4. Результати оцінки МОД за шкалою nSOFA у новонароджених кластерних груп через 72 години після поступлення в ОДКЛ

Як видно з представлених даних виразність МОД у новонароджених II кластеру мало статистично достовірне переважання за усіма компонентами шкали nSOFA, що свідчило про рефрактерність цих хворих до призначеної терапії, що підтверджувало показники клініко-епідеміологічного ризику збереження загальної бальної оцінки 3 і більше балів. Зниження абсолютного ризику зменшення бальної оцінки nSOFA нижче 3 балів у хворих II кластеру становило 17,54 %, зниження відносного ризику – 90,45 % (95 % ДІ: 82,91-95,43) при мінімальній необхідності хворих 1,1. При цьому кількість пацієнтів із зазначеною сумою балів оцінки МОД за шкалою nSOFA у I кластерній групі незначно зменшилась, а в II кластері зросла – з 39,4 до 45,5 %.



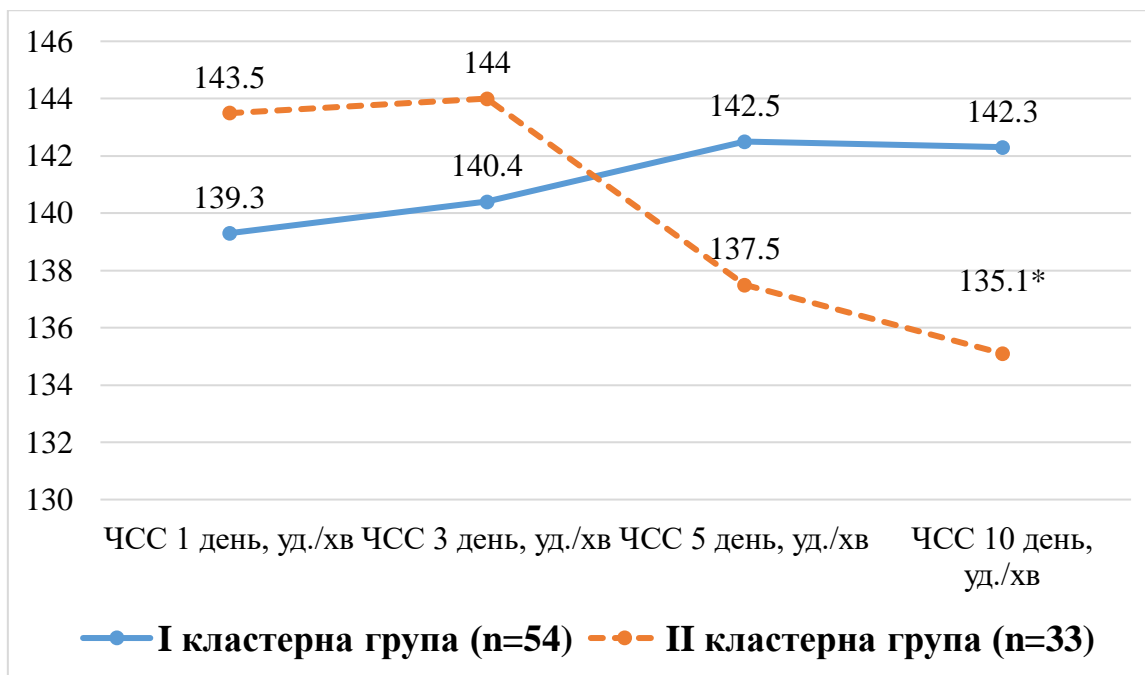
Примітка: \* –  $p < 0,05$

Рис. 4.5. Результати оцінки МОД за шкалою NEOMOD у новонароджених кластерних груп

Використання орієнтовно-ймовірнісної діагностичної бальної шкали NEOMOD також продемонструвало достовірно тяжчий перебігу НС у новонароджених II кластерної групи за рахунок ураження дихальної системи та достовірно частіших проявів кардіоваскулярних порушень. Проте, слід відзначити, що 16,7 % новонароджених I кластерної групи та 45,4 % дітей II кластерної групи ( $p < 0,05$ ) на етапі пологодопоміжного закладу отримували в процесі лікування інотропні препарати, що значною мірою стабілізувало та покращувало загальну бальну оцінку виразності проявів МОД, зокрема й проявів ураження серцево-судинної системи.

Цікавою представлялась оцінка частоти серцевих скорочень та середнього артеріального тиску у новонароджених кластерних груп порівняння, як показників гемодинамічної стабільності. Отримані дані представлені на рисунку 4.6.





Примітка: \* –  $p < 0,05$

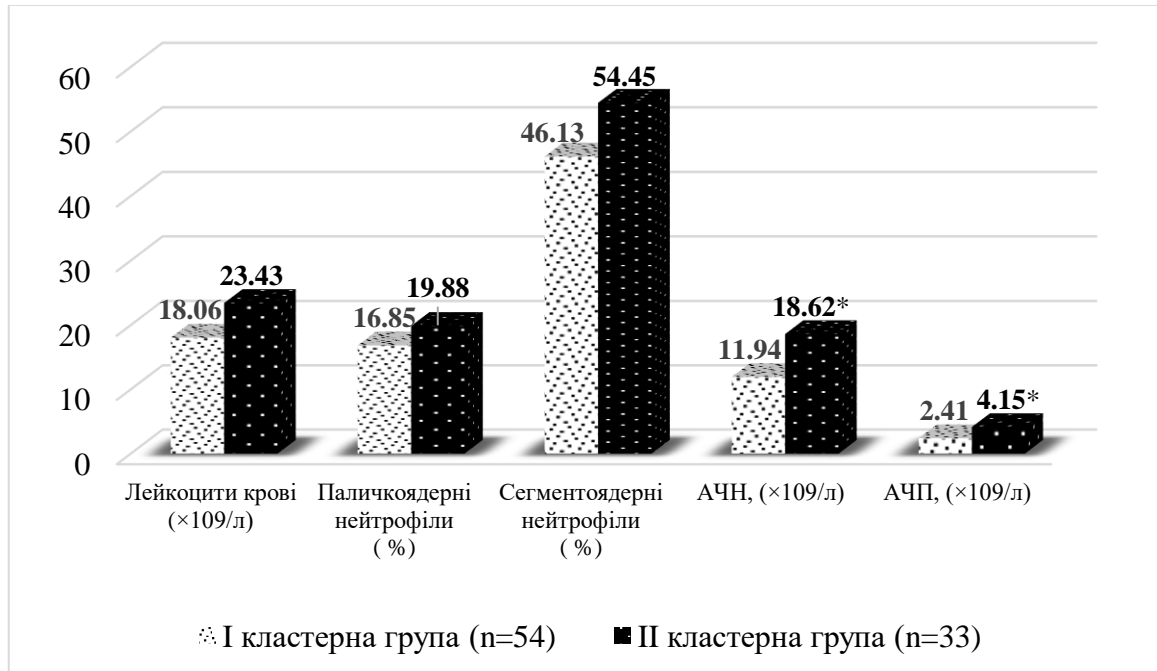
ЧСС – частота серцевих скорочень;

Рис. 4.6. Частота серцевих скорочень у новонароджених кластерних груп в динаміці

Попри відсутність достовірних відмінностей за ЧСС в більшості випадків, все ж у представників II кластерної групи в перші дні госпіталізації відмічалась схильність до збільшення ЧСС. Так, у перший день госпіталізації ЧСС  $> 142$  уд./хв констатовано у 45,5 % новонароджених, в I кластерній групі – у 18,5 % ( $p < 0,05$ ). На 3-й день цей показник відповідно становив 33,3 % та 16,7 % ( $p > 0,05$ ). Починаючи з 3-ого дня показники нормалізації ЧСС у хворих II кластеру поступово виснажувалися і до 10 дня стаціонарного лікування відмічена статистично-вірогідна схильність до брадикардії порівняно до новонароджених, віднесених до I кластеру. Стосовно показника середнього артеріального тиску, то нами не встановлено відмінностей між кластерними групами ні при поступленні, ні в динаміці, що, ймовірно, можна було пов'язати з медикаментозною гемодинамічною компенсацією препаратами позитивної інотропної дії.

Аналіз та динаміка показників лейкограми та інтегральних

гематологічних індексів активності запального синдрому підтверджували більш виразну запальну відповідь організму у новонароджених II кластерної групи. Отримані дані відображені на рисунках 4.7. та 4.8.

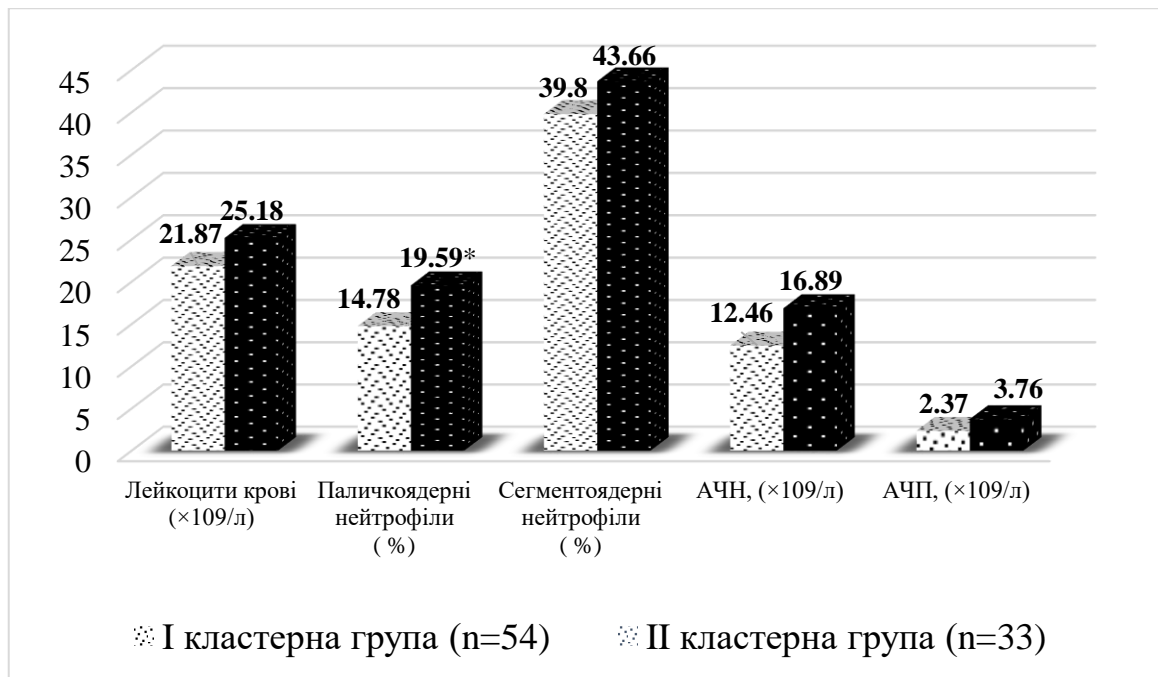


Примітка: \* –  $p < 0,05$

АЧН – абсолютне число нейтрофілів;

Рис. 4.7. Результати лейкограми у новонароджених кластерних груп порівняння при поступленні

Так, вміст лейкоцитів у периферійній крові більше 20,0 Г/л при поступленні відмічався у 33,3 % новонароджених I кластерної групи та у 54,5 % спостережень в II кластерній групі ( $p > 0,05$ ). Абсолютне число нейтрофілів більше  $8 \times 10^9$ /л при поступленні констатовано у 62,9 % дітей I кластерної групи та у 78,8 % новонароджених II кластерної групи ( $p > 0,05$ ).



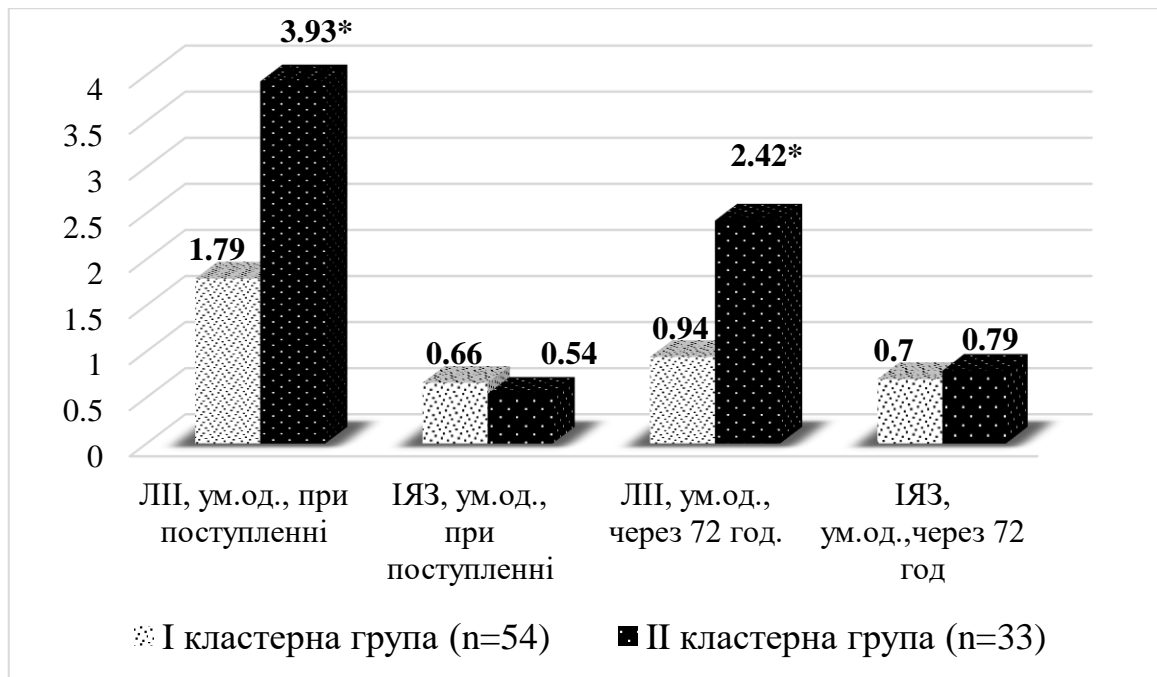
Примітка: \* –  $p < 0,05$

АЧН – абсолютне число нейтрофілів;

Рис. 4.8. Результати лейкограми у новонароджених кластерних груп порівняння через 72 години після поступлення

В динаміці через 72 години рівень більше 20,0 Г/л констатовано у 42,6 % та 51,5 % ( $p > 0,05$ ) новонароджених груп порівняння. Повторно через 72 години рівень абсолютного числа нейтрофілів більше  $8 \times 10^9$ /л становив 57,5 % та 78,8 % відповідно ( $p < 0,05$ ).

Динаміка інтегральних гематологічних індексів активності запального синдрому представлена на рисунку 4.9.



Примітка: \* –  $p < 0,05$

ЛШ – лейкоцитарний індекс інтоксикації;

ІЯЗ – індекс ядерного зсуву.

Рис. 4.9. Динаміка гематологічних індексів активності запального синдрому у новонароджених кластерних груп порівняння

Хоч нами не встановлено статистично вірогідних розбіжностей за ІЯЗ, проте чітко встановлено достовірне перевищення середнього рівня лейкоцитарного індексу інтоксикації у новонароджених II кластерної групи. Так, при поступленні рівень ЛШ  $> 1,5$  ум.од. відмічався у 35,2 % дітей I кластерної групи та у 63,6 % новонароджених в II кластерній групі ( $p < 0,05$ ). В динаміці через 72 години рівень даного показника становив відповідно 20,4 % та 42,4 % ( $p < 0,05$ ), що підтверджувало важчий перебіг запального процесу у новонароджених II кластерної групи.

Кількість тромбоцитів у периферичній крові в обстежених дітей при поступленні у середньому становила  $259,0 \pm 16,02$  Г/л в I кластерній групі та  $249,2 \pm 34,27$  Г/л у II кластерній групі ( $p > 0,05$ ). Повторно рівень становив  $260,2 \pm 22,62$  Г/л та  $202,88 \pm 31,2$  Г/л ( $p > 0,05$ ). При цьому тромбоцитопенія менше 100,0 Г/л при поступленні відмічалась у 11,1 % дітей I кластерної групи та у 21,1 % новонароджених II кластерної групи ( $p > 0,05$ ). В динаміці через 72 години

відповідно 22,2 % та 39,4 % ( $p > 0,05$ ), що підтверджувало цінність даного показника як пізнього маркера інфекційно-запального процесі, особливо в групі з важчим перебігом НС. Незважаючи на те, що частота тромбоцитопенії в обох кластерах збільшилась вдвічі, все ж середньо-групова оцінка гематологічної дисфункції на 3 добу стаціонарного лікування за шкалою nSOFA в II кластерній групі була вірогідно гіршою.

Окремо слід зазначити, що й рівень прокальцитоніну у новонароджених II кластерної групи був вищий і становив  $3,16 \pm 0,60$  нг/мл (у представників I кластерної групи –  $2,11 \pm 0,37$  нг/мл) ( $p > 0,05$ ).

Встановлено, що й вміст продуктів окислювальної модифікації білків у периферійній крові за їх реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином відрізнявся залежно від виразності міокардіальної дисфункції (табл.4.4).

Таблиця 4.4.

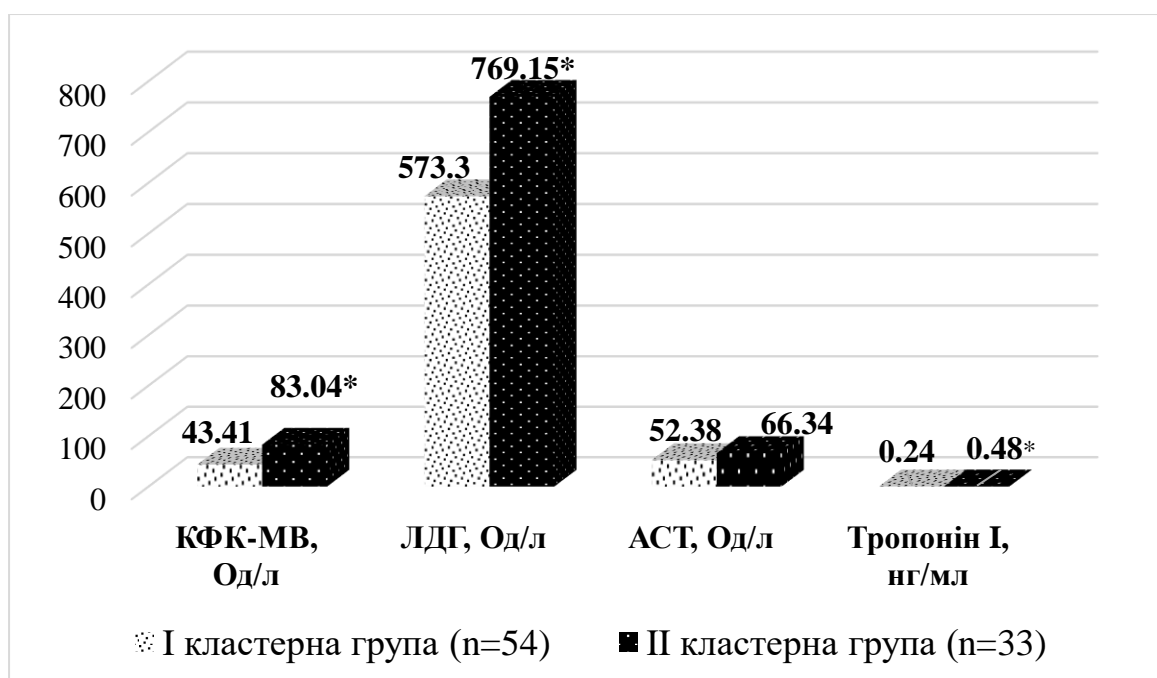
Вміст продуктів окислювальної модифікації білків у периферійній крові у новонароджених кластерних груп порівняння

| Клінічна група               | АКДНФГ основного характеру, Е 430 ммоль/г білка | АКДНФГ нейтрального характеру, Е 370 ммоль/г білка |
|------------------------------|---|--|
| I кластерна група<br>(n=54)  | $68,85 \pm 4,67$                                | $2,05 \pm 0,08$                                    |
| II кластерна група<br>(n=33) | $76,60 \pm 4,29$                                | $2,18 \pm 0,10$                                    |
| p                            | $p > 0,05$                                      | $p > 0,05$   |

Примітка: p – критерій Стьюдента

Аналіз вмісту продуктів окислювальної модифікації білків виявив, що у новонароджених з виразними проявами сепсис-індукованої міокардіальною дисфункцією відмічається тенденція до підвищення рівня ОМБ плазми крові, що призводить до модифікації первинної структури білка, до агрегації та його фрагментації, що спричиняє вагомі порушення білкового обміну в організмі.

