

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

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 «Медицина»

спеціалізація 228 «Педіатрія»

на тему:

**«ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ
СИСТЕМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ГІПОКСИЧНО-
ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ»**

Виконала:

здобувач вищої освіти

VI курс, групи 12

медичного факультету

222 «Медицина», магістр

Галак В.Ю.

Керівник:

асистент кафедри

педіатрії та дитячих інфекційних

хвороб,

PhD Крецу Н.М.

Рецензенти:

доцент закладу вищої освіти

кафедри

педіатрії та дитячих інфекційних

хвороб

к.мед.н. Колюбакіна Л.В.

доцент закладу вищої освіти

кафедри

педіатрії та медичної генетики

к.мед.н. Хлуновська Л.Ю.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	2
ВСТУП.....	5
ОСНОВНА ЧАСТИНА.....	11
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	11
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	23
2.1. Загальна характеристика хворих	23
2.2. Методи об'єктивного дослідження.....	25
2.3. Методи статистичного аналізу.....	26
2.4. Дотримання принципів біоетики.....	27
РОЗДІЛ 3. УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ НОВОНАРОДЖЕНИХ НА ТЛІ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ.....	28
3.1. Клініко-анамнестичні та параклінічні особливості перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених.....	28
3.2. Значення окремих функціональних показників у верифікації серцево-судинних порушень за різного ступеня тяжкості гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених.....	33
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	40
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	48
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ.....	50
Аналіз проходження перевірки на академічну доброчесність.....	51
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	52

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AP	Абсолютний (атрибутивний) ризик
АСТ	Аспартатамінотрансфераза
ВШ	Відношення шансів
ВІТН	Відділення інтенсивної терапії новонароджених
ВООЗ	Всесвітньої організації охорони здоров'я
ВПДВРН	Відділення постінтенсивного догляду, виходжування та реабілітації новонароджених
ВР	Відносний ризик
ГІЕ	Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія
ЕКГ	Електрокардіографія
Ехо-КГ	Ехокардіографія
КДР	Кінцевий діастолічний розмір
КДО	Кінцевий діастолічний об'єм
ДЛПд	Діаметр лівого передсердя в діастолу
ТЗСЛШд	Товщина задньої стінки лівого шлуночку в діастолу
МОД	Мультиорганна дисфункція
ПШ (ЛШ)	Правий (лівий) шлуночок
САТ	Середній артеріальний тиск
Ст	Специфічність
ПА	Перинатальна асфіксія
ФВ	Фракція викиду
ФУ	Фракція укорочення
ЧСС	Частота серцевих скорочень
Чт	Чутливість
ШВЛ	Штучна вентиляція легень
95% ДІ	95% довірчий інтервал

СК	Креатинкіназа
СК-МВ	Креатинкіназа МВ
nCPAP	Неінвазивний метод штучної вентиляції легень
NT -proBNP	N - кінцевий промозковий натрійуретичний пептид
P	Критерій вірогідності за Стьюдентом
SpO ₂	Показник сатурації

ВСТУП

Актуальність проблеми

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), асфіксія при народженні вражає від чотирьох до дев'яти мільйонів новонароджених щороку, і є причиною приблизно 900 000 смертей та є однією з головних причин ранньої неонатальної смертності та третьою основною причиною смерті дітей віком до 5 років [1]. Близько у 35 % новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ) розвиваються довгострокові нейророзвиткові наслідки, такі як розумова відсталість, епілепсія, церебральний параліч та труднощі з навчанням, тоді як 25% помирають протягом перших двох років життя [2].

Перинатальна асфіксія (ПА) - це порушення кровообігу або порушення газообміну до або від плода в антенатальному, інтранатальному або постнатальному періоді. Внаслідок зниження або повного припинення плацентарного або легеневого (відразу після народження) газообміну розвивається часткова або повна киснева недостатність, що призводить до прогресуючої гіпоксемії та гіперкапнії. Клінічно даний стан маніфестує ознаками кардіореспіраторних та неврологічних порушень з можливим розвитком в подальшому гіпоксично-ішемічної енцефалопатії та проявів мультиорганної дисфункції (МОД) [3]. Аналіз випадків тяжкої ГІЕ демонструє наявність в анамнезі прекоцептуальних та інтранатальних факторів ризику у 69 % новонароджених, при цьому 24 % немовлят мають комбінацію таких факторів, у 5 % виявляються тільки інтранатальні і лише у 5 % не можливо встановити значущих факторів ризику [4].

Антенатальні фактори ризику включають ожиріння, діабет, дисфункцію щитоподібної залози, кесарів розтин в анамнезі, прееклампсію, затримку внутрішньоутробного розвитку плода, патологічний об'єм амніотичної рідини та порушення серцевого ритму плода, гестаційний вік та масу тіла дитини при народженні. Серед інтранатальних факторів ризику виділяють відшарування плаценти, клінічний хоріоамніоніт, патологічний перебіг першого періоду та затяжний другий період пологів, застосування окситоцину, наявність меконію в

амніотичній рідині [5]. Тому, саме гіпоксично-ішемічна енцефалопатія попри значні досягнення в галузі технології моніторингу та розуміння фетальної і неонатальної патології, є однією з найбільш частих причин виникнення дитячого церебрального паралічу та інших видів тяжкого неврологічного дефіциту у дітей [4].

Окрім гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, ПА викликає клінічно значущі порушення в серцево-судинній системі, починаючи від зміни частоти серцевих скорочень (ЧСС) і системних коливань артеріального тиску до більш глибоких змін, таких як дисфункція міокарда, ішемія міокарда та гіпертензія легеневої артерії.