Враховуючи важкість перебігу НС у новонароджених II кластерної групи та їхню вищу загальну бальну оцінку МОД згідно інтегральних констеляційних шкал nSOFA та NEOMOD, зокрема за рахунок достовірного переважання проявів ураження серцево-судинної системи, цікавим представлявся аналіз рівня в сироватці крові біохімічних кардіоспецифічних ферментів, як маркерів ураження міокарду інфекційно-запальним процесом. На рисунку 4.10. представлені дані про середньо-групові рівні активності кардіоспецифічних маркерів у новонароджених кластерних груп порівняння.



Примітка: \* –  $p < 0,05$

КФК-МВ – креатинфосфокіназа, фракція МВ;

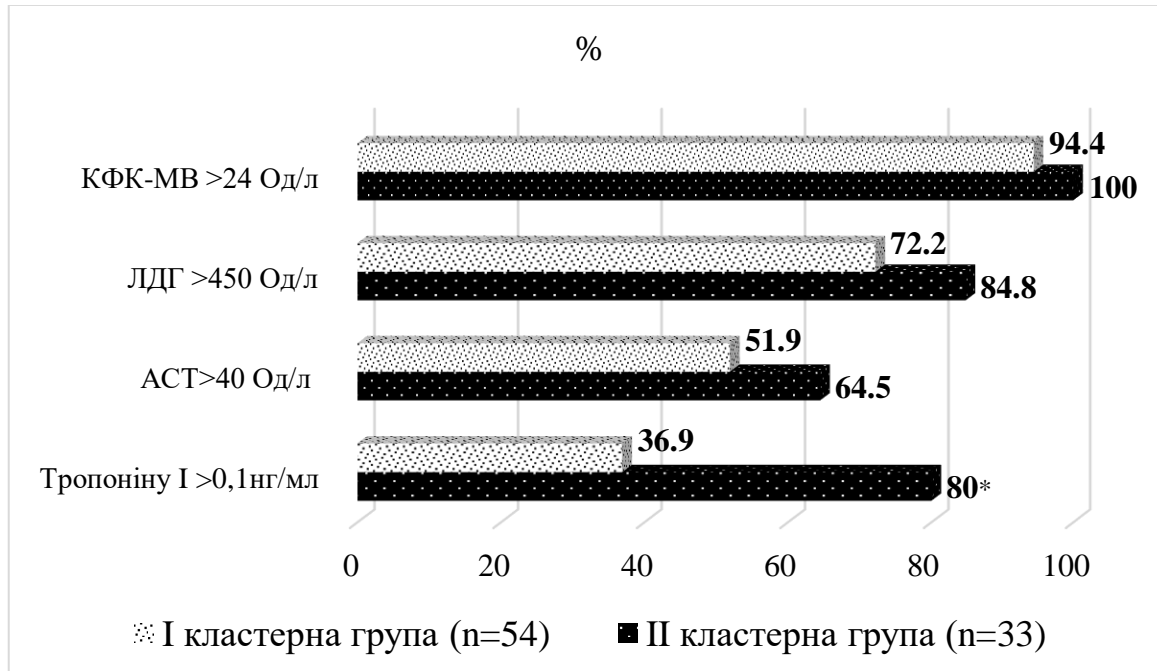
ЛДГ – лактатдегідрогеназа;

АСТ – аспартатамінотрансфераза.

Рис. 4.10. Активність біохімічних маркерів ураження кардіоваскулярної системи у новонароджених кластерних груп порівняння

Таким чином, на рисунку 4.10. продемонстровано статистично вірогідне підвищення сироваткової концентрації окремих кардіоспецифічних маркерів, таких як тропонін І, а також активності КФК-МВ та ЛДГ.

З урахуванням виявлених розбіжностей нами проаналізовано характер розподілу вивчених кардіоспецифічних маркерів відносно нормативних значень в обох кластерних групах (рисунок 4.11).



Примітка: \* –  $p < 0,05$

КФК-МВ – креатинфосфокіназа, фракція МВ;

ЛДГ – лактатдегідрогеназа;

АСТ – аспартатамінотрансфераза.

Рис. 4.11. Розподіл показників активності кардіоспецифічних маркерів у новонароджених кластерних груп порівняння згідно нормативних значень

Таким чином, наведений вище розподіл підтверджує важкий перебіг СІМД у новонароджених II кластерної групи з викидом відповідних кардіоспецифічних маркерів внаслідок прямої пошкоджуючої дії запального процесу на міокард. За усіма вивченими показниками визначалась тенденція до підвищення активності кардіоспецифічних ферментів, проте лише для рівня тропоніну I ця відмінність була статистично значущою. На наш погляд це свідчило про те, що і в I кластерній групі траплялись кардіоваскулярні зміни у

вигляді СІМД, яка перебігала не так тяжко, як у хворих ІІ кластеру. Окрім того це підтверджувало доцільність кластеризації оскільки ураження серцевого м'язу траплялось в обох кластерних групах.

Аналіз результатів основних показників ехокардіографії у дітей клінічних груп порівняння представлено в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5.

Результати ехокардіографічного обстеження новонароджених кластерних груп порівняння ( $M \pm m$ )

| Показник | I кластерна група (n=54) | II кластерна група (n=33) | p        |
|----------|--------------------------|---------------------------|----------|
| ФВ (%)   | 74,8 ± 0,80              | 74,2 ± 1,27               | p > 0,05 |
| ФУ (%)   | 38,9 ± 0,57              | 37,4 ± 0,74               | p > 0,05 |
| КДР (мм) | 15,9 ± 0,28              | 16,1 ± 0,41               | p > 0,05 |
| КДО (мл) | 7,3 ± 0,31               | 7,5 ± 0,47                | p > 0,05 |

Примітка: ФВ – фракція викиду; ФУ – фракція укорочення; КДР – кінцевий діастолічний розмір; КДО – кінцевий діастолічний об'єм; Pt – критерій Ст'юдента.

Нами не встановлено достовірних відмінностей за основними показниками ехокардіографії, проте у новонароджених ІІ кластерної групи все ж незначно вищим був відсоток випадків констатації рівня ФВ > 75 % (48,5 % проти 46,3 % у дітей І кластерної групи) (p > 0,05).

Статистично вірогідних розбіжностей ми не встановили й за основними зубцями на електрокардіограмі. Отримані дані представлені в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6.

Основні електрокардіографічні показники у новонароджених кластерних груп порівняння ( $M \pm m$ )

| Показник | I кластерна група (n=54) | II кластерна група (n=33) | p |
|----------|--------------------------|---------------------------|---|
| 1        | 2                        | 3                         | 4 |



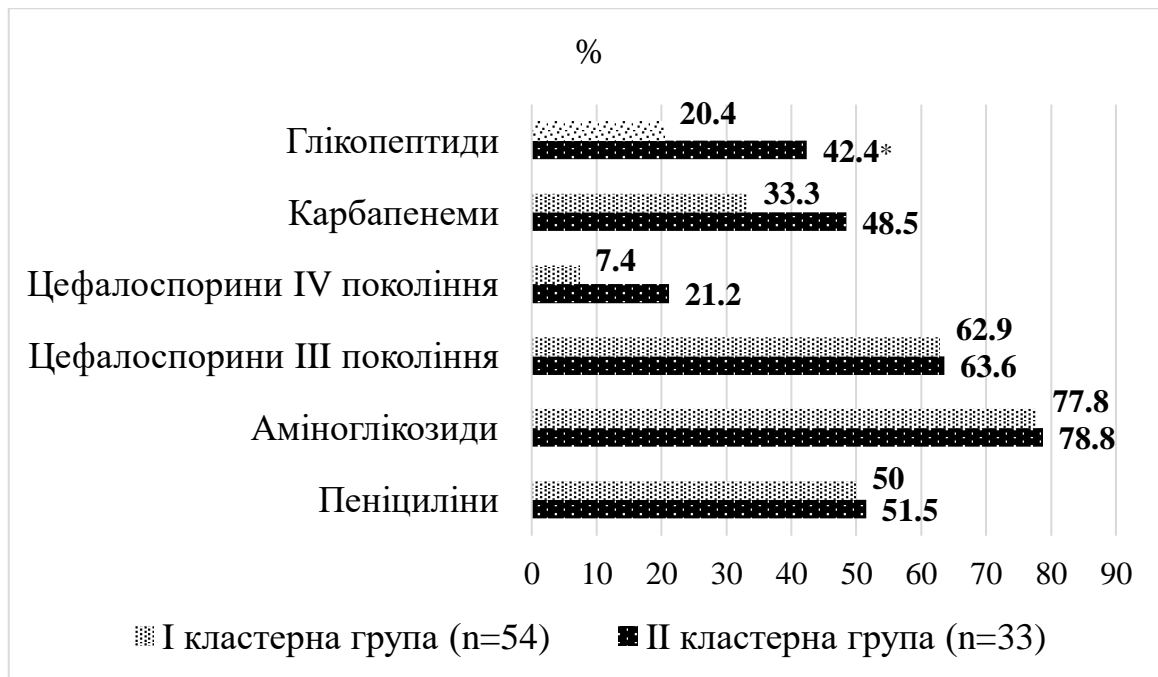
Продовж. табл. 4.6.

| 1                                     | 2                | 3                | 4          |
|---------------------------------------|------------------|------------------|------------|
| Амплітуда зубця Р у II відведенні, мм | $1,8 \pm 0,1$    | $1,8 \pm 0,01$   | $p > 0,05$ |
| Тривалість інтервалу PQ, сек          | $0,10 \pm 0,002$ | $0,09 \pm 0,005$ | $p > 0,05$ |
| Амплітуда зубця RV1, мм               | $12,3 \pm 0,77$  | $13,0 \pm 1,03$  | $p > 0,05$ |
| Амплітуда зубця SV1, мм               | $7,5 \pm 0,64$   | $8,1 \pm 0,98$   | $p > 0,05$ |
| Амплітуда зубця RV6, мм               | $12,8 \pm 0,76$  | $11,6 \pm 1,04$  | $p > 0,05$ |
| Амплітуда зубця SV6, мм               | $8,1 \pm 0,53$   | $8,6 \pm 0,57$   | $p > 0,05$ |

Примітка: Pt – критерій Ст'юдента.

Аналізуючи стан зубця S у 1-му грудному відведенні (V1) та зубця R у 6-му відведенні (V6), як маркерів ймовірного розвитку недостатності лівого шлуночка на тлі генералізованого запального процесу, встановили, що схильність до збільшення амплітуди зубця S у V1 вище референтних значень відмічалось у 18,5 %, зубця R у V6 – у 22,2 % новонароджених I кластерної групи, відповідно у 60,6 % ( $p < 0,05$ ) та 51,5 % дітей II кластерної групи ( $p < 0,05$ ).

Оцінка проведеної антибактеріальної терапії, яка проводилась під час перебування в ОДКЛ наведена на рисунку 4.12.

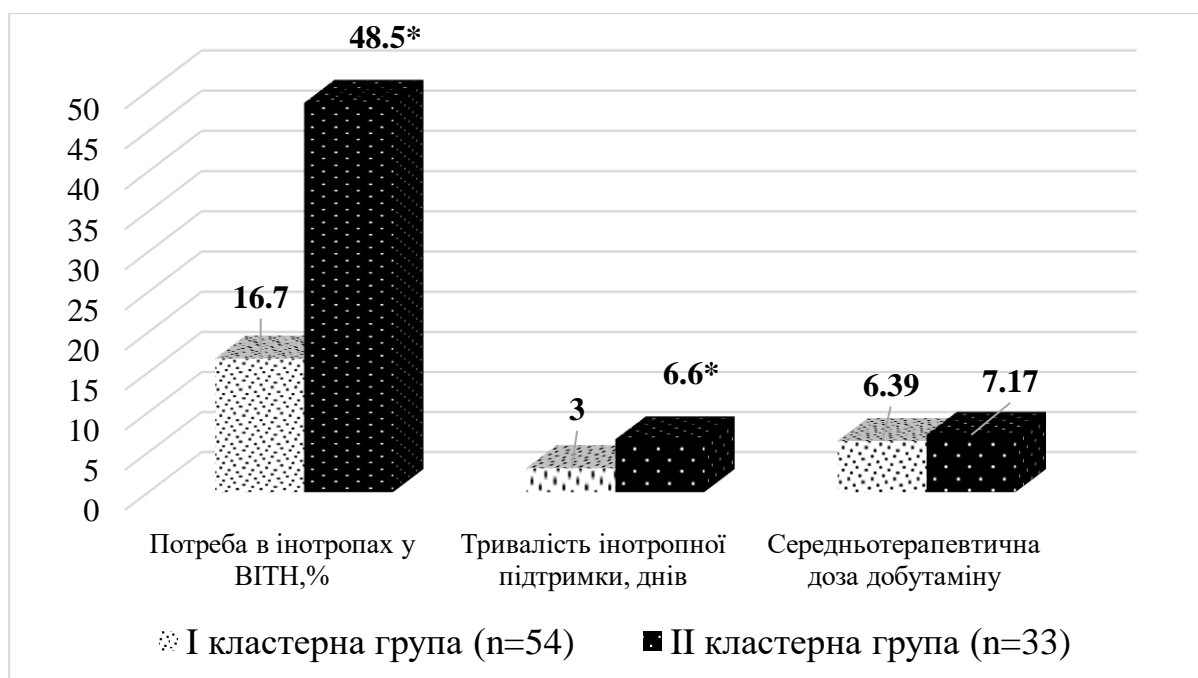


Примітка: \* –  $p < 0,05$

Рис. 4.12. Характеристика антибактеріальної терапії у новонароджених кластерних груп порівняння

Таким чином, наведене на рисунку більш часте застосування під час лікування антибактеріальних препаратів групи резерву новонародженим II кластерної групи підтверджувало більш тяжкий перебіг у них септичного процесу.

Як маркер кардіоваскулярної недостатності, окремого аналізу передбачала тактика інотропної підтримки новонародженим в кластерних групах. Отримані дані представлені на рисунку 4.13.



Примітка: \* –  $p < 0,05$

Рис. 4.13. Особливості проведеної інотропної підтримки у новонароджених кластерних груп порівняння на етапі ВІТН ОДКЛ.

Окремо слід зазначити, що серед померлих новонароджених троє дітей згідно кластерного аналізу були розподілені до II кластерної групи, що підтверджувало важчий перебіг септичного процесу саме у представників даної групи та підкреслює роль сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції щодо негативних наслідків.

Виходячи з цього, своєчасна діагностика ураження серцево-судинної системи при НС представляється вкрай актуальною, що стало підставою для обчислення показників діагностичної цінності маркерів сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції, вивчених на попередніх етапах роботи (таблиця 4.7.).

Таблиця 4.7.

Показники діагностичної цінності маркерів сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції (%)

| Показник | Чт | Ст | ПТВ+ | ПТВ– |
|----------|----|----|------|------|
| 1        | 2  | 3  | 4    | 5    |

Продовж. таб. 4.7.

| 1   | 2                                 | 3                                 | 4     | 5     |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-------|-------|
| ЛШ більше 1,5<br>ум.од. при<br>поступленні        | 63,60<br>(95 % ДІ<br>53,35-73,03) | 64,80<br>(95 % ДІ<br>54,58-74,11) | 64,37 | 35,97 |
| ЛШ більше 1,5<br>ум.од. через 72<br>год           | 42,40<br>(95 % ДІ<br>32,54-52,71) | 79,60<br>(95 % ДІ<br>70,31-87,06) | 67,52 | 41,98 |
| Тромбоцити<br>менше 100 Г/л<br>при поступленні    | 21,10<br>(95 % ДІ<br>13,56-30,42) | 88,90 (95 % ДІ<br>81,02-94,33)    | 65,53 | 47,02 |
| Тромбоцити<br>менше 100 Г/л<br>через 72 год       | 39,49 (95 % ДІ<br>29,74-49,70)    | 77,80 (95 % ДІ<br>68,36-85,53)    | 63,96 | 43,79 |
| Прокальцитонін<br>більше 3 нг/мл                  | 27,30 (95 % ДІ<br>18,83-37,16)    | 85,20 (95 % ДІ<br>76,64-91,56)    | 64,85 | 46,04 |
| ЛДГ більше 450<br>Од/л                            | 84,80 (95 % ДІ<br>76,20-91,23)    | 27,80<br>(95 % ДІ<br>19,27-37,69) | 54,01 | 35,35 |
| АСТ більше 40<br>Од/л                             | 64,50<br>(95 % ДІ<br>54,30-73,82) | 48,10<br>(95 % ДІ<br>37,98-58,34) | 55,41 | 42,46 |
| Тропонін більше<br>0,1 нг/мл                      | 80,0<br>(95 % ДІ<br>70,82-87,33)  | 63,10 (95 % ДІ<br>52,84-72,57)    | 68,43 | 24,07 |
| Амплітуда S у<br>V1вище<br>референтних<br>значень | 60,60<br>(95 % ДІ<br>50,30-70,26) | 81,50<br>(95 % ДІ<br>72,49-88,56) | 76,61 | 32,59 |

| 1   | 2                                 | 3                                 | 4     | 5     |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-------|-------|
| Амплітуда R у V6 вище референтних значень | 51,50<br>(95 % ДІ<br>41,29-61,62) | 77,80<br>(95 % ДІ<br>68,36-85,53) | 69,88 | 38,40 |

Примітка: Чт – чутливість тесту; Ст – специфічність тесту; ПТВ+ – посттестової вірогідності події при позитивному результаті тесту; ПТВ- – посттестової вірогідності події при негативному результаті тесту.

Таким чином, на підставі результатів клініко-епідеміологічного аналізу можна виокремити найбільш чутливі маркери сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції, які дозволяють діагностувати її з найменшою кількістю хибно-негативних результатів: тропонін більше 0,1 нг/мл (кількість хибно-негативних результатів 20 %), ЛДГ більше 450 Од/л (кількість хибно-негативних результатів 15,2 %). У верифікації сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції найбільш специфічними слід визнати комплекс маркерів, зокрема: тромбоцитопенію менше 100 Г/л (кількість хибно-позитивних результатів 11,1 %), прокальцитонін більше 3 нг/мл (кількість хибно-позитивних результатів 14,8 %), підвищена амплітуда зубця S у V1 (кількість хибно-позитивних результатів – 18,5 %), збільшення амплітуди зубця R у V6 (кількість хибно-позитивних результатів – 22,2 %), а також ЛШ більше 1,5 ум.од. на 3 добу лікування (кількість хибно-позитивних результатів – 20,4 %). Таким чином, за допомогою впровадження в рутинну практику ведення дітей з НС даних доступних параклінічних маркерів можна ефективно виявляти залучення кардіоваскулярної системи з метою своєчасної її корекції.