Так, гіпоксія призводить до порушення вегетативної регуляції коронарних судин, погіршення енергетичного обміну з різким зменшенням утворення макроергічних сполук у мітохондріях кардіоміоцитів. Ацидоз, гіперкатехоламінемія, гіпоглікемія, погіршення реологічних властивостей крові є визначальними в патогенезі гіпоксичного ураження кардіоміоцитів у когорті новонароджених [2]. Про зв'язок гіпоксичного ураження міокарда з різноманітними порушеннями серцевого ритму і провідності свідчать дані морфологічних досліджень. Зокрема, у провідній системі серця виявляються ознаки апоптозу і дистрофії, простежується певний взаємозв'язок вираженості морфологічних змін із клінічно виявленими порушеннями ритму і провідності. Кінцевим морфологічним підсумком гіпоксичного ураження серця може стати вогнищева дистрофія, яка має два варіанти розрішення: повне, яке характеризується повноцінним відновлення функцій, або ж формування вогнищового кардіосклерозу в подальшому [5].

На сьогодні, під кардіоміопатіями розуміють захворювання нез'ясованої етіології з переважним ураженням міокарда, за якого його скорочувальні білки втрачають частину своїх властивостей, через що процес скорочення серцевого м'яза стає недостатньо ефективним. У свою чергу, це негативним чином позначається на всьому кровообігу дитини - виникають і поступово прогресують симптоми серцевої недостатності. Розрізняють первинні (ідіопатичні) та

вторинні кардіоміопатії [2]. Транзиторна постгіпоксична ішемія міокарда належить до вторинних кардіоміопатій і реєструється переважно в перші години та дні життя новонароджених з максимальними проявами на 3-7-му добу після народження. Серед гемодинамічних чинників додаткову суттєву роль у розвитку постгіпоксичної кардіоміопатії відіграють транзиторна легенева гіпертензія, підвищення артеріального тиску, закриття фетальних комунікацій, що створюють додаткове навантаження на міокард зі зниженими функціональними можливостями [4].

Тому, високий індекс підозри на серцево-судинну дисфункцію є важливим у новонароджених з клінічними та біохімічними ознаками гіпоксично-ішемічного ураження, але, на жаль, звичайні серцево-судинні маркери (тобто артеріальний тиск і частота серцевих скорочень) визнаються, як пізні маркери недостатньої роботи міокарда для підтримки належної перфузії органів та оксигенації тканин [6]. Поряд з відсутністю чіткості щодо порогів для гемодинамічного скринінгу та втручання, традиційні параметри ускладнюють точне визначення природи серцево-судинної нестабільності або розшифровку того, чи є це результатом пошкодження серця, внутрішньо- та екстракардіального шунтування, змін системного та легеневого судинного опору чи розвитку незрілого міокарда.

На сьогодні, гемодинамічна оцінка за допомогою ехокардіографії (Ехо-КГ) дозволяє підвищити точність діагностики завдяки цілеспрямованому підходу, яке може доповнити клінічне обстеження та точніше оптимізувати підходи у верифікації постгіпоксичного ураження міокарду. Хоча ехокардіографія може слугувати підставою для формулювання діагностичних критеріїв, проте необхідні подальші дослідження, щоб визначити співвідношення ризику/користі лікування та порогови для початку лікування [7].

Таким чином, проблема ранньої діагностики постгіпоксичних порушень зі сторони серцево-судинної системи є актуальною в неонатальній практиці, а своєчасне використання доступних функціональних методик дозволить діагностувати дані порушення на ранніх стадіях їх розвитку.

Мета дослідження – удосконалення діагностики серцево-судинних порушень у новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією на підставі аналізу результатів функціональних методів обстеження.

Об'єкт дослідження: ураження серцево-судинної системи у новонароджених на тлі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, результати лабораторних та функціональних досліджень.

Методи дослідження: ретроспективний аналіз клінічних (анамнестичні дані, дані об'єктивного обстеження), клініко-лабораторних досліджень, інструментальних досліджень (електрокардіографія, ехокардіографія); математичні (статистична обробка отриманих даних на персональному комп'ютері в програмі «Statistica- v.8.0» (StatSoft, USA) та Exel XP для Windows.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати клініко-анамнестичні дані новонароджених та вивчити перинатальні особливості ризику розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії як невід'ємного чинника розвитку міокардіальної дисфункції.
2. Вивчити клініко-параклінічні особливості ураження серцево-судинної системи у новонароджених на тлі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.
3. Встановити діагностичну цінність окремих функціональних маркерів у виявленні кардіоваскулярної дисфункції асоційованої із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією новонароджених.

Апробація результатів:

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті» присвячена пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резніка (16-18 квітня 2025р., м. Одеса). Доповідь на тему «Окремі електрокардіографічні маркери міокардіальної дисфункції у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією». *(Доповідач)*
2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасний стан та пріоритети модернізації науки, освіти та суспільства», (21 січня 2025р., м. Полтава). «Актуальні питання постгіпоксичного ураження міокарду у новонароджених (огляд літератури)». Галак В.Ю., Крецу Н.М. – ст.50-51.
3. Галак В.Ю., Крецу Н.М. Вплив перинатальної асфіксії на ехокардіографічні показники новонароджених (огляд літератури). Colloquium-journal №40 (233), 2025 Część 1. Warszawa, Polska. – ст.16-18.