З використанням послідовного аналізу Ваальда нами створено діагностично-констеляційну таблицю, яка оптимізує виявлення септичної міокардіальної дисфункції. Використання створених діагностичних

констеляційних таблиць дає підстави вважати, що найбільшу інформаційну цінність у виявленні виразної сепсис-індукованої міокардіальною дисфункцією мають наступні (таблиця 4.8.).

Таблиця 4.8.

Діагностично-констеляційна таблиця з метою верифікації ступеня виразності сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції

| Показник                                       |     | % 1а | % 1б | ДК       | ІК       |
|--|-----|------|------|----------|----------|
| 1  |     | 2    | 3    | 4        | 5        |
| Оцінка за шкалою Апгар на 1 хв менше 4 балів   | так | 12,1 | 1,9  | 8,040318 | 41,00562 |
|  | ні  | 87,9 | 98,1 | -0,4768  | 2,431687 |
| Оцінка за шкалою Апгар на 5 хв менше 4 балів   | так | 18,2 | 5,6  | 5,118834 | 32,24865 |
|  | ні  | 81,2 | 94,4 | -0,62219 | 3,919778 |
| Ознаки МОД при поступленні                     | так | 72,7 | 46,3 | 1,959534 | 25,86585 |
|  | ні  | 27,3 | 53,7 | -2,93812 | 38,78314 |
| Оцінка в 2 бали за шкалою nSOFA                | так | 39,4 | 16,7 | 3,727798 | 42,3105  |
|  | ні  | 60,6 | 83,3 | -1,38172 | 15,68256 |
| ЧСС при поступленні більше 142 уд./хвилину     | так | 45,5 | 18,5 | 3,908397 | 52,76336 |
|  | ні  | 54,5 | 81,5 | -1,74761 | 23,59275 |
| Рівень лейкоцити більше 20 Г/л при поступленні | так | 54,5 | 33,3 | 2,139523 | 22,67894 |
|  | ні  | 45,5 | 66,7 | -1,66114 | 17,60813 |
| ЛПІ при поступленні більше 1,5 ум.од.          | так | 63,6 | 35,2 | 2,569145 | 36,48185 |
|  | ні  | 36,4 | 64,8 | -2,50474 | 35,56725 |

Продовж. таб. 4.8.

| 1  |     | 2    | 3    | 4        | 5        |
|--|-----|------|------|----------|----------|
| Тромбоцити при<br>поступленні<br>менше 100 Г/л                   | так | 21,1 | 11,1 | 2,789595 | 13,94797 |
|  | ні  | 78,9 | 88,9 | -0,51825 | 2,591238 |
| Прокальцитонін<br>більше 3 нг/мл                                 | так | 27,3 | 14,8 | 2,659009 | 16,61881 |
|  | ні  | 72,7 | 85,2 | -0,68905 | 4,306574 |
| Рівень тропоніну I<br>сироватки крові<br>більше 0,1 нг/мл        | так | 80   | 36,9 | 3,360636 | 72,42171 |
|  | ні  | 20   | 63,1 | -4,98999 | 107,5344 |
| Амплітуда зубця S<br>у V1 на<br>електрокардіограмі<br>вище норми | так | 60,6 | 18,5 | 5,153009 | 108,4708 |
|  | ні  | 39,4 | 81,5 | -3,15661 | 66,44672 |
| Амплітуда зубця R<br>у V6 на<br>електрокардіограмі<br>вище норми | так | 51,5 | 22,2 | 3,654543 | 53,53905 |
|  | ні  | 48,5 | 77,8 | -2,05238 | 30,06735 |

Отже, за наявності у новонародженого з неонатальним сепсисом вищевказаних діагностичних коефіцієнтів в сумі «+13» його слід відносити до групи високого ризику розвитку сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції. І навпаки, її спростовують при досягненні суми коефіцієнтів «-13» балів.

**Резюме.** Таким чином, в роботі показано, що найбільш виразні маркери кластеризації виявлені у представників II кластеру, для якого характерним було виразніші прояви сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції, причому повсякчас із дебютом на етапі пологодопоміжних закладів та утриманням упродовж тривалого періоду моніторингового спостереження. Особливостями

параклінічного обстеження даного кластеру хворих слід вважати наявність поряд з більш вираженими маркерами запального синдрому (прокальцитонін, ЛП) підвищення рівня активності біохімічних кардіоспецифічних маркерів (КФК-МВ, ЛДГ та тропонін І). Отже, виявлені відмінності за кластерним аналізом обстежених новонароджених з неонатальним сепсисом, дозволяють підтвердити пряму пошкоджуючу дію запального процесу на міокард, його певні особливості перебігу, зокрема, погіршення загальної бальної оцінки загального стану при використанні орієнтовно-ймовірнісних діагностичних шкал nSOFA та NEOMOD в більшості випадків за рахунок переважання проявів ураження кардіоваскулярної системи.



## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Неонатальний сепсис — це захворювання, що характеризується неспецифічними ознаками та симптомами, спричиненими інвазією патогенів [183]. Серцева дисфункція є загально визнаним ускладненням важкого сепсису та септичного шоку. Проте, у доступній літературі є доволі обмежена кількість робіт, присвячених сепсис-індукованій міокардіальній дисфункції в неонатології [184].

Виходячи з ризику залучення міокарда у патологічний процес при НС та пов'язану із цим смертність, а також відсутність «золотого стандарту» у діагностиці та прогнозуванні сепсису [185], раннє розпізнавання і корекція сепсис-асоційованих кардіоваскулярних порушень у новонароджених є потребою часу, тому за неонатального сепсису актуальними і перспективним є розробка і впровадження доступних біля ліжка хворого і водночас інформативних, чутливих і специфічних біомаркерів сепсис-асоційованої міокардіальної дисфункції, особливо у медичних закладах із обмеженими ресурсами.

Виходячи з викладеного вище метою нашої роботи було: оптимізувати ведення новонароджених з сепсисом шляхом використання розробленого диференційованого підходу на підставі виокремлення та вивчення найбільш значущих маркерів ураження кардіоваскулярної системи, асоційованого із септичними процесом.

#### **Завдання дослідження:**

1. Представити клініко-параклінічну характеристику раннього і пізнього неонатального сепсису на основі комплексного обстеження новонароджених та виявити основні детермінанти сепсис-асоційованих кардіоваскулярних порушень.

2. Виявити клініко-лабораторні кореляції ступеня тяжкості септичного процесу з урахуванням виразності кардіоваскулярних порушень при ранньому і

пізньому неонатальному сепсисі.

3. Визначити діагностичну значимість предикторів формування сепсис-асоційованого ураження серцево-судинної системи при ранньому та пізньому неонатальному сепсисі.

4. Встановити інформаційну цінність кардіоспецифічних біомаркерів (тропонін I, креатинфосфокіназа, фракція МВ, лактатдегідрогеназа, аспартатамінотрансферази) у верифікації сепсис-асоційованої міокардіальної дисфункції у новонароджених, залежно від ступеня тяжкості.

5. Розробити диференційований підхід щодо тактики ведення новонароджених з кардіоваскулярними порушеннями при сепсисі на основі використання інформативних показників комплексної оцінки.

Відповідно до поставлених завдань у дисертаційне дослідження залучено 117 новонароджених, яких розподіляли на дві клінічні групи. Основну групу сформували 87 пацієнтів із діагнозом НС. На РНС страждали 25 (28,7 %) новонароджених, відповідно у 62 (71,3 %) пацієнтів мав місце ПНС. Дослідження проводилося на підставі результатів ретроспективного аналізу 26 кейсів на етапі пологодопоміжних закладів та проспективного спостереження за когортою хворих, до складу якої увійшли й переведені з пологодопоміжних закладів немовлята. Ретроспективний аналіз передбачав оцінку клініко-лабораторних особливостей дебюту НС з альтернативним терміном початку з урахуванням прогнозу розвитку кардіоваскулярних уражень на етапі подальшого лікування в умовах неонатальних відділень ОДКЛ. Проспективне дослідження передбачало порівняльний аналіз перебігу неонатального сепсису та/або із залученням чи без нього кардіоваскулярних порушень до МОД. Групу порівняння склали 30 новонароджених, які отримували лікування у неонатальних відділеннях з приводу перинатальної патології неінфекційної природи (гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС легкого та середнього ступенів тяжкості, неонатальної жовтяниці, порушення вигодовування).

За результатами ретроспективного аналізу особливостей пологорозрішення в умовах пологодопоміжних закладів та надання допомоги і

ведення новонароджених із ознаками генералізованих інфекційно-запальних захворювань показано, що однією з характеристик РНС по відношенню до немовлят із пізнім дебютом захворювання було переважання частки доношених дітей (більше 37 тижнів гестації) в 1,7 рази. Разом із тим ПНС асоціював зі зростанням ризику передчасних пологів (у термінів гестації менше 32 тижнів) по відношенню до доношених немовлят: ВШ=3,6, ВР=1,7, АР=30 %. Антибіотикопрофілактика в пологах у вагітних, які народили дітей, що сформували групу ПНС, по відношенню до новонароджених із раннім дебютом захворювання проводилася у 2,6 разів менше (відповідно у 8,3 % проти 21,4 % випадків). Після народження в групі новонароджених з ПНС зростав ризик необхідності у проведенні заходів первинної реанімаційної допомоги порівняно до дітей із раннім дебютом захворювання (ВШ=2,25, ВР=1,5, АР=20 %). Це асоціювало із тривалішим у 1,6 разу періодом стабілізації цих дітей до переведення у ПІТ пологодопоміжного закладу.

У роботі показано, що попри відсутність статистично значущих розбіжностей за середніми показниками оцінки за системою Апгар адаптації новонароджених до позаутробних умов життя, все ж її темпи у хворих із ПНС були гіршими, ніж у дітей із раннім дебютом захворювання. Так, в останніх спостерігалось зниження ризику оцінки за системою Апгар на 5-ій хвилині життя менше 8 балів порівняно до новонароджених із пізнім розвитком захворювання (ARR-13,5 %, RRR- 94,2, NNT- 0,6).

Важливо відмітити, що на фоні РНС уже впродовж перших 10 хвилин позаутробного життя у новонароджених видаються значно гіршими темпи відновлення нормальних показників сатурації периферичної крові киснем порівняно із хворими на ПНС всупереч тому, що за частотою кисневої підтримки відмінностей в групах не траплялось, так само не траплялось розбіжностей за показником SpO<sub>2</sub> периферичної крові новонароджених груп порівняння до ПІТ. Крім того в цілому тривалість ШВЛ у представників групи хворих на РНС була майже вдвічі більшою ніж у хворих на пізній варіант захворювання (p=0,05), хоча тривалість СРАР в групах порівняння збігалась (p > 0,05) Таким чином, можна

зробити висновок про більш глибокі порушення дихальної функції у хворих на РНС, що підтверджувалось високим ризиком порівняно до дітей із ПНС наявною уродженою пневмонією: ВШ=5,4, ВР=2,2, АР=40 %. У дітей із РНС виявлялись більш глибокі ознаки респіраторної дисфункції визначених за критеріями шкали nSOFA, що відповідало середньому 3,29 проти 1,83 балу у хворих на РНС. Встановлений статистично вірогідний кореляційний зв'язок верифікації вродженої пневмонії з розвитком РНС ( $R=0,39$ ,  $p=0,04$ ), проте ПНС асоціював із перенесеною асфіксією при народженні ( $R=0,41$ ,  $p=0,04$ ). Можливо саме різний механізм формування ураження респіраторної і кардіоваскулярної систем за альтернативного терміну дебюту НС відбивався на розбіжностях у відновленні частоти серцевих скорочень у хворих впродовж перших 30 секунд позаутробного життя. Так, за відсутності розбіжностей за частотою застосування препаратів інотропної підтримки та навантаження об'ємом, темпи відновлення ЧСС у хворих на ПНС свідчили про гіперкінетичну відповідь міокарду на проведені заходи по стабілізації стану, що ймовірно можна пов'язати із безперервною адренергічною надстимуляцією на стадії, що настає одразу після початкової фази компенсації [186].

Ранній дебют НС проявлявся приглушеністю серцевих тонів у 38,5 %, термолабільністю – у 69,2 % хворих та необхідністю повторного навантаження об'ємом 10 мл/кг в умовах ПІТ у кожного п'ятого хворого (21,4 % випадків). У новонароджених із РНС у періоді ранньої компенсації визначалися підвищені шанси наявності таких клінічних маркерів інфекційно-запального процесу, як порівняно уповільнені темпи нормалізації ЧСС та сатурації крові, приглушеність серцевих тонів (ВШ = 6,1, ВР = 1,97, АР = 39 %) і термолабільності (ВШ = 3,6 , ВР = 1,89, АР = 31 %), що сприяло відносно агресивнішому лікуванню таких немовлят ніж хворих підгрупи ПНС, які отримували більш ліберальне лікування упродовж перших 72 годин позаутробного життя. Це пов'язано з тим, що при РНС порівняно до хворих із пізнім дебютом захворювання підвищувався клініко-епідеміологічний ризик формування тяжких інфекційно-септичних захворювань, таких як уроджена пневмонія (ВШ=5,4, ВР=2,2, АР=40 %), гнійний

менінгіт ВШ=2,8, ВР=1,6, АР=25 %). Разом із тим за РНС збільшувались шанси зниженої толерантності до компонентів їжі: ВШ=2,5, ВР=1,6, АР=22 %, неонатальної жовтяниці: ВШ=2,0, ВР=1, АР=13 % та геморагічного синдрому: ВШ=1,4, ВР=1,2, АР=8 %.

Особливістю залучення кардіоваскулярної системи до формування ПНС є не лише переважання темпів відновлення ЧСС, але й нормотензія впродовж перших хвилин життя, яка в подальшому змінюється на гемодинамічну нестабільність і потребує дещо вищої дози та тривалішої інотропної підтримки у кожного другого пацієнта (відносно 37,5 % хворих із РНС): ВШ=1,7, ВР=1,3, АР=13 %. Слід зауважити на тому, що пацієнтам з ПНС в пологовій залі навантаження об'ємом 0,9 % NaCl не проводилось, а в умовах ПІТ здійснювалось 8 % пацієнтів, хоча при цьому обсяг підтримуючої інфузійної терапії через 72 години позаутробного життя був вірогідно вищим ніж у новонароджених з РНС ( $p < 0,05$ ). Наведена вище тактика інотропної підтримки, кисневої дотації та ІТ оцінена в динаміці, красномовно демонструє поступове погіршення загального стану пацієнтів, що в першу чергу пов'язано із залученням кардіоваскулярної системи до формування патологічного процесу [187]. Таким чином, гіперкінетичну відповідь у вигляді більш швидких темпів збільшення ЧСС на тлі кращих показників сатурації і нормотензії свідчили про напруження стрес-адаптаційних механізмів і повинні розглядатись системно як ознака міокардіальної дисфункції спровокованою ішемією та формуванням генералізованого інфекційно-запального процесу [188].

Використання констеляційної шкали nSOFA для оцінки кардіоваскулярних порушень переважно збігалась, але кореляційний аналіз за Спірменом дозволив виявити асоціацію жіночої статі серед хворих на ПНС із важкістю сепсис-асоційованого ураження серцево-судинної системи ( $R=0,55$ ,  $p=0,004$ ). Виразність міокардіальної дисфункції при неонатальному сепсисі асоціювала з такими показниками тяжкості загального стану хворих, як екстрене навантаження об'ємом ( $R=0,49$ ,  $p=0,009$ ), тривалість зондового вигодовування ( $R=0,53$ ,  $p=0,009$ ), потреба в інфузійній терапії ( $R=0,47$ ,  $p=0,02$ ), а також

загальною оцінкою МОД за шкалою nSOFA ( $R=0,67$ ,  $p=0,0002$ ). Остання, у свою чергу, вірогідно корелювала з тривалістю інфузійної підтримки ( $R=0,5$ ,  $p=0,01$ ).

Попри те, що ризик геморагічного синдрому в групі ПНС був незначно вищим, динамічна оцінка абсолютного вмісту тромбоцитів у периферичній крові та проведений кореляційний аналіз за Спірменом свідчили про статистично значущий зв'язок ПНС із зниженням вмісту тромбоцитів у крові ( $R=0,57$ ,  $p=0,002$ ). Як тести по прогнозуванню дебюту ПНС показники тромбоцитопенії характеризувалися найкращою чутливістю (91,7 %) при зниженні менше 150 Г/л і найкращою специфічністю (92,9 %-99,9 %) для показника менше 50 Г/л. При критичному зниженні абсолютного вмісту тромбоцитів у периферичній крові в динаміці перших 72 годин позаутробного життя значно зростали шанси розвитку пізнього НС, що разом із іншими показниками периферичної крові свідчило про прогресуючу реалізацію інфекційно-запального процесу. Це особливо важливо, з клінічної точки зору, оскільки лейкоцитоз крові в межах  $20 \cdot 10^9/\text{л}$  асоціював з показниками клініко-епідеміологічного ризику не пізнього, а раннього варіанту захворювання: ВШ=2,79, ВР=1,57, АР=25 %. Динаміка абсолютного вмісту зрілих і молодих форм нейтрофілів у крові та індексу ядерного зсуву (особливо при первинному обстеженні), які відображують перебіг генералізованого інфекційно-запального процесу так само асоціювали із раннім дебютом сепсису [189, 190], що додатково підкреслювало важливість використання визначення абсолютного вмісту тромбоцитів для верифікації ПНС. Але в процесі динамічного спостереження впродовж 72 годин життя спостерігається прогресуюче зростання середнього показника ІЯЗ в групі ПНС, що дозволяє використовувати його при рівні більше 0,6 ум.од. з прогностичною метою для верифікації дебюту ПНС, оскільки визначається статистично достовірний ризик даної події : ВШ=6,0 (95 % ДІ: 3,02-11,87), ВР=2,11 (95 % ДІ: 1,25-3,54), АР=40 %. Даний рівень ІЯЗ дозволяє спрогнозувати ПНС з чутливістю 50 % (95 % ДІ: 39,9-60,17), специфічність 85,7 % (95 % ДІ: 77,21-91,95 %), ПцПР- 77, 76 (95 % ДІ: 65,58-87,26), ПцВР- 63,15 (95 % ДІ: 54,43-71,30). Таким чином обґрунтовано доцільність використання даного доступного маркера для верифікації ПНС.

Окремо слід зазначити динамічне зростання вмісту СРБ в крові дітей обох клінічних груп, що скоріше відображувало наявність генералізованого інфекційно-запального процесу, ніж дозволяло діагностувати варіант з пізнім його дебютом.