Практичне значення одержаних результатів:

Результати роботи суттєво розширюють сучасні уявлення про вплив гіпоксії на серцево-судинну систему. Запропоновано підхід до оптимізації у верифікації кардіоваскулярних порушень, які асоціюються із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією шляхом використання доступних функціональних методів дослідження.

Обґрунтовано значущість застосування функціональних методів діагностики стану серцево-судинної системи (електрокардіографія та ехокардіографія) всім новонародженим із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією ще на етапі пологодопоміжних закладів та наступних етапах надання медичної допомоги з метою своєчасної діагностики кардіоваскулярних розладів та запобіганню розвитку незворотніх постгіпоксичних змін в міокарді.

Наукова новизна:

1. В роботі вивчено вплив гіпоксії на стан серцево-судинної системи залежно від ступеня тяжкості гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених.

2. На підставі отриманих даних розширено діагностичні підходи щодо верифікації серцево-судинних порушень на тлі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

3. Визначено діагностичну цінність окремих функціональних методів дослідження, які дозволяють оптимізувати діагностичний процес при підозрі на міокардіальну дисфункцію, індуковану впливом гіпоксії: ознаки порушення процесів реполяризації на ЕКГ (ВШ=10,6, ВР=2,8, АР=52 %), комплексне збільшення амплітуди зубця S у I грудному відведенні та амплітуди зубця R в VI грудному відведенні відносно референтних значень (ВШ=11,7, ВР=2,1, АР=45 %) та перевищення рівня ФВ ЛШ вище референтних значень (ВШ=25,3, ВР=2,4, АР=54 %).

ОСНОВНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Перинатальна асфіксія — важка патологія з високою летальністю та тяжкими віддаленими наслідками. Незважаючи на зусилля, спрямовані на зниження захворюваності та наслідків, перинатальна асфіксія продовжує зустрічатися в усьому світі і становить 23% усіх смертей новонароджених і 8% смертей у дітей [8].

Саме внаслідок перинатальної асфіксії розвивається неонатальна гіпоксично-ішемічна енцефалопатія - стан ураження головного мозку плода або новонародженого, що характеризується зменшенням постачання крові (ішемія) і кисню (гіпоксія) у плода чи немовляти під час або після народження. Основним патогенетичним механізмом, що лежить в основі неврологічного пошкодження при ГІЕ в результаті гіпоксемії/ішемії або обох процесів, є порушення надходження глюкози та кисню до головного мозку, що спричиняє первинну енергетичну недостатність та ініціює каскад біохімічних подій, що призводять до клітинної дисфункції та, зрештою, до клітинної смерті [9]. Послідовне реперфузійне пошкодження часто погіршує метаболізм головного мозку шляхом посилення пошкодження внаслідок окисного стресу. Підкреслюється конкретна роль збільшення кількості позаклітинного глутамату, надмірної активації глутаматних рецепторів, збільшення цитозольного кальцію (Ca^{2+}) і генерації вільних радикалів. Часові аспекти змін у метаболізмі глюкози та енергії внаслідок ГІЕ були ідентифіковані та включають первинну та вторинну енергетичну недостатність [10].

Відразу після впливу ішемічного чинника відмічаються прояви первинної енергетичної недостатності, а саме: виснаження кисню перешкоджає окисному фосфорилуванню (зменшенню високоенергетичних фосфорильованих сполук, таких як АТФ і фосфокреатин) і призводить до переходу на анаеробний метаболізм, спричиняючи накопичення лактату та пов'язаного з ним H^+ . Накопичення лактату та пов'язаного з ним H^+ спочатку є корисним для

адаптації до дефіциту кисню, але пізніше, з прогресуванням утворення лактату, воно має шкідливий вплив на (1) порушення судинної ауторегуляції, потенційну можливість прогресуючого ішемічного пошкодження, (2) інгібування активності фосфофруктокінази низьким рН і (3) біохімічний каскад, що призводить власне до пошкодження клітин [11]. Виникнення вторинної енергетичної недостатності змінюється залежно від виду та характеру гіпоксії з початком належним чином через 8–16 годин та через 24–48 годин. Так, рівні високоенергетичних фосфатів відновлюються до базових рівнів через 2-3 години після реперфузії та реоксигенації, а друге зниження високоенергетичних фосфатів виражено протягом наступних 48 годин [12]. Початкове зниження високоенергетичного фосфату запускає низку додаткових механізмів, починаючи зі збою АТФ-залежного $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ насоса. Відмова міжклітинного іонного насоса призводить до внутрішньоклітинного накопичення Na^+ , Ca^{2+} і води (цитотоксичний набряк) з наступною деполяризацією мембрани, надмірним вивільненням збуджуючих нейромедіаторів, зокрема глутамату, підвищенням цитозольного Ca^{2+} , активацією фосфоліпази та утворенням вільних радикалів.

Протягом останніх 2 десятиліть окремі дослідження продемонстрували критичну роль саме глутамату як медіатора загибелі нейронів при ГІЕ [13]. Глутамат є переважаючим збуджуючим амінокислотним нейромедіатором у мозку та має 3 основні типи іонотропних рецепторів (NMDA, AMPA та КА), а також групу пов'язаних із G-білком метаботропних глутаматних рецепторів, які існують у більшості нейронів і глії. Зазвичай іонотропні рецептори глутамату працюють спільно, стабілізуючи синапси та демонструючи послідовну участь у залежній від активності пластичності нейронів і збудженні нейронів для звичайних завдань, таких як навчання та пам'ять. Однак їх життєва роль і посилена функція в перинатальному періоді також роблять нейрони більш вразливими. Позаклітинні концентрації глутамату багаторазово збільшуються при ГІЕ [14], а специфічні блокатори каналів рецепторів глутамату полегшують пошкодження мозку при даній нозології [15]. Онтогенез

глутамату, тимчасова щільна експресія NMDA-рецепторів і GluR2-дефіцитних AMPA-рецепторів, має відношення до вразливості незрілих ділянок мозку до загибелі клітин при ГІЕ [16]. Наявність субодиниці GluR2 робить рецептори AMPA непроникними для кальцію.

Збільшення позаклітинної концентрації глутамату та активація глутаматних рецепторів після гіпоксії-ішемії запускає подальший каскад метаболічних процесів, зокрема, збільшення цитозольного Ca^{2+} через надходження через відкриті NMDA і проникні для кальцію AMPA-рецепторні канали та інші залежні від напруги Ca^{2+} каналів і вивільнення кальцію з внутрішньоклітинних запасів. Шкідливі ефекти підвищення цитозольного кальцію включають активацію нейрональної синтази оксиду азоту (nNOS) з утворенням оксиду азоту, утворення вільних радикалів і деградацію клітинних ліпідів шляхом активації фосфоліпаз, клітинних білків шляхом активації протеази та клітинної ДНК шляхом активації нуклеаз, а також активацію мітохондріальних пошкоджень [17]. Підвищення проникності зовнішньої мембрани мітохондрій, у свою чергу, викликає мітохондріальне вивільнення цитохрому С, активаційне розщеплення каспаз 9 і 3 і фактор, що індукує апоптоз [18].

Комбіновані ефекти клітинної енергетичної недостатності, ацидозу, вивільнення глутамату, внутрішньоклітинного накопичення Ca^{2+} , перекисного окислення ліпідів і нейротоксичності оксиду азоту призводять до руйнування основних компонентів клітини та її остаточної загибелі.

Механізм загибелі нейрональних клітин після впливу гіпоксії-ішемії включає нейрональний некроз та апоптоз, залежно головним чином від тяжкості ураження та стану дозрівання клітини. Існує нерозривність між явищами некрозу та апоптозу, і часто рання смерть клітин виглядає некротичною, а пізніша смерть клітин виглядає апоптичною. Початкове зниження рівня високоенергетичних фосфатів призводить до порушення АТФ-залежної Na^{+} - K^{+} помпи, яка при тяжкому ураженні викликає гострий приплив Na^{+} , Cl^{-} і води з наступним набряком клітин, лізисом клітин і, отже, ранньою

загибеллю клітин через некроз, тоді як при менш тяжкому ураженні відбувається деполяризація мембрани з подальшим каскадом токсичності та окисного стресу, що призводить до відстроченої смерті клітин, головним чином до апоптозу. Апоптоз є більш поширеним способом смерті в перинатальному мозку, і було чітко визначено як каспазозалежні, так і каспазоне залежні механізми апоптотичної смерті клітин [19].

Експериментальні дослідження показали, що первинно під впливом гіпоксії в нейроні відмічається цитоплазматична вакуолізація, спричинена набряком мітохондрій, що відбувається протягом 5-30 хвилин після первинного впливу гіпоксії, а олігодендроцити виявляють приблизно таку ж чутливість до дефіциту глюкози та кисню, як і нейрони. У незрілому та зрілому мозку порядок клітинних елементів, вразливих до гіпоксії-ішемії, наступний: нейрон > олігодендроцит > астроцит > мікроглія [20]. Юе та ін. продемонстрували, що апоптотична загибель нейронів переважає серед незрілих нейронів, тоді як загибель некротичних клітин переважає серед зрілих нейронів [21].

Основна форма гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку в незрілому мозку залучає церебральну білу речовину, викликаючи перивентрикулярну лейкомаляцію [22]. Незрілий мозок має схильність до ішемії церебральної білої речовини через наявність (1) судинних кінцевих зон і рубіжних зон у цій ділянці та (2) порушення цереброваскулярної ауторегуляції. Несс та ін. відзначили перехід клітинної смерті в білій речовині від ранньої некротичної смерті до гібридної клітинної смерті до класичного апоптозу між 4 та 24 годинами відновлення після гіпоксії-ішемії [23]. Відстрочений час апоптозу підтверджує доцільність втручань для покращення клінічних результатів для новонароджених, які пережили пологову асфіксію.

Незважаючи на те, що більшість досліджень зосереджено на гіпоксичному ураженні головного мозку та тому, як зменшити його вплив, вплив на серцево-судинну систему є не менш важливим. Деякі дослідження повідомляють, що 78% із загальної кількості немовлят із важкими проявами ПА

мали серцеві ускладнення; в інших значення коливаються від 25 до 60% випадків [24].

Дисфункція серцево-судинної системи неодноразово асоціювала із негативними прогностичними наслідками у новонароджених із асфіксією. Як було показано раніше, новонароджені з важкою асфіксією, яка корелює з ознаками серцевої недостатності, зазвичай не одужують і помирають протягом першого тижня життя [25]. Це ще одна вагома причина, чому слід докласти зусиль, щоб якомога раніше верифікувати кардіоваскулярні порушення та зосередитися на використанні всіх доступних ресурсів, щоб зупинити або запобігти подальшому пошкодженню міокарда.