Наступним етапом дослідження було проведення проспективного динамічного спостереження за когортою з 87 новонароджених, яким в умовах відділень ОДКЛ верифіковано діагноз НС (основна група). До складу даної групи входили, зокрема, і переведені з пологодопоміжних закладів м. Чернівці 26 новонароджених з генералізованим інфекційно-запальним процесом, результати ретроспективного обстеження яких наведені у підрозділі 3.1. Групу порівняння склали 30 новонароджених, які пройшли рандомізацію, за основними клінічними показниками не відрізнялись від представників основної групи, але не мали інфекційно-запальної патології. Робочою гіпотезою даного етапу роботи служило припущення про те, що результати клінічно-параклінічного обстеження із залученням кардіоспецифічних маркерів та методів функціональної діагностики дозволить виявити сепсис-асоційовані кардіоваскулярні порушення та оптимізувати їх діагностичний пошук.

В основній когорті хворих частка пацієнтів із ПНС переважала у 2,7 рази відносно субпопуляції новонароджених із РНС, а випадки призначення або непризначення препаратів інотропної дії практично збігались. Так, I підгрупу сформували 41,4 % хворих на сепсис новонароджених, яким призначали препарати позитивної інотропної дії, а II підгрупу – 58,6 % хворих, які не потребували такої підтримки. У 75,9 % новонароджених основної когорти отримані позитивні результати бактеріологічних засівів біологічних рідин, де найчастіше виявлялись: *Kl.pneumoniae* (21,8 %), *S.aureus* (20,7 %), *Ac. Baumannii* (18,4 %), *Ent. faecalis* (17,2 %), *E. Aerogenes* (16,1 %) та інші. З приводу НС та ерадикації бактеріальних збудників всі діти основної когорти отримували антибактеріальні препарати з наступною частотою використання: аміноглікозиди – 78,2 %, цефалоспорини III покоління – 68,2 %, захищені напівсинтетичні пеніциліни – 50,6 %, карбапенеми – 39,1 %, глікопептиди – 28,7 %

і цефалоспорины IV покоління—12,6 %. Серед неспецифічних проявів бактеріальної інфекції особливо вирізнялись ураження дихальної системи, ураження шлунково-кишкового тракту у вигляді НЕК та зниження толерантності до вигодовування та прояви гемодинамічної нестабільності. Поєднання декількох клінічних ознак, які асоціюють із сепсисом, мало місце трохи більше ніж у половини когорти основної групи (55,5 %), що відповідало частоті верифікації МОД (56,3 %) за шалою nSOFA та NEOMOD. Важкість МОД при поступленні у новонароджених, яку оцінювали за шкалою nSOFA визначалась переважно респіраторними і кардіоваскулярними порушеннями, причому, серцево-судинна дисфункція, оцінена у 2 і більше балів мала місце у 27,6 % пацієнтів, хворих на НС. Оскільки ці новонароджені отримували препарати інотропної підтримки представлялось доцільним вивчити загальну тяжкість МОД в даній когорті пацієнтів (I підгрупа). Так, показано достовірно вищу бальну оцінку за шкалою nSOFA виразності МОД у дітей, які отримували інотропні препарати порівняно до новонароджених із сепсисом, які не одержували зазначеного лікування. Так, загальна бальна оцінка виразності МОД у хворих I підгрупи становила  $2,72 \pm 0,27$  балів, а в II підгрупі—  $0,67 \pm 0,34$  ( $p < 0,05$ ), що свідчило про тяжчий перебіг генералізованої інфекції при залученні серцево-судинної системи у патологічний процес. Зокрема, залучення серцево-судинної системи значно підвищувало шанси оцінки МОД за шкалою nSOFA  $\geq 3$  бали, оскільки клініко-епідеміологічного ризик даної події становив: ВШ = 10,57 (95 % ДІ: 4,61-24,22), ВР = 2,36 (95 % ДІ: 1,16-4,77), АР = 49 %. Аналогічні результати отримані в даних підгрупах хворих при використанні шкали NEOMOD оскільки залучення серцево-судинної системи підвищувало шанси загальної суми балів за шкалою NEOMOD  $\geq 3$  бали: ВШ = 5,70 (95 % ДІ: 3,11-10,67), ВР = 2,28 (95 % ДІ: 1,55-3,34), АР = 41 %.

В роботі показано, що хворі із ураженням органів серцево-судинної системи до септичного процесу також мали параклінічні ознаки більшої виразності інфекційного запалення, що проявлялось в достовірному переважанні абсолютної і відносної кількості нейтрофілів, в тому числі молодих форм у дітей,



які отримували інотропну підтримку. Це підтверджувалось також динамічним аналізом відносного вмісту паличкоядерних нейтрофілів у гемограмі, оскільки через 72 години стаціонарного лікування у хворих I підгрупи їх кількість зросла, а в II – достовірно зменшилась. На 3 добу лікування більше 14 % паличкоядерних нейтрофілів траплялось в 61,1 % новонароджених I групи, і лише в 35,5 % в підгрупі порівняння, що асоціювало зі статистично достовірними шансами розвитку сепсис-індукованих міокардіальних порушень, які потребували застосування інотропної підтримки: ВШ=2,88 (95 % ДІ: 1,62-5,11), ВР=1,69 (95 % ДІ: 1,24-2,29), АР=26 %. За позитивного результату даного доступного лабораторного тесту посттестова ймовірність кардіоваскулярних порушень при НС зростає на 13,38 %, а негативна зменшується на 12,45 %. Виходячи з цього можна рекомендувати використання даного лабораторного тесту з помірною чутливістю і специфічністю в комплексі для підтвердження сепсис-індукованих міокардіальних змін. Крім того нами відмічено статистично значуще переважання ЛШ у дітей I підгрупи, що узгоджувалось з попередніми даними. Значення ЛШ більше 2 ум.од. при поступленні хворих до стаціонару підвищувало шанси наявності сепсис-індукованих кардіоваскулярних порушень наступним чином: ВШ=2,32 (95 % ДІ: 1,27-4,28), ВР=1,48 (95 % ДІ: 1,0-2,26), АР=21 %. За позитивного результату даного доступного лабораторного тесту, який характеризувався помірною специфічністю (76,5 % (95 % ДІ: 67,0-84,4)), посттестова ймовірність згаданої вище події зростала на 14 %, а за негативного знижувалась на 16,75 %. Підвищення точки розподілу даного лабораторного маркера, що асоціював із потребою і в інотропній підтримці при НС, в момент госпіталізації до стаціонару призводив до зростання специфічності даного тесту, яка сягала 78,4 % (95 % ДІ: 69,03-86,02). Оцінку ЛШ через 72 години стаціонарного лікування при точці розподілу більше 1,5 ум.од. характеризувалась ще більшою специфічністю у виявленні хворих із потребою в інотропній підтримці, що становила: 82,4 % (95 % ДІ: 73,48-89,31) при зростанні посттестової ймовірності позитивного результату на 20,32 %, і показнику негативної посттестової ймовірності 41,44 %. Виходячи з цього ЛШ

може бути корисним як специфічний маркер залучення органів серцево-судинної системи із ризиком потреби в інотропній підтримці для хворих із НС як при стартовому обстеженні так і в динаміці лікування.

Залучення до септичного процесу кардіоваскулярної системи із розвитком сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції отримало підтвердження на підставі статистично вірогідних розбіжностей між показниками концентрації в сироватці крові тропоніна I і активності кардіоспецифічних ферментів (КФК-МВ, ЛДГ, АСТ) [191]. Слід відмітити, що аналогічні статистичні розбіжності за вмістом кардіоспецифічних маркерів визначались і у підгрупах хворих на сепсис новонароджених, які або отримували або не отримували інотропну підтримку (I і II підгрупи відповідно). Таки чином, можна припустити, що важкість кардіоваскулярних порушень у хворих із НС, що потребувала інотропної корекції, визначалась не лише клінічними даними, але й рівнем кардіоспецифічних маркерів в ураження міокарду, про що свідчили статистично вірогідні шанси розвитку септичної міокардіальної дисфункції за рівня КФК-МВ > 58,44 Од/л (ВР= 1,94 (95 % ДІ: 1,41-2,69), ВШ=3,87 (95 % ДІ: 2,15-6,96), а АР=32 %, за рівнем ЛДГ > 647,59 Од/л ВШ=1,99 (95 % ДІ: 1,14-3,5), ВР=1,41 (95 % ДІ: 1,06-1,88), АР=17 %. Використовуючи дану розділову точку для активності КФК в сироватці крові в якості помірно специфічного маркера міокардіальної дисфункції при НС (68,6 % (95 % ДІ: 58,51-77,56) можна стверджувати, що вірогідність даної події при позитивному результаті тесту зростає на 17,05 %, а за негативного результату зменшується на 15,52 %. Щодо активності ЛДГ в сироватці крові, то при показнику > 647,59 Од/л (загально групового результату у хворих на НС), специфічність даного тесту виявилась більш скромною так само як і показники посттестової ймовірності позитивного і негативного результатів. Так, для даного тесту при зазначеній точці розподілу специфічність стосовно сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції становила лише 58,8 % (95 % ДІ: 48,49-68,57), посттестова ймовірність даної події за позитивного результату тесту зростає на 18,59 %, а за негативного результату знижувалась лише на 8,5 %. Найвищі показники клініко-епідеміологічного ризику констатовано за

показником активності тропоніну I  $> 0,3$  нг/мл, а саме: ВШ=18,57 (95 % ДІ: 8,06-42,76), ВР=2,99 (95 % ДІ: 1,49-5,97), АР=59 %. Як тест по верифікації сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції вміст тропонін I більше 0,3 нг/мл також володів найкращими показниками специфічності і посттестової ймовірності. Зокрема, при чутливості 61,1 % (95 % ДІ: 50,8-70,73) специфічність даного маркера зросла до 92,2 % (95 % ДІ: 84,99-96,68), зростання посттестової ймовірності за позитивного результату тесту становило 38,68 %, а зниження за негативного результату – 20,33 %. Таким чином, даний тест володіє ознаками високої специфічності при даній розділовій точці, але в рутинній клінічній практиці є не завжди доступним. Виходячи з цього можна рекомендувати комплексне використання клінічних та більш доступних параклінічних процедур для верифікації кардіоваскулярних порушень при НС для їх своєчасної корекції та персоніфікованого лікувального підходу до кожного пацієнта.

Так, результати електрокардіографічного дослідження, які відображали порушення процесів реполяризації міокарда у хворих підгруп порівняння виявились доволі чутливим тестом у верифікації порушень серцево-судинної функції з потребою в призначенні інотропної підтримки. Чутливість даного функціонального маркеру становила 75 % (95 % ДІ: 65,34-83,12), що дозволяло досягти зниження посттестової ймовірності негативного результату на 10,13 %. На противагу цьому перевищення рівня референтних значень для амплітуди зубця S у I грудному відведенні, що асоціює із недостатністю скоротливої здатності міокарда лівого шлуночка, свідчило про потребу в інотропній підтримці з показником специфічності 80,40 % (95 % ДІ: 71,24-87,68) зі зростанням посттестової ймовірності за позитивного результату тесту на 13 %. Значно скромнішою видавалась діагностична цінність збільшення амплітуди зубця Р в VI грудному відведенні відносно референтних значень для виявлення та верифікації сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції, що було пов'язано з достатньою кількістю хибно-позитивних і хибно-негативних результатів. Проте комплексне використання наведених вище двох зазначених електрокардіографічних маркерів дозволяє не лише запідозрити ознаки

лівошлуночкової серцевої недостатності, але й верифікувати їх у хворих на НС, що може слугувати рекомендацією для рутинного впровадження електрокардіографічного дослідження при НС. На противагу цьому результати ехокардіографічного дослідження виконані на звичайній апаратурі для ультразвукового дослідження свідчили про недостатню ефективність результатів у верифікації сепсисі-індукованої міокардіальної дисфункції, що вимагає удосконалення методів ультразвукового обстеження серця за допомогою 2D-спекл-трекінг ехокардіографії. [192,193].

Таким чином на підставі комплексного динамічного обстеження ушпиталених до спеціалізованих відділень новонароджених з НС нами показано, що окремі результати клінічних та параклінічних методів дослідження можуть використовуватись як самостійно так і в комплексі у верифікації сепсис-асоційованої міокардіальної дисфункції. На нашу думку констеляційний підхід в діагностичному процесі у таких пацієнтів дозволяє зменшити суб'єктивізм та покращити персоніфікований підхід до лікування, оскільки міокардіальна дисфункція при НС є загрозливим компонентом, що підвищує ризик летальності [2]. В нашій когорті обстежених пацієнтів впродовж періоду спостереження летальність становила 4 випадки, які вирізнялись критично високими показниками вмісту кардіоспецифічних маркерів в сироватці крові, глибокими порушеннями на електрокардіограмі та рефрактерністю до високих доз інотропної підтримки. Гістологічне дослідження трупного матеріалу одного з цих випадків продемонструвало гідропічну дистрофію кардіоміоцитів, мукоїдний набряк в інтерстиції та фрагментацію м'язевих волокон, що підтверджується даними літератури [194]. Виходячи з ризику летальності та отриманих нами результатів, з огляду на відсутність чітких критеріїв сепсис-асоційованих кардіальних порушень та міокардіальної дистрофії, наявність певної суб'єктивності в оцінці стану пацієнта, нами проведено статистичне опрацювання отриманих результатів за допомогою кластерного аналізу. Незалежно від думки дослідників даний аналіз розподілив обстежених пацієнтів

на два кластери, які вирізнялись глибиною і тяжкістю кардіоваскулярних порушень.

Проведений кластерний аналіз загальної когорти хворих дозволив виділити 54 пацієнта (62,1 %) із відносно легшим перебігом сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції (І кластер) та 33 пацієнти (37,9 %) із виразними проявами ураження кардіоваскулярної системи, які увійшли до складу ІІ кластеру. За основними клінічними характеристиками кластери були співставимі, проте вже одразу після народження адаптація до позаутробних умов життя у представників ІІ кластеру була вірогідно гіршою. Так, ризик оцінки за шкалою Апгар менше 4 балів у хворих, що увійшли до складу ІІ кластеру на 1 хвилині життя становив: ВШ=7,1 (95 % ДІ: 1,49-33,69), ВР= 1,82 (95 % ДІ: 0,4-8,2), АР=39 %, а на 5-ій хвилині: ВШ=3,75 (95 % ДІ: 1,39-10,12), ВР= 1,65 (95 % ДІ: 0,66-4,07), АР=30 %. Хворі ІІ кластеру мали гіршу відповідь на заходи стабілізуючої терапії, які проводились в умовах пологодопоміжних закладів, оскільки при поступленні до ОДКЛ стан середньої важкості мав місце у 2,7 разу менше порівняно із представниками І кластеру. При цьому важливо відмітити, що в палаті інтенсивної терапії пологодопоміжних закладів інотропну підтримку отримували також в 2,7 разів більше представників ІІ кластеру. Розглядаючи середньо-важкий ступінь порушення загального стану як ознаку стабілізації хворих на НС, хворі ІІ кластеру вирізнялись зниженням ймовірності такої стабілізації порівняно до дітей І кластеру: зниження абсолютного ризику – 12,5 %, зниження відносного ризику – 40,3 % (95 % ДІ: 30,5-50,5) при мінімальній необхідності хворих – 2,5. Важкість стану представників ІІ кластеру при переводі до відділень ОДКЛ характеризувались вірогідно вищими шансами через наявність ознак МОД: ВШ=3,09 (95 % ДІ: 1,71-5,57), ВР= 1,81 (95 % ДІ: 1,42-2,31), АР=27 %, яка у свою чергу характеризувалась статистично значущим переважанням випадків ураження серцево-судинної системи та інтолерантності до вигодовування. Так, серцево-судинна дисфункція, оцінена за шкалою nSOFA у 2 і більше балів при поступленні мала місце у дітей ІІ кластеру з наступними показниками клініко-епідеміологічного ризику: ВШ=3,24 (95 % ДІ: 1,67-6,28),

BP= 1,67 (95 % ДІ: 1,01-2,75), AP=28 %. Незважаючи на призначене лікування II кластерна група вирізнялась гіршими темпами відновлення кардіоваскулярних порушень, оскільки на 3 добу перебування в стаціонарі середній бал оцінки серцево-судинної дисфункції у 2 бали і вище за шкалою nSOFA у таких дітей траплялось із наступними показниками клініко-епідеміологічного ризику: ВШ=4,23(95 % ДІ: 1,91-9,42), BP= 1,76 (95 % ДІ: 0,89-3,47), AP=33 %. Відносна торпідність до призначеного лікування новонароджених, які сформували II кластерну групу проявлялась і втому, що загальний підсумковий бал МОД згідно шкали nSOFA в діапазоні 3 бали і вище у таких немовлят поступово зростав з 39,4 % випадків при поступленні до 45,5 % на 3 добу стаціонарного лікування. Додатковим підтвердженням такої рефрактерності до призначеної інотропної підтримки виступали показники зниження шансів досягнення позитивного ефекту і зменшення оцінки кардіоваскулярної дисфункції на 3 добу лікування: зниження абсолютного ризику оцінки за критеріями nSOFA кардіоваскулярних порушень (2 бали і більше) – 13,8 %, зниження відносного ризику даної події – 50,31 % (95 % ДІ: 40,1-60,49 %) при мінімально необхідній кількості пролікованих хворих 1,98.

В роботі показано напруження компенсаторних здатностей до залучення кардіоваскулярної системи до генералізованого інфекційно-запального процесу у представників II кластеру, що полягали у схильності до тахікардії впродовж перших 3 діб із поступовим виснаженням даної пристосувальної реакції і статистично значущою брадикардією на 10 добу лікування. При цьому потреба в інотропній підтримці у цих дітей характеризувалась наступними показниками клініко-епідеміологічного ризику, при статистично вірогідно довшій тривалості призначення інотропної підтримки: ВШ=4,69 (95 % ДІ: 2,44-9,05), BP= 1,95 (95 % ДІ: 1,20-3,15), AP=36 %.

Можна припустити, що тяжкість ураження кардіоваскулярної системи у представників II кластеру асоціювала із тяжкістю інфекційного запалення оскільки в цих дітей порівняно до представників I кластеру мав місце статистично значущий ризик гіперлейкоцитозу крові (більше 20 Г/л): ВШ=2,39

(95 % ДІ: 1,34-4,24), ВР= 1,52 (95 % ДІ: 1,09-2,12), АР=21 %, та нетрофілозу (більше 8,0 Г/л): ВШ=2,19 (95 % ДІ: 1,17-4,11), ВР= 1,52 (95 % ДІ: 1,27-1,83), АР=19 %. Важливо відмітити, що впродовж 3 діб лікування ризик абсолютного нейтрофілозу більше 8,0 Г/л у представників І кластера зберігався: ВШ=2,74 (95 % ДІ: 1,47-5,11), ВР= 1,73 (95 % ДІ: 1,42-2,11), АР=24 %. Відповідно до цього у представників І кластера траплялись вірогідно вищі показники ЛШ більше 1,5 ум.од. на першу (ВШ=3,21(95 % ДІ: 1,80-5,73), ВР= 1,78 (95 % ДІ: 1,31-2,43), АР=28 %) і третю добу лікування (ВШ=2,87(95 % ДІ: 1,53-5,38), ВР= 1,61 (95 % ДІ: 1,02-2,52), АР=25 %), але динамічні характеристики ІЯЗ за відсутності статистичних розбіжностей в кластерах свідчили про те, що у дітей, віднесених до І кластера, на 72 годину лікування вони зростали. Так, відносно представників І кластера у цих хворих на 3 добу стаціонарного лікування відзначались статистично вірогідні шанси зростання ІЯЗ (в 60,6 % випадків (ВШ=2,07 (95 % ДІ: 1,18-3,65), ВР= 1,44 (95 % ДІ: 1,09-1,90), АР=18 %), що також підтверджувало рефрактерність даних пацієнтів до стандартної терапії НС.