Незалежно від причини гіпоксії існує послідовність серцево-судинних змін, які виникають у дітей з асфіксією при народженні. Невдовзі після початку впливу асфіксії у новонародженого настає період «первинного апное», який також супроводжується глибокою брадикардією [26]. Артеріальний тиск зазвичай підтримується під час первинного апное через периферичну вазоконстрикцію та перерозподіл крові від нежиттєво важливих органів до серця, центральної нервової системи та надниркових залоз [27]. Якщо вплив гіпоксії продовжується - виникає вторинне або термінальне апное. Вторинне апное пов'язане зі значним зниженням артеріального тиску, і без втручання і надання допомоги новонародженим зрештою відбудеться зупинка серця [28]. Наступні наслідки асфіксії згубні для багатьох систем органів. Саме тому, основною причиною мультиорганної дисфункції, ймовірно, і є власне серцево-судинні наслідки асфіксії.

Здорова клітина міокарда при народженні дитини все ще адаптована до роботи в умовах відносної гіпоксії (тобто, 20–25 мм рт.ст. PO_2), але з відносно низьким виходом енергії, використовуючи гліколітичні шляхи. Це корелює з тим, що серце не потребує високої продуктивності до народження. У випадку перинатальної асфіксії це може виявитися корисним, оскільки незрілий метаболізм міокарда пристосований до низького споживання кисню, а метаболізм жирних кислот (в подальшому після народження) вимагає більше

кисню, ніж гліколітична активність. Поступово постнатальний метаболізм розвивається в напрямку організації дорослої клітини та енергетичного метаболізму. Таким чином, неонатальний кардіоміоцит є відносно стійким до ішемії, але, як обговорюється нижче, менш стійким до ішемічно-реперфузійного пошкодження, головним чином через високу вразливість до окислювального стресу, пов'язаного з реоксигенацією [8].

Клітини міокарда новонароджених дуже вразливі до апоптозу, ознаки якого додатково посилюється гіпоксією через інгібування синтезу аденозинтрифосфату [29]. Ключовою ланкою у клітинній відповіді на гіпоксію/ішемію є фактор 1- α , індукований гіпоксією (HIF-1 α), регулятор транскрипції численних генів, залучених до механізмів адаптації та виживання клітин, що переходять від нормоксичних умов до гіпоксичних. Накопичення HIF-1 α впливає на клітинний метаболізм шляхом збільшення анаеробного гліколізу та зменшення споживання кисню мітохондріями [30]. Крім того, HIF-1 α надає захисну дію, індукуючи експресію фактора росту ендотелію судин (VEGF) і еритропоєтину (EPO), а також підтримуючи як ангіогенез, так і еритропоез [31]. Однак у разі тривалої ішемії HIF-1 α також може мати шкідливі ефекти, такі як апоптоз і затримка росту клітин [32]. Крім того, було показано, що залежно від гестаційного віку при народженні, HIF-1 α відіграє певну роль у сигналізації переходу мітохондрій до моделі функціонування дорослої людини [33].

Як і для будь-якої тканини, гіпоксія призводить до невідповідності між «попитом і пропозицією», що призводить до зниження скоротливої здатності міокарда [34]. Викид лівого шлуночка (ЛШ) у плода становить лише 33 % об'єднаного викиду шлуночка і розподіляється до серця та верхньої частини тіла, включаючи мозок, причому лише чверть викиду лівого шлуночка надходить у низхідну аорту. Викид правого шлуночка (ПШ) становить 66 % сукупного викиду шлуночка плода. Більшість викиду правого шлуночка минає легені через артеріальну протоку, після чого розподіляється до плаценти, черевної порожнини та нижньої частини тіла. У відповідь на важку гіпоксемію

серцевий викид плода падає, але кровотік з пуповини залишається постійним [35]. Щоб підтримувати артеріальний кров'яний тиск і адекватне постачання киснем до життєво важливих органів, відбувається перенаправлення серцевого викиду для переважного спрямування крові від нежиттєво важливих органів (кишечника, нирок, легенів і шкіри) до серця, центральної нервової системи та надниркових залоз. Цей перерозподіл серцевого викиду є прямим результатом звуження судин у нежиттєво важливих органах і розширення судин у життєво важливих органах, таких як мозок і серце. Підвищення рівня катехоламінів і посилення симпатичної активності через спричинену гіпоксією активацію симпато-адренергічної системи, ймовірно, опосередковує ці зміни опору периферичних судин [36].

Артеріальний тиск спочатку зберігається за рахунок перерозподілу крові через периферичну вазоконстрикцію. У випадках з продовженням асфіксії, коли у плода апное, артеріальний тиск в подальшому має тенденцію до зниження. Саме тому, тяжкість і стійкість гіпотензії вплине в подальшому на тривалість інотропної підтримки та навантаження об'ємом [37].

Роль каротидних артеріальних хеморецепторів у опосередкуванні периферичної вазоконстрикції була підтверджена в дослідженнях, у яких каротидна денервація скасовувала стегову вазоконстрикцію під час гіпоксії. Крім того, стегову вазоконстрикцію гальмує фентоламін (α -адренергічний антагоніст), що підтверджує адренергічний еферентний механізм, який опосередковує цей шлях. Легеневий кровотік зменшується через легеневу вазоконстрикцію в дослідженнях із асфіксією плода та новонародженого. Збільшення легеневого судинного опору було заперечено у сино-аортальних денервованих плодів, що свідчить про подібні хеморефлексивні механізми [38]. Висока периферична вазоконстрикція також може призвести до переважного перерозподілу крові від плода з високим опором до плаценти з низьким опором, що призводить до зменшення поступлення об'єму крові до новонародженого [39]. У міру прогресування асфіксії артеріальний тиск не може підтримуватися, незважаючи на периферичну вазоконстрикцію,

оскільки функція шлуночків починає знижуватися. В результаті під час вторинного апное артеріальний тиск починає падати, що в кінцевому підсумку призведе до дисфункції міокарда та зупинки серця.

З іншого боку, гіпотензія також є наслідком брадикардії, знаючи, що серцевий викид новонародженого значною мірою залежить від частоти серцевих скорочень. Гіпотензія може виникнути або у фазі вторинного апное, як згадувалося раніше, або як побічний ефект терапевтичної гіпотермії [40].

Відносна роль частоти серцевих скорочень і механізму Франка-Старлінга в ефективній зміні серцевого викиду у новонароджених залишається суперечливою. Так, у дорослих механізм Франка-Старлінга стосується прямого впливу кінцевого діастолічного об'єму на ударний об'єм. Деякі дослідження плода продемонстрували, що частота серцевих скорочень є головним чинником серцевого викиду плода, а не ударного об'єму. Окремі дослідження виявили, що збільшення попереднього навантаження як засобу збільшення ударного об'єму за допомогою крові або інфузії фізіологічного розчину мають прямий вплив на серцевий викид [26]. Таким чином, незалежно від точних механізмів, що впливають на серцевий викид новонародженого, триваюча важка асфіксія пов'язана зі значним зниженням шлуночкового викиду та ударного об'єму [39].

Цілком імовірно, що причини можливої дисфункції міокарда та подальшого зниження серцевого викиду у новонародженого, що пережив асфіксію, є багатофакторними; вони включають низьку частоту серцевих скорочень, пов'язану з асфіксією, ацидозом, а також знижену скоротність міокарда через погану перфузію та ішемічне ураження серця. Відомо, що новонароджені з асфіксією мають підвищений ризик ішемічного ураження серця через зниження серцевого викиду та коронарної перфузії [41].

Найкраще задокументованою аритмією під час ПА є синусова брадикардія з пороговим значенням 80 ударів на хвилину [40]. Нижче цього значення еволюція є несприятливою, іноді призводячи до термінальної

брадикардії. Крім того, чітко встановлено, що брадикардія, яка триває понад 13 хвилин, корелює з розвитком церебрального паралічу [42].

У важких випадках перинатальної асфіксії відразу виникає брадикардія. Це результат гострої гіпоксії та наступного ацидозу [43]. Експериментальні дослідження ваготомії та введення атропіну показали, що блукаючий нерв відповідає за виражену брадикардію, яка спостерігається при асфіксії новонароджених [44]. Реакція серцевого ритму на асфіксію була добре описана в дослідженнях на плодах овець. Негайна брадикардія починається з гострої гіпоксії, і вона в подальшому посилюється ацидозом [45]. Брадикардія, пов'язана з асфіксією плода, опосередковується блукаючим нервом, який забезпечує парасимпатичну еферентну іннервацію серця. Ваготомія буде пригнічувати брадикардичну реакцію на асфіксію, і подібні результати отримані при використанні фармакологічного підходу з атропіном (конкурентний антагоніст мускаринових рецепторів ацетилхоліну) [44]. Раніше виникали дискусії щодо аферентного стимулу для брадикардичної відповіді на асфіксію. Артеріальні хемо- та/або барорецептори, ймовірно, забезпечують аферентний вхід до серцево-судинного центру контролю, що призводить до посилення парасимпатичного приводу, який опосередковує реакцію серцевого ритму. Незважаючи на те, що периферичні хеморецептори та барорецептори є активними та функціональними у плода вівці з 90-денного гестаційного віку, ймовірно, що брадикардична відповідь в основному ініціюється хеморефлексом з кількох причин. По-перше, підвищення артеріального тиску є поступовим і відбувається після більш швидкого зниження частоти серцевих скорочень. Крім того, брадикардична відповідь виникає під час коротких епізодів гіпоксії плода без змін артеріального тиску [37]. Нарешті, спостерігається відсутність зниження частоти серцевих скорочень плода або підвищення артеріального тиску внаслідок гострої гіпоксії у денервованих каротидних тіл і аортальних тіл фетальних ягнят, що свідчить про те, що реакція плода на брадикардію опосередкована хеморефлексом. Подібні брадикардичні реакції на асфіксію були

продемонстровані і в дослідженнях на моделях новонароджених тварин. Ці дослідження були проведені на тваринах різного постнатального віку (від народження до 10 днів після народження), і метод асфіксії викликався шляхом розміщення голови суб'єктів у наповненому рідиною середовищі (вода або фізіологічний розчин) для запобігання газообміну. Нещодавні дослідження показали, що реакція серцевого ритму на асфіксію змінюється, якщо асфіксія відбувається з плодом *in utero* порівняно з *ex utero* [46].

Експериментальні дослідження також продемонстрували, що серцево-судинний фенотип, індукований гіпоксією, також може модулюватися факторами навколишнього середовища та пре- та перинатальними подіями, такими як прееклампсія та перинатальна гіпоксія через епігенетичні трансгенераційні механізми. Епігенетичне регулювання експресії генів може бути результатом метилювання/деметилювання ДНК, модифікацій гістонів і комплементарного зв'язування некодуючих мікроРНК (міРНК) із послідовностями мРНК. Реакція плода та новонародженого на гіпоксію регулюється епігенетичними механізмами, що впливають на синтез і функцію сигнальних молекул, рецепторів, іонних каналів і ферментів [47].