Одним із вагомих критеріїв важкого НС за даними сучасної літератури є наявність тромбоцитопенії [195,196] та динаміка змін даного лабораторного показника в процесі лікування. У роботі показано, що в обох кластерах на 72 годину лікування в стаціонарі частка хворих із вмістом тромбоцитів у периферичній крові менше 100 Г/л зросла практично вдвічі, але за середньогруповим показником І кластер видавався достовірно гіршим. Так, відносний ризик зазначеного рівня тромбоцитопенії у хворих другого кластера становив 1,46 (95 % ДІ: 1-2,27), ВШ= 2,28 (95 % ДІ: 1,22-4,23), АР=20 %.

Нами не встановлено статистично вірогідних відмінностей у середньогрупових показниках сироваткового вмісту прокальцитоніну у дітей створених клінічних кластерів. Попри те, що даний імунологічний маркер повсякчас асоціює з тяжкістю НС [197,198,199], представники І кластера, тобто новонароджені із виразними кардіоваскулярними порушеннями на фоні НС, не характеризувалися статистично значущим ризиком зростання рівня прокальцитоніну вище 3 нг/мл: (ВШ=2,16 (95 % ДІ: 1,06-4,38), ВР=1,41 (95 % ДІ:

0,79-2,49), AP=18 %). Отже, підвищені рівні прокальцитоніну скоріше відображують важкість перебігу НС ніж наявну міокардіальну дисфункцію, і з метою верифікації останньої його використання можна визнати невиправданою, що узгоджувалось із сучасними дослідженнями [200].

Аналогічні результати отримані нами і стосовно накопичення у сироватці крові новонароджених продуктів ОМБ. Хоча, все ж у хворих II кластеру відмічалась чітка тенденція до збільшення альдегід-і кетопохідних динітрофенілгідразонів, як крупно так і дрібнодисперсного характеру. Можливо виявлені тенденції відображали деструкцію міокардіоцитів у хворих, які сформували II клінічний кластер, що співпадає з сучасними поглядами на роль окисного стресу у розвитку сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції, внаслідок надмірного вироблення кисневих радикалів і мітохондріальної дисфункції [201, 3, 83].

В роботі наведені результати вивчення вмісту в сироватці крові тропоніну I, а також активності окремих кардіоспецифічних ферментів (КФК-МВ, ЛДГ, АСТ), які за даними літератури асоціюють із сепсис-індукованою міокардіальною дисфункцією [202, 203, 204, 205]. За винятком активності АСТ середньо-групові показники даних маркерів свідчили про більш тяжке залучення міокарду до перебігу інфекційно-запального процесу у дітей II кластеру, що додатково підтверджувало результати кластеризації хворих. При цьому, показники клініко-епідеміологічного ризику перевищення максимально нормального рівня тропоніну I (більше 0,1 нг/мл) у хворих II кластеру відносно новонароджених I кластеру становили: (ВШ=6,84 (95 % ДІ: 3,61-12,92), ВР= 2,8 (95 % ДІ: 2,16-3,74), AP=44 %).

Проведений аналіз результатів функціональних методів обстеження новонароджених, які сформували кластерні групи з урахуванням важкості кардіоваскулярних порушень та СІМД, не дозволив встановити значущих розбіжностей за середньо-груповими значеннями, що підтверджувалось даними літератури стосовно неточності зазначених функціональних маркерів в діагностиці залучення серцево-судинної системи до генералізованого



інфекційно-запального процесу [206, 207, 208]. Проте, з використанням референтних значень встановлені статистично вірогідні відмінності, що підкреслювали розвиток недостатності лівого шлуночка у представників II кластерної групи. Так, показники клініко-епідеміологічного ризику зростання амплітуди зубця S у V1 у цих дітей відносно представників I кластеру становили: (ВШ=6,77(9 5 % ДІ: 3,55-12,91), ВР= 2,35 (95 % ДІ: 1,51-3,65), АР=44 %) , а для R у V6: (ВШ=3,72 (95 % ДІ: 2,01-6,87), ВР= 1,82 (95 % ДІ: 1,20-2,75), АР=31 %). Отримані результати, на наш погляд, свідчили про доцільність доповнення програми моніторингу за пацієнтами з НС електрокардіографічним обстеженням ще в умовах пологодопоміжних закладів з метою своєчасного виявлення сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції.

В роботі також показано частіше застосування під час лікування антибактеріальних препаратів групи резерву новонародженим II кластерної групи, що підтверджувало більш тяжкий перебіг НС у дітей даної когорти.

Пацієнти II кластеру, як показано у нашому дослідженні, мали вірогідно вищу потребу в інотропній підтримці, яка тривала вірогідно довше ніж у новонароджених I кластеру. Незважаючи на це, зареєстровані 3 летальні наслідки серед новонароджених віднесених до II кластерної групи, що свідчило про недостатню ефективність стандартної терапії та/або пізніє призначення кардіотропних препаратів. Це зумовлює актуальність оптимізації виявлення сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції з метою своєчасних терапевтичних заходів. Нами показано, що за допомогою окремих чутливих параклінічних маркерів можна покращити діагностику міокардіальної дисфункції. Так, підвищення посттестової ймовірності позитивного результату становило 26,6 % для зростання амплітуди S у V1, 19,9 % для зростання амплітуди R у V6, 17,3 % для ЛШ більше 1,5 ум. од через 72 години лікування, 15,5 % для тромбоцитопенії менше 100 Г/л при поступленні, 18,4 % для тропоніну I більше 0,1 нг/мл. Для цих маркерів за умови їх діагностичного застосування з урахуванням зазначених точок розподілу зниження посттестової ймовірності негативного результату становило: 17,4 % для зростання амплітуди

S у V1, 11,6 % для зростання амплітуди R у V6, 8,1 % для ЛП більше 1,5 ум. од через 72 години лікування, 6,2 % для тромбоцитопенії менше 100 Г/л при поступленні, 25,9 % для тропоніну I більше 0,1 нг/мл. Таким чином, найбільш чутливим з діагностичною метою є збільшення рівня тропоніну I, але за умов недоступності визначення даного маркеру існують альтернативні біохімічні та функціональні методи.

З урахуванням реальних умов надання допомоги новонародженим із НС важливим є використання усіх доступних клініко-параклінічних маркерів, які можуть допомогти в діагностичному процесі. З огляду на це, нами з використанням послідовного аналізу Ваальда створено діагностично-констеляційну таблицю, яка оптимізує виявлення сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції. На підставі доступних клінічних, параклінічних і функціональних методів дослідження при досягненні суми «+13» діагностичних коефіцієнтів діагноз міокардіальної дисфункції слід вважати підтвердженим, і навпаки його спростовують при досягненні суми коефіцієнтів «-13» балів. Дана таблиця є доступною, зручною у використанні і може вважатись підставою для більш поглибленого обстеження хворих із залученням вивчених нами кардіоспецифічних маркерів та перегляду складу комплексної терапії.

## ВИСНОВКИ

Неонатальний сепсис залишається актуальною і невирішеною проблемою в сучасній неонатальній практиці через високі показники летальності та інвалідності немовлят. Зокрема, у Чернівецькій області рівень летальності за 2021 рік серед усіх новонароджених становив 0,4 % (серед передчасно народжених дітей – 6,9 % (Звіт про медичну допомогу дітям (ф. 31) Наказу МОЗ України від 31.07.2013 № 665).

1. Показано, що вже на етапі пологодопоміжних закладів основними відмінностями формування пізнього неонатального сепсису є зростання шансів невиношування вагітності і народження у терміні гестації менше 32 тижнів (ВШ=3,6, ВР=1,7, АР=30%), більша потреба у проведенні заходів первинної реанімаційної допомоги (ВШ=2,25, ВР=1,5, АР=20%) і тривалішій інотропній підтримці (ВШ=1,7, ВР=1,3, АР=13%). Натомість, хворі на РНС порівняно до новонароджених із пізнім розвитком захворювання вирізнялися вищим ризиком уродженої пневмонії: (ВШ=5,4, ВР=2,2, АР=40) приглушеністю серцевих тонів у 38,5% випадків, термолабільністю – у 69,2% хворих зниженням шансів оцінки за шкалою Апгар менше 8 балів на 5-ій хвилині життя (ARR-13,5%, RRR- 94,2, NNT- 0,6).

2. Виявлено, що в умовах стаціонарних відділень інтенсивної терапії новонароджених використання бальної оцінки за шкалою nSOFA та NEOMOD підтвердило розвиток мультиорганної дисфункції із залученням 3-х і більше систем органів у 56,3% хворих на неонатальний сепсис. При цьому залучення серцево-судинної системи вірогідно підвищувало шанси тяжкої мультиорганної дисфункції (за nSOFA  $\geq 3$  балів: ВШ = 10,57, ВР = 2,36, АР = 49%; за шкалою NEOMOD  $\geq 3$  балів: ВШ =5,70, ВР = 2,28, АР =41%.

3. Встановлено, що статистично вірогідний ризик кардіоваскулярних порушень при неонатальному сепсисі асоціює із тяжкістю інфекційного запалення, а саме: при зростанні відносного вмісту паличкоядерних нейтрофілів  $\geq 14,0$  % (ВШ=2,88, ВР=1,69, АР=26%), результатах лейкоцитарного індексу інтоксикації ЛІІ  $\geq 2,0$  ум.од. (ВШ=2,32, ВР=1,48, АР=21%) при поступленні до

стаціонару, а також виявлення високої сироваткової концентрації кардіоспецифічних маркерів, зокрема тропоніну I  $>0,3$  нг/мл (ВШ=18,57, ВР=2,99, АР=59%), КФК-МВ  $> 58,44$  Од/л (ВШ=3,87, ВР= 1,94, АР=32%), ЛДГ  $> 647,59$  Од/л (ВШ=1,99, ВР=1,41, АР=17%).

4. За допомогою кластерного аналізу виокремлено хворих із тяжкими проявами сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції, які вирізняються гіршою відповіддю на первинну стабілізацію (ARR-12,5%, RRR-40,3% , NNT-2,5), тяжкими проявами мультиорганної дисфункції (ВШ=3,09, ВР= 1,81, АР-27%), оцінкою виразності кардіоваскулярних порушень за шкалою nSOFA  $\geq 2$  бали (ВШ=3,24, ВР=1,67, АР=28%), із наступним зростанням шансів даної події (ВШ=4,23, ВР= 1,76, АР=33%), а також зростанням загальної оцінки за шкали nSOFA  $\geq 3$  бали з 39,4% випадків при поступленні до 45,5% на 3 добу стаціонарного лікування. Характерними ознаками таких новонароджених є достовірно вищі рівні лейкоцитозу і нейтрофільозу крові, вміст тропоніну I  $\geq 0,1$  нг/мл (ВШ=6,84, ВР= 2,8, АР=44%), зростання амплітуди зубця S у V1 (ВШ=6,77, ВР= 2,35, АР=44%), та амплітуди R у V6: (ВШ=3,72, ВР= 1,82, АР=31%), а також статистично вірогідно довша тривалість інотропної підтримки (ВШ=4,69, ВР= 1,95, АР=36%) при рефрактерності до неї та гірших шансах досягти позитивного ефекту на 3 добу лікування (ARR -13,8%, RRR - 50,31%, NNT - 1,98).

5. Для покращення діагностики міокардіальної дисфункції при НС і підвищення ефективності її корекції розроблено констеляційно-діагностичну таблицю, а для виявлення хворих із фенотипом тяжкої форми кардіоміопатії – диференційно-діагностичну таблицю з урахуванням проведеного статистичного аналізу комплексного обстеження хворих на сепсис новонароджених, які можна використати з диференційованою метою щодо тактики ведення даної когорти новонароджених у подальшому згідно існуючих протоколів.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для верифікації сепсис-асоційованих кардіоваскулярних порушень у новонароджених у діагностичному процесі доцільно використовувати сукупність маркерів, а саме: лейкоцитарний індекс інтоксикації  $\geq 2$  ум.од. при поступленні до стаціонару (специфічність 76,5 % ), а через 72 години лікування – значення  $\geq 1,5$  ум.од. (специфічність 82,4 % ), перевищення рівня референтних значень для амплітуди зубця S у I грудному відведенні (специфічність 80,4 %), а також вміст тропонін I  $\geq 0,3$  нг/мл (специфічність 92,2 % ).
2. Для оптимізації виявлення сепсис-асоційованої міокардіальної дисфункції запропоновано констеляційний підхід із використанням розробленої констеляційно-діагностичної таблиці, а з метою верифікації фенотипу тяжкої форми міокардіальної дисфункції – розроблену диференційно-діагностичну таблицю, які можна використати за основу у диференційованому підході щодо ведення даної групи новонароджених.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1147–57. doi: [10.1164/rccm.201412-2323oc](https://doi.org/10.1164/rccm.201412-2323oc)
2. Bi CF, Liu J, Yang LS, Zhang JF. Research Progress on the Mechanism of Sepsis Induced Myocardial Injury. *J Inflamm Res*. 2022;15:4275-90. doi: [10.2147/jir.s374117](https://doi.org/10.2147/jir.s374117)
3. Li F, Lang F, Zhang H, Xu L, Wang Y, Hao E. Role of TFEB mediated autophagy, oxidative stress, inflammation, and cell death in endotoxin induced myocardial toxicity of young and aged mice. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2016[cited 2022 Aug 18];2016:5380319. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4856916/pdf/OMCL2016-5380319.pdf> doi: [10.1155/2016/5380319](https://doi.org/10.1155/2016/5380319)
4. Okuhara Y, Yokoe S, Iwasaku T, Eguchi A, Nishimura K, Li W, et al. Interleukin-18 gene deletion protects against sepsis-induced cardiac dysfunction by inhibiting PP2A activity. *Int J Cardiol*. 2017;243:396–403. doi: [10.1016/j.ijcard.2017.04.082](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.04.082)
5. Wang Z, Wu Q, Nie X, Guo J, Yang C. Infusion of esmolol attenuates lipopolysaccharide-induced myocardial dysfunction. *J Surg Res*. 2016;200(1):283-9. doi: [10.1016/j.jss.2015.07.015](https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.07.015)
6. Yang F, Zhao LN, Sun Y, Chen Z. Levosimendan as a new force in the treatment of sepsis-induced cardiomyopathy: mechanism and clinical application. *J Int Med Res*. 2019;47(5):1817-28. doi: [10.1177/0300060519837103](https://doi.org/10.1177/0300060519837103)
7. McDonough KH, Virag JI. Sepsis-induced myocardial dysfunction and myocardial protection from ischemia/reperfusion injury. *Front Biosci* 2006;11:23-32. doi: [10.2741/1777](https://doi.org/10.2741/1777)
8. Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, Zechendorf E, Reuter DA, Thiemermann C, et al. The Septic Heart: Current Understanding of Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Chest*. 2019;155(2):427-37. doi: [10.1016/j.chest.2018.08.1037](https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1037)

9. Fleischman-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):223-30. doi: [10.1016/s2213-2600\(18\)30063-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30063-8)
10. Oza S, Lawn JE, Hogan DR, Mathers C, Cousens SN. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries 2000-2013. *Bull World Health Organ*. 2015;93(1):19–28. doi: [10.2471/blt.14.139790](https://doi.org/10.2471/blt.14.139790)
11. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. Group B streptococcal infections. Red Book: 2018-2021. Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. 762 p. doi: [10.1542/9781610021470](https://doi.org/10.1542/9781610021470)
12. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2015[cited 2022 Sep 03];100(3):F257-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4413803/pdf/fetalneonatal-2014-306213.pdf> doi: [10.1136/archdischild-2014-306213](https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306213)
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations - United States 2003-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(28):701-5.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in perinatal group B streptococcal disease - United States 2000-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(5):109-12.
15. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale 1928-2003. *Pediatrics*. 2005;116(5):595–602. doi: [10.1542/peds.2005-0552](https://doi.org/10.1542/peds.2005-0552)
16. Shim GH, Kim SD, Kim HS, Kim ES, Lee HJ, Lee JA, et al. Trends in epidemiology of neonatal sepsis in a tertiary center in Korea: a 26-year longitudinal analysis 1980-2005. *J Korean Med Sci*. 2011;26(2):284–9. doi: [10.3346/jkms.2011.26.2.284](https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.2.284)

17. Wang H, Liddell CA, Coates MM, Mooney MD, Levitz CE, Schumacher AE, et al. Global, regional, and national levels of neonatal, infant, and under-5 mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9947):957–79. doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)60497-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60497-9)
18. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*. 2005;365(9462):891–900. doi: [10.1016/s0140-6736\(05\)71048-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)71048-5)
19. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 [Internet]. Türk Neonatoloji Derneği; 2018[cited 2022 Sep 21]. 21 p. Available from: [https://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2020/04/yenidogan-enfeksiyonlari-tani-ve-tedavi\\_rehberi-2018.pdf](https://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2020/04/yenidogan-enfeksiyonlari-tani-ve-tedavi_rehberi-2018.pdf)
20. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-61. doi: [10.1016/s0140-6736\(12\)60560-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60560-1)
21. Goh GL, Lim CSE, Sultana R, De La Puerta R, Rajadurai VS, Yeo KT. Risk Factors for Mortality From Late-Onset Sepsis Among Preterm Very-Low-Birthweight Infants: A Single-Center Cohort Study From Singapore. *Front Pediatr* [Internet]. 2022[cited 2022 Aug 17];9:801955. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8841856/pdf/fped-09-801955.pdf> doi: [10.3389/fped.2021.801955](https://doi.org/10.3389/fped.2021.801955)
22. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817–26. doi: [10.1542/peds.2010-2217](https://doi.org/10.1542/peds.2010-2217)
23. Dong HM, Song J, Jue ZZ, Wei LL, Li WD, Zhou ZY. Clinical features of very preterm infants with prelabor rupture of membranes and predictive factors for major adverse outcomes. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2021;23(6):575-81. doi: [10.7499/j.issn.1008-8830.2012177](https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2012177)



24. Baizat M, Zaharie G, Iancu M, Muresan D, Hășmășanu M, Procopciuc LM. Potential Clinical Predictors of Suspected Early and Late Onset Sepsis (EOS and LOS) in Preterm Newborns: a Single Tertiary Center Retrospective Study. *Clin Lab*. 2019;65(7). doi: [10.7754/clin.lab.2019.190105](https://doi.org/10.7754/clin.lab.2019.190105)
25. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770-80. doi: [10.1016/s0140-6736\(17\)31002-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31002-4)
26. Polin RA. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006-15. doi: [10.1542/peds.2012-0541](https://doi.org/10.1542/peds.2012-0541)
27. Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics* [Internet]. 2011[cited 2022 Sep 05];128(5):e1155-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3208962/pdf/zpee1155.pdf> doi: [10.1542/peds.2010-3464](https://doi.org/10.1542/peds.2010-3464)
28. Larsen JW, Sever JL. Group B Streptococcus and pregnancy: a review. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):440–50. doi: [10.1016/j.ajog.2007.11.030](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.11.030)
29. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-10):1–36.
30. Alp F, Findik D, Dagi HT, Arslan U, Pekin AT, Yilmaz SA. Screening and genotyping of group B streptococcus in pregnant and non-pregnant women in Turkey. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10(3):222-6. doi: [10.3855/jidc.6190](https://doi.org/10.3855/jidc.6190)
31. Kadanali A, Altoparlak U, Kadanali S. Maternal carriage and neonatal colonisation of group B streptococcus in eastern Turkey: prevalence, risk factors and antimicrobial resistance. *Int J Clin Pract*. 2005;59(4):437-40. doi: [10.1111/j.1368-5031.2005.00395.x](https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2005.00395.x)
32. Eren A, Küçükercan M, Oğuzoğlu N, Unal N, Karateke A. The carriage of group B streptococci in Turkish pregnant women and its transmission rate in newborns and serotype distribution. *Turk J Pediatr*. 2005;47(1):28-33.

33. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, editors. *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th ed. Philadelphia: Mosby; 2004, p. 545-61.
34. Ferrieri P, Wallen LD. Newborn Sepsis and Meningitis. In: Gleason CA, Juul SE, editors. *Avery's Diseases of the Newborn*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018, p. 553-65.
35. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2011[cited 2022 Aug 19];96(1):F9–14. Available from: <https://fn.bmj.com/content/fetalneonatal/96/1/F9.full.pdf> doi: [10.1136/adc.2009.178798](https://doi.org/10.1136/adc.2009.178798)
36. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(4):939-59. doi: [10.1016/j.pcl.2004.03.009](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2004.03.009)
37. Bhat YR, Lewis LES, KE V. Bacterial isolates of early-onset neonatal sepsis and their antibiotic susceptibility pattern between 1998 and 2004: an audit from a center in India. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2011[cited 2022 Jul 29];37:32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444145/pdf/1824-7288-37-32.pdf> doi: [10.1186/1824-7288-37-32](https://doi.org/10.1186/1824-7288-37-32)
38. Türkmen MK, Telli M, Erisen S, Güzünler M, Eyigör M. Evaluation the Cases of Neonatal Sepsis and of Antibiotic Sensitivities in a Neonatal Intensive Care Unit. *ADU Tıp Fak Derg*. 2010;11(3):15-20.
39. Aksoy H, Orbay E, Akın Y, Vitrinel A. A Retrospective Study of Cases with Neonatal Sepsis. *Türk Aile Hek Derg*. 2002;6(1):18–23.
40. Ozkan H, Cetinkaya M, Koksall N, Celebi S, Hacımustafaoglu M. Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7 year period: coagulase-negative Staphylococcus as the predominant pathogen. *Pediatr Int*. 2014;56(1):60-6. doi: [10.1111/ped.12218](https://doi.org/10.1111/ped.12218)
41. Vergnano S, Menson E, Smith Z, Kennea N, Embleton N, Clarke P, et al. Characteristics of Invasive Staphylococcus aureus in United Kingdom Neonatal Units. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(10):850-4. doi: [10.1097/inf.0b013e318224546d](https://doi.org/10.1097/inf.0b013e318224546d)

42. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J, editors. Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016, p. 217-71.
43. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. *J Pediatr*. 2013;162(6):1120-4. doi: [10.1016/j.jpeds.2012.11.089](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.089)
44. Hammoud MS, Al-Taiar A, Thalib L, Al-Sweih N, Pathan S, Isaacs D. Incidence, aetiology and resistance of late-onset neonatal sepsis: a five-year prospective study. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(7):604–9. doi: [10.1111/j.1440-1754.2012.02432.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2012.02432.x)
45. Leal YA, Álvarez-Nemegyei J, Velázquez JR, Rosado-Quiab U, Diego-Rodríguez N, Paz-Baeza E, et al. Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2012[cited 2022 Sep 05];12:48. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437209/pdf/1471-2393-12-48.pdf> doi: [10.1186/1471-2393-12-48](https://doi.org/10.1186/1471-2393-12-48)
46. Özdemir AA, Elgörmüş Y. Retrospective evaluation of the cases with neonatal sepsis and antibiotic resistance of the causing microorganisms. *Med Bull Sisli Etfal Hosp*. 2016;50(4):319-24. doi: [10.5350/SEMB.20151231123221](https://doi.org/10.5350/SEMB.20151231123221)
47. Bülbül A, Taşdemir M, Pullu M, Okan F, Bülbül L, Nuhoğlu A. Nosocomial infection in the neonatal intensive care unit. *Med Bull Sisli Etfal Hosp*. 2009;43:27–32.
48. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):285-91. doi: [10.1542/peds.110.2.285](https://doi.org/10.1542/peds.110.2.285)
49. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(2):135-40. doi: [10.1097/mop.0000000000000315](https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000315)

50. Khaertynov KS, Boichuk SV, Khaiboullina SF, Anokhin VA, Andreeva AA, Lombardi VC, et al. Comparative assessment of cytokine pattern in early and late onset of neonatal sepsis. *J Immunol Res* [Internet]. 2017[cited 2022 Aug 23];2017:8601063. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5357566/pdf/JIR2017-8601063.pdf> doi: [10.1155/2017/8601063](https://doi.org/10.1155/2017/8601063)
51. Candel FJ, Sá MB, Belda S, Bou G, Del Pozo JL, Estrada O, et al. Current aspects in sepsis approach. Turning things around. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31(4):298-315.
52. de Souza Rugolo LMS, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, de Almeida MFB, de Andrade Lores JM, Marba STM, et al. **Late-onset sepsis in very low birth weight infants: a Brazilian neonatal research network study.** *J Trop Pediatr.* 2014;60(6):415-21. doi: [10.1093/tropej/fmu038](https://doi.org/10.1093/tropej/fmu038)
53. Greenberg RG, Kandefer S, Do BT, Smith PD, Stoll BJ, Bell EF, et al. Late-onset sepsis in extremely premature infants: 2000–2011. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(8):774-9. doi: [10.1097/inf.0000000000001570](https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001570)
54. Malathi I, Millar MR, Leeming JP, Hedges A, Marlow N. Skin disinfection in preterm infants. *Arch Dis Child.* 1993;69(3 Spec No):312-6. doi: [10.1136/adc.69.3\\_spec\\_no.312](https://doi.org/10.1136/adc.69.3_spec_no.312)
55. World Health Organization. WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy [Internet]. Geneva: WHO; 2010[cited 2022 Jul 29]. 125 p. Available from: [https://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0005/268790/WHO-guidelines-on-drawing-blood-best-practices-in-phlebotomy-Eng.pdf](https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/268790/WHO-guidelines-on-drawing-blood-best-practices-in-phlebotomy-Eng.pdf)
56. Satar M, Ozlü F. Neonatal sepsis: a continuing disease burden. *Turk J Pediatr.* 2012;54(5):449–57.
57. Pichichero ME, Todd JK. Detection of neonatal bacteremia. *J Pediatr.* 1979;94(6):958–60. doi: [10.1016/S0022-3476\(79\)80233-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(79)80233-4)
58. Pauli I Jr, Shekhawat P, Kehl S, Sasidharan P. Early detection of bacteremia in the neonatal intensive care unit using the new BACTEC system. *J Perinatol.* 1999;19(2):127-31. doi: [10.1038/sj.jp.7200124](https://doi.org/10.1038/sj.jp.7200124)

59. Garcia-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF, Stager CE, Hansen TN. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. *Pediatrics*. 2000;105(3 Pt 1):523–7. doi: [10.1542/peds.105.3.523](https://doi.org/10.1542/peds.105.3.523)
60. Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? *Pediatrics*. 1995;95(6):803-6.
61. Holt DE, Halket S, de Louvois J, Harvey D. Neonatal meningitis in England and Wales:10 years on. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2001[cited 2022 Aug 27];84(2):F85-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1721232/pdf/v084p00F85.pdf> doi: [10.1136/fn.84.2.f85](https://doi.org/10.1136/fn.84.2.f85)
62. Hamada S, Vearncombe M, McGeer A, Shah PS. Neonatal group B streptococcal disease: incidence, presentation, and mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21(1):53-7. doi: [10.1080/14767050701787474](https://doi.org/10.1080/14767050701787474)
63. Grimwood K, Darlow BA, Gosling IA, Green R, Lennon DR, Martin DR, et al. Early-onset neonatal group B streptococcal infections in New Zealand 1998-1999. *J Paediatr Child Health*. 2002;38(3):272–7. doi: [10.1046/j.1440-1754.2002.00783.x](https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2002.00783.x)
64. Visser VE, Hall RT. Lumbar puncture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J Pediatr*. 1980;96(6):1063-7. doi: [10.1016/s0022-3476\(80\)80643-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(80)80643-3)
65. Shattuck KE, Chonmaitree T. The changing spectrum of neonatal meningitis over a fifteen-year period. *Clin Pediatr (Phila)*. 1992;31(3):130-6. doi: [10.1177/000992289203100301](https://doi.org/10.1177/000992289203100301)
66. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics*. 2001;108(5):1169-74.
67. Heath PT, Nik Yusoff NK, Baker CJ. Neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2003[cited 2022 Sep 05];88(3):F173-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1721548/pdf/v088p0F173.pdf> doi: [10.1136/fn.88.3.f173](https://doi.org/10.1136/fn.88.3.f173)

68. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):421-38. doi: [10.1016/j.clp.2009.12.001](https://doi.org/10.1016/j.clp.2009.12.001)
69. Ruangkit C, Satpute A, Vogt BA, Hoyen C, Viswanathan S. Incidence and risk factors of urinary tract infection in very low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med*. 2016;9(1):83–90. doi: [10.3233/npm-16915055](https://doi.org/10.3233/npm-16915055)
70. Harris H, Wirtschafter D, Cassady G. Endotracheal intubation and its relationship to bacterial colonization and systemic infection of newborn infants. *Pediatrics*. 1976;58(6):816-23.
71. Evans ME, Schaffner W, Federspiel CF, Cotton RB, McKee KT Jr, Stratton CW. Sensitivity, specificity, and predictive value of body surface cultures in a neonatal intensive care unit. *JAMA*. 1988;259(2):248-52.
72. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA*. 2003;289(2):203-9. doi: [10.1001/jama.289.2.203](https://doi.org/10.1001/jama.289.2.203)
73. Schröder D, Siau C, Wirbelauer J. Rare Differential Diagnosis of a Neonatal Bacterial Sepsis: The Neonatal Viral Myocarditis. *Zeitschrift Geburtshilfe Neonatol*. 2018;222(2):82-5. doi: [10.1055/s-0043-121222](https://doi.org/10.1055/s-0043-121222)
74. Leroch M, Grisel C, Armangaud AC, Parisot P, Ou P, Bergounioux J. Neonatal collapse: diagnosis of myocarditis. *Arch Pediatr*. 2013;20(9):982-5. doi: [10.1016/j.arcped.2013.06.010](https://doi.org/10.1016/j.arcped.2013.06.010)
75. Nathan M, Walsh R, Hardin JT, Einzig S, Connor BO, Balaguru D, et al. Enteroviral sepsis and ischemic cardiomyopathy in a neonate: case report and review of literature. *ASAIO J*. 2008;54(5):554-5. doi: [10.1097/mat.0b013e3181877fc5](https://doi.org/10.1097/mat.0b013e3181877fc5)
76. Lin TY, Kao HT, Hseih SH, Huang YC, Chiu CH, Chou YH, et al. Neonatal enterovirus infections: Emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(10):889–94. doi: [10.1097/01.inf.0000091294.63706.f3](https://doi.org/10.1097/01.inf.0000091294.63706.f3)
77. Zhang M, Wang H, Tang J, He Y, Xiong T, Li W, et al. Clinical characteristics of severe neonatal enterovirus infection: a systematic review. *BMC Pediatr* [Internet]. 2021[cited 2022 Aug 28];21(1):127. Available from:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7958388/pdf/12887\\_2021\\_Article\\_2599.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7958388/pdf/12887_2021_Article_2599.pdf) doi: [10.1186/s12887-021-02599-y](https://doi.org/10.1186/s12887-021-02599-y)

78. Morriss FH Jr, Lindower JB, Bartlett HL, Atkins DL, Kim JO, Klein JM, et al. Neonatal Enterovirus Infection: Case Series of Clinical Sepsis and Positive Cerebrospinal Fluid Polymerase Chain Reaction Test with Myocarditis and Cerebral White Matter Injury Complications. *AJP Rep* [Internet]. 2016[cited 2022 Jul 30];6(3):e344-51. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5042705/pdf/10-1055-s-0036-1593406.pdf> doi: [10.1055/s-0036-1593406](https://doi.org/10.1055/s-0036-1593406)

79. Freund MW, Kleinveld G, Krediet TG, van Loon AM, Verboon-Maciolek MA. Prognosis for neonates with enterovirus myocarditis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2010[cited 2022 Aug 26];95(3):F206-12. Available from: <https://fn.bmj.com/content/95/3/F206.full> doi: [10.1136/adc.2009.165183](https://doi.org/10.1136/adc.2009.165183)

80. Pichler K, Assadian O, Berger A. Viral respiratory infections in the neonatal intensive care unit—a review. *Front Microbiol* [Internet]. 2018[cited 2022 Sep 03];9:2484. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6202802/pdf/fmicb-09-02484.pdf> doi: [10.3389/fmicb.2018.02484](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02484)

81. Lautz AJ, Zingarelli B. Age-dependent myocardial dysfunction in critically ill patients: role of mitochondrial dysfunction. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019[cited 2022 Jul 28];20(14):3523. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6679204/pdf/ijms-20-03523.pdf> doi: [10.3390/ijms20143523](https://doi.org/10.3390/ijms20143523)

82. Joseph LC, Barca E, Subramanyam P, Komrowski M, Pajvani U, Colecraft HM, et al. Inhibition of NADPH Oxidase 2 (NOX2) prevents oxidative stress and mitochondrial abnormalities caused by saturated fat in cardiomyocytes. *PLoS One* [Internet]. 2016[cited 2022 Aug 26];11(1):e0145750. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4710525/pdf/pone.0145750.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0145750](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145750)

83. Poggi C, Dani C. Sepsis and oxidative stress in the newborn: from pathogenesis to novel therapeutic targets. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2018[cited 2022 Aug 29];2018:9390140. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6098933/pdf/OMCL2018-9390140.pdf> doi: [10.1155/2018/9390140](https://doi.org/10.1155/2018/9390140)
84. Spasojević I, Obradović B, Spasić S. Bench-to-bedside review: Neonatal sepsis-redox processes in pathogenesis. *Crit Care* [Internet]. 2012[cited 2022 Sep 03];16(3):221. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3580597/pdf/cc11183.pdf> doi: [10.1186/cc11183](https://doi.org/10.1186/cc11183)
85. Ghafouri-Fard S, Khoshbakht T, Hussen BM, Taheri M, Arefian N. Regulatory Role of Non-Coding RNAs on Immune Responses During Sepsis. *Front Immunol* [Internet]. 2021[cited 2022 Jul 28];12:798713. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8695688/pdf/fimmu-12-798713.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2021.798713](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.798713)
86. Andrades MÉ, Morina A, Spasić S, Spasojević I. Bench-to-bedside review: Sepsis - from the redox point of view. *Crit Care* [Internet]. 2011[cited 2022 Sep 06];15(5):230. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3334726/pdf/cc10334.pdf> doi: [10.1186/cc10334](https://doi.org/10.1186/cc10334)
87. El-Awady MS, Nader MA, Sharawy MH. The inhibition of inducible nitric oxide synthase and oxidative stress by agmatine attenuates vascular dysfunction in rat acute endotoxemic model. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2017;55:74–80. doi: [10.1016/j.etap.2017.08.009](https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.08.009)
88. Raymond SL, Stortz JA, Mira JC, Larson SD, Wynn JL, Moldawer LL. Immunological defects in neonatal sepsis and potential therapeutic approaches. *Front Pediatr* [Internet]. 2017[cited 2022 Jul 29];5:14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5293815/pdf/fped-05-00014.pdf> doi: [10.3389/fped.2017.00014](https://doi.org/10.3389/fped.2017.00014)



89. Dubner SE, Dodson CK, Marchman VA, Ben-Shachar M, Feldman HM, Travis KE. White matter microstructure and cognitive outcomes in relation to neonatal inflammation in 6-year-old children born preterm. *Neuroimage Clin* [Internet]. 2019[cited 2022 Aug 26];23:101832. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6603335/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.nicl.2019.101832](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101832)
90. de Jong E, Strunk T, Burgner D, Lavoie PM, Currie A. The phenotype and function of preterm infant monocytes: implications for susceptibility to infection. *J Leukoc Biol*. 2017;102(3):645-56. doi: [10.1189/jlb.4ru0317-111r](https://doi.org/10.1189/jlb.4ru0317-111r)
91. Sun XQ, Abbate A, Bogaard HJ. Role of cardiac inflammation in right ventricular failure. *Cardiovasc Res*. 2017;113(12):1441-52. doi: [10.1093/cvr/cvx159](https://doi.org/10.1093/cvr/cvx159)
92. Wu H, Liu J, Li W, Liu G, Li Z. LncRNA-HOTAIR promotes TNF- $\alpha$  production in cardiomyocytes of LPS-induced sepsis mice by activating NF- $\kappa$ B pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;471(1):240-6. doi: [10.1016/j.bbrc.2016.01.117](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.01.117)
93. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious disease: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(2):367-89. doi: [10.1016/j.pcl.2012.12.003](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.12.003)
94. Lv X, Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Mil Med Res* [Internet]. 2016[cited 2022 Jul 28];3:30. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5037896/pdf/40779\\_2016\\_Article\\_99.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5037896/pdf/40779_2016_Article_99.pdf) doi: [10.1186/s40779-016-0099-9](https://doi.org/10.1186/s40779-016-0099-9)
95. Ng PC, Lam HS. Biomarkers in neonatology: the next generation of tests. *Neonatology*. 2012;102(2):145-51. doi: [10.1159/000338587](https://doi.org/10.1159/000338587)
96. Silveira RC, Procianoy RS. Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr*. 1999;88(6):647-50. doi: [10.1080/08035259950169314](https://doi.org/10.1080/08035259950169314)
97. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10. doi: [10.1001/jama.2016.0287](https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287)

98. Wynn JL, Polin RA. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2020;88(1):85-90. doi: [10.1038/s41390-019-0517-2](https://doi.org/10.1038/s41390-019-0517-2)
99. Fleiss N, Coggins SA, Lewis AN, Zeigler A, Cooksey KE, Walker LA, et al. Evaluation of the Neonatal Sequential Organ Failure Assessment and Mortality Risk in Preterm Infants With Late-Onset Infection. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021[cited 2022 Sep 03];4(2):e2036518. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7862993/> doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.36518](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36518)
100. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of neonates born at  $\geq 35$  0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182894. doi: [10.1542/peds.2018-2896](https://doi.org/10.1542/peds.2018-2896)
101. Berardi A, Fornaciari S, Rossi C, Patianna V, Reggiani MLB, Ferrari F, et al. Safety of physical examination alone for managing well-appearing neonates  $\geq 35$  weeks' gestation at risk for early-onset sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(10):1123-7. doi: [10.3109/14767058.2014.946499](https://doi.org/10.3109/14767058.2014.946499)
102. Cotten M, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123(1):58-66. doi: [10.1542/peds.2007-3423](https://doi.org/10.1542/peds.2007-3423)
103. Greenberg RG, Chowdhury D, Hansen NI, Smith PB, Stoll BJ, Sánchez PJ, et al. Prolonged duration of early antibiotic therapy in extremely premature infants. *Pediatr Res*. 2019;85(7):994-1000. doi: [10.1038/s41390-019-0300-4](https://doi.org/10.1038/s41390-019-0300-4)
104. Pacifico Pereira KHN, da Mata Fuchs K, Hibar VY, Dos Santos Correia LEC, Ferreira JCP, de Souza FF, et al. Neonatal sepsis in dogs: Incidence, clinical aspects and mortality. *Theriogenology*. 2022;177:103-15. doi: [10.1016/j.theriogenology.2021.10.015](https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2021.10.015)
105. Husada D, Chanthavanich P, Chotigeat U, Sunttarattiwong P, Sirivichayakul C, Pengsaa K, et al. Predictive model for bacterial late-onset neonatal sepsis in a tertiary care hospital in Thailand. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2020[cited

2022 Aug 27];20(1):151. Available from:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7029566/pdf/12879\\_2020\\_Article\\_4875.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7029566/pdf/12879_2020_Article_4875.pdf) doi: [10.1186/s12879-020-4875-5](https://doi.org/10.1186/s12879-020-4875-5)

106. Wynn JL, Kelly MS, Benjamin DK, Clark RH, Greenberg R, Benjamin DK, et al. Timing of Multiorgan Dysfunction among Hospitalized Infants with Fatal Fulminant Sepsis. *Am J Perinatol*. 2017;34(7):633-9. doi: [10.1055/s-0036-1597130](https://doi.org/10.1055/s-0036-1597130)

107. Martin K, Weiss SL. Initial resuscitation and management of pediatric septic shock. *Minerva Pediatr*. 2015;67(2):141-58.

108. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Intensive Care Med*. 2020;46(Suppl 1):1-9. doi: [10.1007/s00134-019-05877-7](https://doi.org/10.1007/s00134-019-05877-7)

109. Biban P, Gaffuri M, Spaggiari S, Zaglia F, Serra A, Santuz P. Early recognition and management of septic shock in children. *Pediatr Rep [Internet]*. 2012[cited 2022 Jul 26];4(1):e13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3357612/pdf/pr-2012-1-e13.pdf> doi: [10.4081/pr.2012.e13](https://doi.org/10.4081/pr.2012.e13)

110. Jain A, Sankar J, Anubhuti A, Yadav DK, Sankar MJ. Prevalence and outcome of sepsis-induced myocardial dysfunction in children with ‘Sepsis’ ‘With’ and ‘Without Shock’-a prospective observational study. *J Trop Pediatr*. 2018;64(6):501-9. doi: [10.1093/tropej/fmx105](https://doi.org/10.1093/tropej/fmx105)

111. El-Zayat RS, Shalaby AG. Mitral annular plane systolic excursion as a predictor of mortality in children with septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(9):e486-94. doi: [10.1097/pcc.0000000000001661](https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000001661)

112. Basu S, Frank LH, Fenton KE, Sable CA, Levy RJ, Berger JT. Two-dimensional speckle tracking imaging detects impaired myocardial performance in children with septic shock, not recognized by conventional echocardiography. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(3):259-64. doi: [10.1097/pcc.0b013e3182288445](https://doi.org/10.1097/pcc.0b013e3182288445)

113. Watson RS, Crow SS, Hartman ME, Lacroix J, Odetola FO. Epidemiology and outcomes of pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Crit Care Med*

[Internet]. 2017[cited 2022 Aug 29];18(3 Suppl 1):S4–S16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5334773/pdf/nihms828271.pdf>  
doi: [10.1097/pcc.0000000000001047](https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000001047)

114. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017;45(6):1061-93. doi: [10.1097/ccm.0000000000002425](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000002425)

115. Samaraweera SA, Gibbons B, Gour A, Sedgwick P. Arterial versus venous lactate: a measure of sepsis in children. *Eur J Pediatr*. 2017;176(8):1055-60. doi: [10.1007/s00431-017-2925-9](https://doi.org/10.1007/s00431-017-2925-9)

116. Singh Y, Villaescusa JU, da Cruz EM, Tibby SM, Bottari G, Saxena R, et al. Recommendations for hemodynamic monitoring for critically ill children-expert consensus statement issued by the cardiovascular dynamics section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Crit Care* [Internet]. 2020[cited 2022 Jul 26];24(1):620. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7579971/pdf/13054\\_2020\\_Article\\_3326.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7579971/pdf/13054_2020_Article_3326.pdf) doi: [10.1186/s13054-020-03326-2](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03326-2)

117. Shah P, Petersen TL, Zhang L, Yan K, Thompson NE. Using Aggregate Vasoactive-Inotrope Scores to Predict Clinical Outcomes in Pediatric Sepsis. *Front Pediatr* [Internet]. 2022[cited 2022 Sep 03];10:778378. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8931266/pdf/fped-10-778378.pdf>  
doi: [10.3389/fped.2022.778378](https://doi.org/10.3389/fped.2022.778378)

118. Chan KH, Sanatani S, Potts JE, Harris KC. The relative incidence of cardiogenic and septic shock in neonates. *Paediatr Child Health*. 2019;25(6):372-7. doi: [10.1093/pch/pxz078](https://doi.org/10.1093/pch/pxz078)

119. Fisher JD, Nelson DG, Beyersdorf H, Satkowiak LJ. Clinical spectrum of shock in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(9):622-5. doi: [10.1097/pec.0b013e3181ef04b9](https://doi.org/10.1097/pec.0b013e3181ef04b9)

120. Kent AL, Kecskes Z, Shadbolt B, Falk MC. Blood pressure in the first year of life in healthy infants born at term. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(10):1743–9. doi: [10.1007/s00467-007-0561-8](https://doi.org/10.1007/s00467-007-0561-8)

121. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2020[cited 2022 Aug 28];21(2):e52–e106. Available from: [https://journals.lww.com/pccmjournal/Fulltext/2020/02000/Surviving\\_Sepsis\\_Campaign\\_International\\_Guidelines.20.aspx](https://journals.lww.com/pccmjournal/Fulltext/2020/02000/Surviving_Sepsis_Campaign_International_Guidelines.20.aspx) doi: [10.1097/pcc.0000000000002198](https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000002198)

122. Aneja RK, Carcillo JA. Differences between adult and pediatric septic shock. *Minerva Anesthesiol*. 2011;77(10):986-92.

123. Fernández-Sarmiento J, Carcillo JA, Del Castillo AMED, Barrera P, Orozco R, Rodríguez MA, et al. Venous-arterial CO<sub>2</sub> difference in children with sepsis and its correlation with myocardial dysfunction. *Qatar Med J* [Internet]. 2019[cited 2022 Jul 26];2019(3):18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6929515/pdf/qmj-2019-03-018.pdf> doi: [10.5339/qmj.2019.18](https://doi.org/10.5339/qmj.2019.18)

124. Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics*. 1980;65(5):1036–41.

125. Rozycki HJ, Stahl GE, Baumgart S. Impaired sensitivity of a single early leukocyte count in screening for neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6(5):440–2. doi: [10.1097/00006454-198705000-00004](https://doi.org/10.1097/00006454-198705000-00004)

126. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr*. 1979;95(1):89–98. doi: [10.1016/s0022-3476\(79\)80096-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(79)80096-7)

127. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem*. 2004;50(2):279-87. doi: [10.1373/clinchem.2003.025171](https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.025171)

128. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21(3):223-7. doi: [10.1097/qco.0b013e3282fa15dd](https://doi.org/10.1097/qco.0b013e3282fa15dd)

129. Klein JO, Marcy SM. Remington's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn. In: Remington JS, Klein JO, editors. Bacterial sepsis and meningitis. Philadelphia: WB Saunders; 1983, p. 679–735.
130. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(1):16-9. doi: [10.1097/inf.0b013e31822ffc17](https://doi.org/10.1097/inf.0b013e31822ffc17)
131. Christensen RD, Rothstein G, Hill HR, Hall RT. Fatal early onset group B streptococcal sepsis with normal leukocyte counts. *Pediatr Infect Dis.* 1985;4(3):242–5. doi: [10.1097/00006454-198505000-00006](https://doi.org/10.1097/00006454-198505000-00006)
132. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol.* 2008;28(4):275-81. doi: [10.1038/sj.jp.7211916](https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211916)
133. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Jr, Smith PB, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* [Internet]. 2012[cited 2022 Sep 01];88(Suppl 2):S69-74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3513766/pdf/nihms424054.pdf> doi: [10.1016/s0378-3782\(12\)70019-1](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(12)70019-1)
134. Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14(5):362-6. doi: [10.1097/00006454-199505000-00005](https://doi.org/10.1097/00006454-199505000-00005)
135. Spector SA, Ticknor W, Grossman M. Study of the usefulness of clinical and hematologic findings in the diagnosis of neonatal bacterial infections. *Clin Pediatr (Phila)* 1981;20(6):385-92. doi: [10.1177/000992288102000602](https://doi.org/10.1177/000992288102000602)
136. Manzoni P. Hematologic Aspects of Early and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants. *Clin Perinatol.* 2015;42:587-95. doi: [10.1016/j.clp.2015.04.012](https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.04.012)
137. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, Blau N, Fanconi S. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicaemia. *Eur J Pediatr.* 1995;154(2):138–44. doi: [10.1007/bf01991918](https://doi.org/10.1007/bf01991918)

138. Papoff P. Use of hematologic data to evaluate infections in neonates. In: Christensen R, editor. Hematologic Problems of the Neonate. Philadelphia: WB Saunders; 2000, p. 389–404.
139. Hu L, Shi Q, Shi M, Liu R, Wang C. Diagnostic Value of PCT and CRP for Detecting Serious Bacterial Infections in Patients With Fever of Unknown Origin: A Systematic Review and Meta-analysis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017;25(8):e61-9. doi: [10.1097/pai.0000000000000552](https://doi.org/10.1097/pai.0000000000000552)
140. van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP, van der Poll T. Biomarkers in Sepsis. *Crit Care Clin*. 2018;34(1):139-52. doi: [10.1016/j.ccc.2017.08.010](https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.010)
141. Zhu S, Zeng C, Zou Y, Hu Y, Tang C, Liu C. The Clinical Diagnostic Values of SAA, PCT, CRP, and IL-6 in Children with Bacterial, Viral, or Co-Infections. *Int J Gen Med*. 2021;14:7107-13. doi: [10.2147/ijgm.s327958](https://doi.org/10.2147/ijgm.s327958)
142. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):426-35. doi: [10.1016/s1473-3099\(12\)70323-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(12)70323-7)
143. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med* [Internet]. 2017[cited 2022 Jul 28];15(1):15. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5259962/pdf/12916\\_2017\\_Article\\_795.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5259962/pdf/12916_2017_Article_795.pdf) doi: [10.1186/s12916-017-0795-7](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0795-7)
144. Perner A, Gordon AC, De Backer D, Dimopoulos G, Russell JA, Lipman J, et al. Sepsis: frontiers in diagnosis, resuscitation and antibiotic therapy. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1958-69. doi: [10.1007/s00134-016-4577-z](https://doi.org/10.1007/s00134-016-4577-z)
145. Renato Soibelman Procianoy, Rita C. Silveira The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(Suppl 1):80-6. doi: [10.1016/j.jped.2019.10.004](https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.10.004)
146. Greenhow TL, Hung YY, Herz AM. Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months. *Pediatrics*. 2012;129:590-6. doi: [10.1542/peds.2011-1546](https://doi.org/10.1542/peds.2011-1546)

147. Shane AI, Sanchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770-80. doi: [10.1016/s0140-6736\(17\)31002-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31002-4)
148. Corr MP, Fairley D, McKenna JP, Shields MD, Waterfield T. Diagnostic value of mid-regional pro-Adrenomedullin as a biomarker of invasive bacterial infection in children: a systematic review. *BMC Pediatr* [Internet]. 2022[cited 2022 Aug 25];22(1):176. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-022-03255-9> doi: [10.1186/s12887-022-03255-9](https://doi.org/10.1186/s12887-022-03255-9)
149. Masson S, Caironi P, Fanizza C, Thomae R, Bernasconi R, Noto A, et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. *Intensive Care Med*. 2015;41(1):12-20. doi: [10.1007/s00134-014-3514-2](https://doi.org/10.1007/s00134-014-3514-2)
150. Zhang X, Liu D, Liu YN, Wang R, Xie LX. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis. *Crit Care* [Internet]. 2015[cited 2022 Sep 03];19(1):323. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566362/pdf/13054\\_2015\\_Article\\_1032.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566362/pdf/13054_2015_Article_1032.pdf) doi: [10.1186/s13054-015-1032-4](https://doi.org/10.1186/s13054-015-1032-4)
151. Charles PE, Péju E, Dantec A, Bruyère R, Meunier-Beillard N, Dargent A, et al. Mr-Proadm Elevation Upon Icu Admission Predicts the Outcome of Septic Patients and is Correlated with Upcoming Fluid Overload. *Shock*. 2017;48(4):418-26. doi: [10.1097/shk.0000000000000877](https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000877)
152. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med*. 2013;39(11):1945-52. doi: [10.1007/s00134-013-3056-z](https://doi.org/10.1007/s00134-013-3056-z)
153. Spoto S, Cella E, de Cesaris M, Locorriere L, Mazzaroppi S, Nobile E, et al. Procalcitonin and MR-Proadrenomedullin Combination with SOFA and qSOFA Scores for Sepsis Diagnosis and Prognosis: A Diagnostic Algorithm. *Shock*. 2018;50(1):44-52. doi: [10.1097/shk.0000000000001023](https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001023)



154. Abdel-Hady HE, Matter MK, El-Arman MM. Myocardial dysfunction in neonatal sepsis: a tissue Doppler imaging study. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(3):318-23. doi: [10.1097/pcc.0b013e3182257b6b](https://doi.org/10.1097/pcc.0b013e3182257b6b)
155. Matter M, Abdel-Hady H, Attia G, Hafez M, Seliem W, Al-Arman M. Myocardial performance in asphyxiated full-term infants assessed by Doppler tissue imaging. *Pediatr Cardiol.* 2010;31(5):634-42. doi: [10.1007/s00246-010-9661-5](https://doi.org/10.1007/s00246-010-9661-5)
156. Costa S, Zecca E, De Rosa G, De Luca D, Barbato G, Pardeo M, et al. Is serum troponin T a useful marker of myocardial damage in newborn infants with perinatal asphyxia? *Acta Paediatr.* 2007;96(2):181-4. doi: [10.1111/j.1651-2227.2007.00104.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00104.x)
157. Lazar DR, Lazar FL, Homorodean C, Cainap C, Focsan M, Cainap S, et al. High-Sensitivity Troponin: A Review on Characteristics, Assessment, and Clinical Implications. *Dis Markers.* 2022;2022:9713326. doi: [10.1155/2022/9713326](https://doi.org/10.1155/2022/9713326)
158. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med.* 2017;12(2):147-55. doi: [10.1007/s11739-017-1612-1](https://doi.org/10.1007/s11739-017-1612-1)
159. Yu YJ, Su AH, Yang HB, Chen JX. Intermedin1-53 protects cardiac function in rats with septic shock via inhibiting oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(9):2906-13. doi: [10.26355/eurrev\\_201805\\_14993](https://doi.org/10.26355/eurrev_201805_14993)
160. Lodha R, Arun S, Vivekanandhan S, Kohli U, Kabra SK. Myocardial cell injury is common in children with septic shock. *Acta Paediatr.* 2009;98(3):478-81. doi: [10.1111/j.1651-2227.2008.01095.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01095.x)
161. Baranwal AK, Deepthi G, Rohit MK, Jayashree M, Angurana SK, Kumar-M P. Longitudinal Study of CPK-MB and Echocardiographic Measures of Myocardial Dysfunction in Pediatric Sepsis: Are Patients with Shock Different from Those without? *Indian J Crit Care Med.* 2020;24(2):109-15. doi: [10.5005/jp-journals-10071-23340](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23340)

162. van de Locht M, Borsboom TC, Winter JM, Ottenheijm CAC. Troponin Variants in Congenital Myopathies: How They Affect Skeletal Muscle Mechanics. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2020 Aug 26];22(17):9187. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8430961/pdf/ijms-22-09187.pdf> doi: [10.3390/ijms22179187](https://doi.org/10.3390/ijms22179187)
163. Sutanto H, Lyon A, Lumens J, Schotten U, Dobrev D, Heijman J. Cardiomyocyte calcium handling in health and disease: Insights from in vitro and in silico studies. *Prog Biophys Mol Biol*. 2020;157:54-75. doi: [10.1016/j.pbiomolbio.2020.02.008](https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2020.02.008)
164. Chaulin A. Cardiac troponins: contemporary biological data and new methods of determination. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:299–316. doi: [10.2147/vhrm.s300002](https://doi.org/10.2147/vhrm.s300002)
165. Jiang L, Li Y, Zhang Z, Lin L, Liu X. Use of high-sensitivity cardiac troponin I levels for early diagnosis of myocardial injury after neonatal asphyxia. *J Int Med Res*. 2019;47(7):3234-42. doi: [10.1177/0300060519831187](https://doi.org/10.1177/0300060519831187)
166. Yen CC, Chen SY, Chaou CH, Wang CK, Yeh HT, Ng CJ. Prognostic value of cardiac troponin and risk assessment in pediatric supraventricular tachycardia. *J Clin Med* [Internet]. 2021[cited 2020 Aug 29];10(16):3638. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8397214/pdf/jcm-10-03638.pdf> doi: [10.3390/jcm10163638](https://doi.org/10.3390/jcm10163638)
167. Caselli C, Cangemi G, Masotti S, Ragusa R, Gennai I, Ry SD, et al. Plasma cardiac troponin I concentrations in healthy neonates, children and adolescents measured with a high sensitive immunoassay method: high sensitive troponin I in pediatric age. *Clinica Chimica Acta*. 2016;458:68-71. doi: [10.1016/j.cca.2016.04.029](https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.04.029)
168. Lazăr DR, Farcaș AD, Blag C, Neaga A, Zdrengeha MT, Cainap C, et al. Cardiotoxicity: a major setback in childhood leukemia treatment. *Disease Markers* [Internet]. 2021[cited 2020 Sep 03];2021:9. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/dm/2021/8828410.pdf> doi: [10.1155/2021/8828410](https://doi.org/10.1155/2021/8828410)

169. Wilkinson JD, Williams PL, Leister E, Zeldow B, Shearer WT, Colan SD, et al. Cardiac biomarkers in HIV-exposed uninfected children. *AIDS*. 2013;27(7):1099-108. doi: [10.1097/qad.0b013e32835cf21c](https://doi.org/10.1097/qad.0b013e32835cf21c)

170. Das R, Mandal RN, Agarwal A, Kurian S, Mahajan B. Highly sensitive cardiac troponin T as a biomarker of myocardial injury in acyanotic congenital heart disease. *Int J Pediatr Res* [Internet]. 2020[cited 2020 Aug 29];6:069. Available from: <https://www.clinmedjournals.org/articles/ijpr/international-journal-of-pediatric-research-ijpr-6-069.pdf> doi: [10.23937/2469-5769/1510069](https://doi.org/10.23937/2469-5769/1510069)

171. Napolitano LM. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(2):117-25. doi: [10.1089/sur.2017.278](https://doi.org/10.1089/sur.2017.278)

172. National Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: recognition, diagnosis and early management. [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2016[cited 2020 Jul 23]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>

173. National Institute for Health and Care Excellence. Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2021[cited 2020 Jul 23]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng195>

174. Janota J, Simak J, Stranak Z, Matthews T, Clarke T, Corcoran D. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU. *Ir J Med Sci*. 2008;177(1):11-7. doi: [10.1007/s11845-008-0115-5](https://doi.org/10.1007/s11845-008-0115-5)

175. Cetinkaya M, Köksal N, Özkan H. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants. *Am J Crit Care*. 2012;21(5):328-37. doi: [10.4037/ajcc2012312](https://doi.org/10.4037/ajcc2012312)

176. Годлевський АІ, Саволук СІ. Діагностика та моніторинг ендотоксикозу у хірургічних хворих. Вінниця: Нова Книга; 2015. 232 с.