Таким чином, прогресуюча асфіксія у новонародженого без втручання призводить до постійного погіршення кровообігу, що в кінцевому підсумку призводить до дисфункції міокарда, циркуляторного шоку, право-та лівошлуночкової недостатності, трикуспідальної регургітації та гіпотензії та остаточної зупинки серця.

На відміну від дорослих, у яких протокол розпізнавання гіпоксичних уражень міокарда є добре встановленим, у новонароджених ідентифікація кардіоваскулярних порушень, індукованих ішемією залишається складною. При народженні спостерігається відсутність неоднорідності стінки міокарда щодо ендокардіального, середнього та епікардіального потенціалів дії. Це може частково пояснити аспект реполяризації, який нагадує епікардіальну ішемію з негативними зубцями Т на ЕКГ [48].

Перші спроби ідентифікувати ураження серця у новонароджених ґрунтувались на аналізі лише клінічних ознак та даних електрокардіографії. Було встановлено, що несприятливі наслідки чітко корелюють із найбільш серйозними змінами на ЕКГ, а також із серцевою дисфункцією, задокументованою за допомогою ехокардіографії. Саме електрокардіограма була одним з перших досліджень, використаних для діагностики ураження міокарда. Барбері та ін. працювали з трьома групами новонароджених (у нормі, з легким і тяжким захворюванням) для опису чотирьох стадій змін ЕКГ, від змін зубця Т до підйому/депресії ST. Вони корелювали з тяжкістю ураження міокарда, а також із загальним станом при народженні [49]. Зміни ЕКГ 4 ступеня були лише в групі важкої асфіксії, і всі ці діти померли на першому тижні життя. Крім того, функція міокарда, оцінена ехокардіографією, показала помітне зниження скоротливої здатності міокарда лише в групі тяжкої асфіксії. Таким чином, ЕКГ є цінним інструментом для виявлення пошкодження міокарда, але її необхідно використовувати в поєднанні з ехокардіографією та біохімічними маркерами.

Ехокардіографія на сьогодні залишається зручним і доступним приліжковим інструментом для ранньої діагностики, функціональної оцінки серця та моніторингу. Найкраще проводити його, як тільки з'являться ознаки порушення серцево-судинної системи. Неонатолог може оцінити функцію міокарда, наявність легеневої гіпертензії, стійкість шунтування та ступінь гідратації [50]. Під час терапевтичних втручань ехокардіографія може швидко відобразити зміни серцевого викиду, скоротливості шлуночків або ознаки легеневої гіпертензії. Навіть більш удосконалені методи, такі як індекси деформації функції міокарда тканинним доплером, наразі використовуються для спостереження за роботою серця новонароджених [51].

В поєднанні з клінічною оцінкою, ЕКГ та ехокардіографією зазвичай використовуються й біохімічні кардіоспецифічні маркери. Найбільш широко використовуваними є тропонін Т та І, креатинкіназа (СК), креатинкіназа МВ (СК-МВ) та N - кінцевий промозковий натрійуретичний пептид (NT -proBNP).

Існує логічний зв'язок між низьким серцевим викидом, низькою коронарною перфузією та виділенням тропоніну в загальний кровообіг у немовлят з асфіксією. Новонароджені, які перенесли асфіксію, мають підвищений рівень тропоніну – білка, розташованого на актиновій нитці міокарда, який є показником пошкодження та загибелі клітин міокарда. Підвищені рівні тропоніну в сироватці крові (взяті протягом 24 годин після пологів) у немовлят, які перенесли асфіксію, асоціювалися зі збільшенням пошкодження міокарда та, як наслідок, зниженням викиду лівого шлуночка та ударного об'єму [52]. Динаміка рівня сироваткової активності СК і СК-МВ використовуються разом з тропоніном для зображення пошкодження міокарда. NT-proBNP використовується як маркер серцевої недостатності у дорослих і новонароджених загалом, а також для немовлят з ПА і стає потенційним маркером пошкодження міокарда [53].

Таким чином, сучасні терапевтичні стратегії в неонатальній практиці повинні бути адаптовані до фізіопатологічних подій і особливостей клітинного метаболізму, оскільки кожна фаза розвитку має особливе лікування для досягнення оптимальних результатів. Правильне проведення слід співвідносити з тяжкістю асфіксії, враховуючи той факт, що легка асфіксія не має такого різкого впливу на серцево-судинну систему. В даний час використовується лише кілька стратегій, а саме терапевтична гіпотермія, зниження окислювального стресу шляхом ретельного титрування насичення киснем, стабілізація мітохондріальної мембрани та доповнення ендогенної антиоксидантної здатності [54].

Саме діагностика та лікування постгіпоксичних ускладнень з боку кардіоваскулярної системи зумовлює актуальність даної проблеми внаслідок високої частоти і є однією з провідних проблем сучасної перинатальної кардіології.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих

Відповідно до поставлених завдань на базі кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету було проаналізовано медичні карти стаціонарних хворих, що дозволило ретроспективно вивчити клініко-параклінічні характеристики 54 новонароджених, які отримували лікування у неонатальних відділеннях (відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) та відділення постінтенсивного догляду, виходжування та реабілітації новонароджених (ВПДВРН)) ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці у зв'язку із проявами гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, яких в подальшому згідно шкали Sarnat розподілили на дві клінічні групи. І клінічну групу сформували 13 новонароджених з I стадією гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, відповідно до II групи увійшли 41 новонароджених з II та III стадіями гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Обов'язковими критеріями залучення у дослідження були:

- 1) новонароджені в гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії;
- 2) термін гестації новонароджених ≥ 36 тижнів;

Критеріями виключення з дослідження було:

- 1) новонароджені з проявами генералізованого інфекційно-запального процесу;
- 2) розвиток проявів мультиорганної дисфункції, асоційованих із вродженими вадами розвитку;
- 3) генетична патологія та метаболічні порушення;
- 4) новонароджені із травматичними та геморагічними ураженнями ЦНС.