177. Мещишин ІФ. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові. Буковинський медичний вісник. 1998;2(1):156-8.

178. Schwartz PJ, Garson A Jr, Paul T, Stramba-Badiale M, Vetter VL, Wren C. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A task of the

European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2002;23(17):1329-44. doi: [10.1053/euhj.2002.3274](https://doi.org/10.1053/euhj.2002.3274)

179. Москаленко ВФ, редактор. Біостатистика. Київ: Книга Плюс; 2009. 184с.

180. Roy P. Good Clinical Practice (GCP) and declaration of Helsinki. In: 4<sup>th</sup> International Summit on GMP, GCP & Quality Control; 2015 Oct 26-28; Hyderabad, India. J Develop Drugs [Internet]. 2015[cited 2022 Aug 26];4:4. Available from: <https://www.longdom.org/conference-abstracts-files/2329-6631.C1.011-027.pdf> doi: [10.4172/2329-6631.C1.011](https://doi.org/10.4172/2329-6631.C1.011)

181. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the: 64th WMA General Assembly [Internet]. Fortaleza, Brazil: World Medical Association, Inc; 2013[cited 2020 Jul 27]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

182. Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. J Intensive Care [Internet]. 2016[cited 2022 Aug 27];4:22. Available from: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-016-0148-1> doi: [10.1186/s40560-016-0148-1](https://doi.org/10.1186/s40560-016-0148-1)

183. Kim F, Polin RA, Hooven TA. Neonatal sepsis. BMJ [Internet]. 2020[cited 2022 Sep 02];371:m3672. Available from: <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3672.long> doi: [10.1136/bmj.m3672](https://doi.org/10.1136/bmj.m3672)

184. Alzahrani AK. Cardiac function affection in infants with neonatal sepsis. J Clin Trials [Internet]. 2017[cited 2022 Aug 27];7:5. Available from: <https://www.longdom.org/open-access/cardiac-function-affection-in-infants-with-neonatal-sepsis-2167-0870-1000329.pdf> doi: [10.4172/2167-0870.1000329](https://doi.org/10.4172/2167-0870.1000329)

185. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. Crit Care [Internet]. 2020[cited 2022 Sep 06];24(1):287. Available from:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7273821/pdf/13054\\_2020\\_Article\\_2993.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7273821/pdf/13054_2020_Article_2993.pdf) doi: [10.1186/s13054-020-02993-5](https://doi.org/10.1186/s13054-020-02993-5)

186. Orso D, Copetti R. Adrenergic Overstimulation: A Neglected Mechanism of Sepsis-Related Cardiomyopathy. *Chest* [Internet]. 2019[cited 2022 Jul 29];155(3):647. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6435898/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.chest.2018.09.032](https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.032)

187. Juanzhen Li, Botao Ning, Ying Wang, Biru Li, Juan Qian, Hong Ren, et al. The prognostic value of left ventricular systolic function and cardiac biomarkers in pediatric severe sepsis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019[cited 2022 Aug 21];98(13):e15070. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6456134/pdf/medi-98-e15070.pdf> doi: [10.1097/md.00000000000015070](https://doi.org/10.1097/md.00000000000015070)

188. Geri G, Vignon P, Aubry A, Fedou AL, Charron C, Silva S, et al. Cardiovascular clusters in septic shock combining clinical and echocardiographic parameters: a post hoc analysis. *Intensive Care Med.* 2019;45(5):657-67. doi: [10.1007/s00134-019-05596-z](https://doi.org/10.1007/s00134-019-05596-z)

189. Клименко ТМ, Косенко КО. Прогнозування перебігу раннього неонатального сепсису у передчасно народжених дітей. *Здоров'я дитини. Україна.* 2019;8:19-23. doi: [10.15574/SP.2019.104.19](https://doi.org/10.15574/SP.2019.104.19)

190. Klymenko T, Tsodikova O, Serdceva E. Modern approaches to diagnosis and treatment of early-onset neonatal sepsis. *ScienceRise. Medical Science.* 2020;4:49-52.

191. Walley KR. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(4):292-9. doi: [10.1097/mcc.0000000000000507](https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000507)

192. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(1):1-11. doi: [10.1093/ehjci/jeu184](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu184)

193. Kotby AA, Abd Al Aziz MM, Husseiny AH, Al-Fahham MM. Detection of Early Myocardial Injury in Children with Ventricular Septal Defect Using Cardiac Troponin I and Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(8):1548-58. doi: [10.1007/s00246-020-02410-2](https://doi.org/10.1007/s00246-020-02410-2)

194. Schmittinger CA, Dünser MW, Torgersen C, Luckner G, Lorenz I, Schmid S, et al. Histologic pathologies of the myocardium in septic shock: a prospective observational study. *Shock*. 2013;39(4):329-35. doi: [10.1097/shk.0b013e318289376b](https://doi.org/10.1097/shk.0b013e318289376b)

195. Ree IMC, Fustolo-Gunnink SF, Bekker V, Fijnvandraat KJ, Steggerda SJ, Lopriore E. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors. *PLoS One* [Internet]. 2017[cited 2022 Sep 03];12(10):e0185581. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5627935/pdf/pone.0185581.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0185581](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185581)

196. Arif SH, Ahmad I, Ali SM, Khan HM. Thrombocytopenia and bacterial sepsis in neonates. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2012;28(3):147-51. doi: [10.1007/s12288-011-0118-7](https://doi.org/10.1007/s12288-011-0118-7)

197. Eichberger J, Resch E, Resch B. Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers. *Front Pediatr* [Internet]. 2022[cited 2022 Aug 18];10:840288. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8957220/pdf/fped-10-840288.pdf> doi: [10.3389/fped.2022.840288](https://doi.org/10.3389/fped.2022.840288)

198. Anugu NSR, Khan S. Comparing the Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-Reactive Protein in Neonatal Sepsis: A Systematic Review. *Cureus* [Internet]. 2021[cited 2022 Aug 27];13(11):e19485. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8664372/pdf/cureus-0013-00000019485.pdf> doi: [10.7759/cureus.19485](https://doi.org/10.7759/cureus.19485)

199. Quadir AF, Britton PN. Procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers for neonatal bacterial infection. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(6):695-9. doi: [10.1111/jpc.13931](https://doi.org/10.1111/jpc.13931)

200. Pavasini R, Fabbri G, Marchini F, Bianchi N, Deserio MA, Sanguettoli F, et al. Procalcitonin Predicts Bacterial Infection, but Not Long-Term Occurrence of Adverse Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Clin Med* [Internet].

2022[cited 2022 Sep 01];11(3):554. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8836946/pdf/jcm-11-00554.pdf> doi:  
[10.3390/jcm11030554](https://doi.org/10.3390/jcm11030554)

201. Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(6):424-34. doi: [10.1038/s41569-020-00492-2](https://doi.org/10.1038/s41569-020-00492-2)

202. Raja DC, Mehrotra S, Agrawal A, Singh A, Sawlani KK. Cardiac Biomarkers and Myocardial Dysfunction in Septicemia. *J Assoc Physicians India.* 2017;65(12):14-9.

203. Lu J, Wei Z, Jiang H, Cheng L, Chen Q, Chen M, et al. Lactate dehydrogenase is associated with 28-day mortality in patients with sepsis: a retrospective observational study. *J Surg Res.* 2018;228:314-21. doi: [10.1016/j.jss.2018.03.035](https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.03.035)

204. Duman A, Akoz A, Kapci M, Ture M, Orun S, Karaman K, et al. Prognostic value of neglected biomarker in sepsis patients with the old and new criteria: predictive role of lactate dehydrogenase. *Am J Emerg Med.* 2016;34(11):2167-71. doi: [10.1016/j.ajem.2016.06.012](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.06.012)

205. Chaulin AM. Metabolic Pathway of Cardiospecific Troponins: From Fundamental Aspects to Diagnostic Role (Comprehensive Review). *Front Mol Biosci* [Internet]. 2022[cited 2022 Aug 23];9:841277. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9062030/pdf/fmolb-09-841277.pdf> doi: [10.3389/fmolb.2022.841277](https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.841277)

206. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. doi: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368)

207. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015;4(1)3-5. doi: [10.1177/2048872614568073](https://doi.org/10.1177/2048872614568073)

208. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1795-815. doi: [10.1007/s00134-014-3525-z](https://doi.org/10.1007/s00134-014-3525-z)



## ДОДАТОК А

### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

#### *Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:*

1. Vlasova OV, Koliubakina LV, Krecu NM. Clinical-anamnestic peculiarities of the course of neonatal sepsis in newborns. Arch Balk Med Union. 2018;53(3):408-12. doi: [10.31688/ABMU.2018.53.3.15](https://doi.org/10.31688/ABMU.2018.53.3.15) (Здобувач приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

2. Колюбакіна ЛВ, Крецу НМ. Клінічний випадок внутрішньоутробного мікст-інфікування у новонародженої дитини. Інфекційні хвороби. 2020;1:64-7. doi: [10.11603/1681-2727.2020.1.10783](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.1.10783) (Здобувач запропонувала ідею публікації, виконала літературний пошук, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

3. Колоскова ОК, Крецу НМ, Білоус ТМ. Щодо окремих клініко-параклінічних маркерів сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції в новонароджених. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2021;2:41-8. doi: [10.15574/PP.2021.86.41](https://doi.org/10.15574/PP.2021.86.41) (Здобувач проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

4. Kretsu N, Koloskova O, Bilous T. Clinical-anamnestic and echocardiographic markers of neonatal sepsis at different gestation age of newborn. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2021;127(4):107-15. doi: [10.32345/USMYJ.4\(127\).2021.107-115](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(127).2021.107-115) (Здобувач виконала літературний пошук, проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

5. Крецу НМ, Колоскова ОК, Козьма ОМ. Клініко-лабораторні особливості перебігу раннього і пізнього неонатального сепсису на етапі пологодопоміжних закладів. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2022;10(1):25-32. doi: [10.21272/eumj.2022;10\(1\):25-32](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):25-32) (Здобувач запропонувала ідею публікації, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

6. Крецу НМ, Колоскова ОК, Шахова ОО. Міокардіальна дисфункція як складова поліорганної невідповідності. Український журнал Перинатологія і

Педіатрія. 2022;2:12-6. doi: [10.15574/PP.2022.90.12](https://doi.org/10.15574/PP.2022.90.12) (Здобувач запропонувала ідею публікації, виконала літературний пошук, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

7. Kretsu N, Koloskova O, Bilous T. Peculiarities of changes in the cardiovascular system in the course of sepsis in newborns. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*. 2022;18(2):157–62. doi: [10.15557/PiMR.2022.0023](https://doi.org/10.15557/PiMR.2022.0023) (Здобувач проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

8. Koloskova OK, Kretsu NM. Diagnostics of septic myocardial dysfunction in neonates. *Сучасна педіатрія*. Україна. 2022;5:19-25. doi: [10.15574/SP.2022.125.19](https://doi.org/10.15574/SP.2022.125.19) (Здобувач проводила обстеження пацієнтів, виконала літературний пошук, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

#### ***Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації::***

9. Крецу НМ. Оцінка стану кардіоваскулярної системи у померлих з неонатальним сепсисом. В: Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 316. (Здобувач виконала аналіз та статистичну обробку, публікацію тез).

10. Крецу НМ. Стан кардіоваскулярної системи у хворих на неонатальний сепсис немовлят. В: Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених, ВІМСО 2019; 2019 Кві 2-5; Чернівці. ВІМСО Journal. 2019;2019:252. (Здобувач виконала аналіз та статистичну обробку, написання та публікацію тез).

11. Крецу НМ. Діагностичне значення біомаркерів ураження кардіоваскулярної системи при неонатальному сепсисі. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019;13(3):30. (Здобувач виконала аналіз та статистичну обробку, написання тез).

12. Крецу НМ. Лактатдегідрогеназа як маркер ураження кардіоваскулярної системи при неонатальному сепсисі. В: Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 292-3. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

13. Kretsu NM. Features of cardiovascular system lesion in neonates with sepsis. In: Proceedings international scientific and practical conference International scientific integration "2020"; 2020 Nov 13-14; Washington, USA. Washington; 2020, p. 222-3. *(Здобувач виконала аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

14. Kretsu NM. Some aspects of cardiovascular system lesion in neonates with sepsis. В: Матеріали підсумкової 102-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 8, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 268-9. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

15. Kretsu NM. Some clinical, laboratory and echocardiographic markers of myocardial septic dysfunction in neonates of various gestational age. В: Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2021; 2021 Кві 7-8; Чернівці. ВІМСО Journal. 2021;2021:145 *(Здобувач проводила обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

16. Крецу НМ, Козьма ОМ. Certain markers of the cardiovascular dysfunction in neonatal sepsis depending on the gestational age of newborns. В: Матеріали XV конгресу педіатрів України; 2021 Жов 12-13; Київ. Київ; 2021, с. 61-2. *(Здобувач проводила обстеження пацієнтів, виконала літературний пошук, аналіз та статистичну обробку, публікацію тез)*

17. Крецу НМ. Електрокардіографічні маркери міокардіальної дисфункції у новонароджених з сепсисом. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 287-8. *(Здобувач проводила обстеження пацієнтів, виконала літературний пошук, аналіз та статистичну обробку, публікацію тез)*

18. Колоскова ОК, Крецу НМ. Аналіз чинників ризику розвитку вродженої пневмонії. В: Матеріали II міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині; 2021 Жов 15-16; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 42-3. *(Здобувач проводила обстеження пацієнтів, виконала літературний пошук, аналіз та статистичну обробку, публікацію тез)*

19. Колоскова ОК, Крецу НМ. Окремі клініко-параклінічні особливості вродженої пневмонії. В: Матеріали II міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині; 2021 Жов 15-16; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 43-4. *(Здобувач проводила обстеження пацієнтів, виконала літературний пошук, аналіз та статистичну обробку, публікацію тез).*

***Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:***

20. Kretsu N, Koloskova O, Bilous T. Markers of myocardial dysfunction in neonates with sepsis of various gestational age. Acta Medica International. 2021;8(2):132-7. doi: [10.4103/amit.amit\\_53\\_21](https://doi.org/10.4103/amit.amit_53_21) *(Здобувач проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).*

## ДОДАТОК Б

### Відомості про апробацію результатів дисертації:

1. 100-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м.Чернівці, 11, 13, 18 лютого 2019 р.) – публікація тез.

2. Буковинський медико-фармацевтичний конгрес студентів та молодих вчених, ВІМСО (м.Чернівці, 2-5 квітня 2019р.) – публікація тез.

3. 101–а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, 10, 12, 17 лютого 2020 р.) – публікація тез, усна доповідь.

3. Міжнародна науково-практична конференція «International scientific integration» (США, 13-14 листопада 2020 р.) – публікація тез.

4. 102-а підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 08, 10, 15 лютого 2021 р.) – публікація тез, усна доповідь.

5. Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених, ВІМСО (м.Чернівці, 7-8 квітня 2021 р.) – публікація тез.

4. XV конгрес педіатрів України (м.Київ, 12-13 жовтня 2021 р.) – стендова доповідь.

5. 103-я підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 07, 09, 14 лютого 2022 р.) – публікація тез, усна доповідь.

5. II міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині» (м. Чернівці, 15-16 жовтня 2021 р.) – публікація тез, усна доповідь.

6. Науково-практична конференція з міжнародною участю "ІПП-2022: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії" пам'яті видатного українського вченого педіатра академіка НАМН України Віталія Григоровича Майданника (м. Київ, 3-4 березня 2022 р.) – усна доповідь.

7. Науково-практична конференція «Перинатальні інфекції. Потенційні ризики для плода та новонародженого. Мультидисциплінарність допомоги» (Вінниця, 21-22 травня 2022 р) – усна доповідь.

## ДОДАТОК В

«Затверджую»

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)


“ 15 ” грудня 2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Оптимізація діагностики кардіоваскулярних порушень у новонароджених з сепсисом.
2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний  
(назва закладу, автор)  
університет, 58000, м.Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Безруков Л.О., Крецу Н.М.
3. Джерело інформації: Стаття : Diagnostic value of biomarkers of cardiovascular system lesions in neonates / Bezrukov L., Kretsu N. / Педиатрия. Восточная Европа. – 2020. - №1 (8) - С. 8-13.
4. Дата, коли впроваджено 1.10.2020 - 15.12.2020.
5. Загальна кількість спостережень: 15
6. Результати застосування методу за період з 1.10.20. по 15.12.20.  
позитивні (кількість спостережень) 15  
невизначені (кількість спостережень) -  
негативні (кількість спостережень) -
7. Ефективність впровадження: вдосконалення діагностики кардіоваскулярних порушень при неонатальному сепсисі з метою оптимізації лікування.
8. Заключення, пропозиції: Впровадити в лікувальних закладах України!

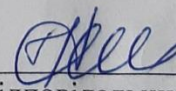
Підпис

Ткачук О.В.  
(відповідальний за впровадження)


  
 «Затверджую»
   
Генеральний директор
  
КП. Яковлук Андрій Власов ОО
  
 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)
   
«15» березня 2022р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Спосіб прогнозування ризику розвитку міокардіальної дисфункції у новонароджених з сепсисом.
2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний  
(назва закладу, автор)  
університет, 58000, м.Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Крецу Н.М., Колоскова О.К., Білоус Т.М.
3. Джерело інформації: Стаття: Kretsu Natalia, Koloskova Olena, Bilous Tetiana Markers of myocardial dysfunction in neonates with sepsis of various gestational age. Acta Medica International.2021;8(2):132-137
4. Дата, коли впроваджено 1-й квартал 2022р.
5. Загальна кількість спостережень: 43
6. Результати застосування методу за період з \_\_\_\_\_ по \_\_\_\_\_
  - позитивні (кількість спостережень) 43
  - невизначені (кількість спостережень) 2
  - негативні (кількість спостережень) -
7. Ефективність впровадження: оптимізація підходів до діагностики міокардіальної дисфункції у новонароджених з сепсисом.
8. Заключення, пропозиції: Впровадити в медичних закладах України.

Підпис  зав. ВАІТН Камушнік О.І.  
 (відповідальний за впровадження)



«Затверджую»

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

2022р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Удосконалення підходів до верифікації сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції в новонароджених.

2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний університет, 58000, м.Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Колоскова О.К., Крецу Н.М., Білоус Т.М.

3. Джерело інформації: Стаття: Колоскова О.К., Крецу Н.М., Білоус Т.М. Щодо окремих клініко-параклінічних маркерів сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції в новонароджених. Український журнал Педіатрія та Перинатологія. 2021. №2(86): 41-48

4. Дата, коли впроваджено 1-й квартал 2022р.

5. Загальна кількість спостережень: 15

6. Результати застосування методу за період з \_\_\_\_\_ по \_\_\_\_\_  
позитивні (кількість спостережень) 13  
невизначені (кількість спостережень) 2  
негативні (кількість спостережень) -

7. Ефективність впровадження: удосконалення підходів діагностики з метою вчасної верифікації сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції в новонароджених.

8. Заключення, пропозиції: Внедрити в клінічну практику новонароджених закладах України

Підпис \_\_\_\_\_

(відповідальний за впровадження)