До групи контролю увійшли 25 новонароджених, які поступали до неонатальних відділень у зв'язку з проблемами вигодовування або з метою

дообстеження та у яких прояви гіпоксично-ішемічної енцефалопатії були виключені.

Загальна характеристика клінічних груп дослідження наведена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Загальна характеристика клінічних груп порівняння

Показник			I група (n=13)	II група (n=41)	Контрольна група (n=25)	p
Гестаційний вік, тижні	M		38,8 ± 0,35	38,0 ± 0,25	38,3 ± 0,29	p > 0,05
	± m					
Маса тіла при народженні, г	M		3491,2 ± 235,61	3279,7 ± 151,44	3106,0 ± 123,48	p > 0,05
	± m					
Довжина тіла при народженні, см	M		53,8 ± 1,11	51,2 ± 0,59	51,6 ± 0,69	p > 0,05
	± m					
Стать	хлопчик	%	53,8	58,5	52	p > 0,05
	дівчинка	%	46,2	41,6	48	p > 0,05
Народження шляхом кесарського розтину		%	15,4	41,6	24	P _{I:II} < 0,05

Примітка: p – критерій Стюдента

З даних, наведених у таблиці 2.1. випливає, що за гестаційним віком, основними антропометричними показниками та статтю статистично значущої різниці нами не встановлено. Разом із тим, відмічено, що у представників II групи в 2,7 разів частіше мало місце пологорозрішення шляхом кесарського розтину, що можна розглядати, як один із чинників розвитку ГІЕ.

2.2. Методи об'єктивного дослідження

Ретроспективний аналіз передбачав комплексну оцінку клініко-параклінічних особливостей перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії залежно від ступеня тяжкості, порівняльний аналіз перебігу ГІЕ та залучення проявів кардіоваскулярних порушень. Анамнестичний метод включав аналіз даних акушерського і соматичного анамнезів матерів новонароджених.

Для оцінки ступеня тяжкості ГІЕ використовувалась шкала Sarnat H.B. та Sarnat M.S. [55]. Також для оцінки динамічних змін неврологічного статусу використовувались критерії клінічної шкали Томсона [56], за якою кожен із критеріїв оцінюється від 1 до 3 балів, і відповідно, при загальна сума балів від 1 до 10 – відповідає легкій ГІЕ, 11-14 балів- помірній стадії та ≥ 15 балів – важка стадія ГІЕ.

Усім новонародженим проводився аналіз параметрів моніторингу гемодинаміки: частоти серцевих скорочень (ЧСС), середнього артеріального тиску (САТ), вивчалась потреба у вазопресорній підтримці.

В комплексі обстеження під час перебування в неонатальних відділеннях усі новонароджені оглядались неврологом.

Усім новонародженим також проведено аналіз показників рутинних загальноклінічних обстежень (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові).

Функціональні методи дослідження з метою вивчення функції кардіоваскулярної системи передбачали оцінку результатів електрокардіографії

та ехокардіографічного дослідження. ЕКГ виконували в стандартних відведеннях Ейнтховена (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 [57].

Ехокардіографічне обстеження новонароджених проводилось на ультразвуковому апараті "PHILIPS HD11 XE" з частотою ультразвукового датчику 2,25-5 МГц, за стандартною методикою в одно- та двовимірному 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 шлуночка в діастолу (ТЗСЛШд). Велика увага приділялась оцінці систолічної функції лівого шлуночка виходячи з величини фракції викиду (ФВ) та фракції укорочення (ФУ).

2.3. Методи статистичного аналізу

Отримані результати дослідження аналізувались методом біостатистики та клінічної епідеміології [58]. 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.

Вивчення діагностичної цінності тестів здійснювали за визначенням їх специфічності (Ст) та чутливості (Чт). Ризик реалізації події вивчали з урахуванням атрибутивного (АР) та відносного (ВР) ризиків, а також

співвідношення шансів (СШ). 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 [59,60], із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Бельмонтській 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.

Робота виконана на кафедрі педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (завідувач кафедри – професор Колоскова О.К.) Буковинського державного медичного університету (ректор – професор Геруш І.В.). Лікування та обстеження новонароджених здійснювалось на базі неонатальних відділень в ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» (генеральний директор – Павлюк В.О.) Висловлюємо глибоку подяку всім колегам за надану допомогу при виконанні роботи.

РОЗДІЛ 3. УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ НОВОНАРОДЖЕНИХ НА ТЛІ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

3.1. Клініко-анамнестичні та параклінічні особливості перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених.

Даний підрозділ присвячений загальній комплексній оцінці анамнестичних, клінічних та лабораторних особливостей перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених клінічних груп дослідження залежно від ступеня тяжкості.

Середній вік матерів I клінічної групи становив $31,53 \pm 1,84$ років, відповідно у II групі – $30,87 \pm 0,96$ років ($p > 0,05$). Так, 46,1 % жінок I групи спостереження проживали в сільській місцевості, відносно до 80,5 % матерів II клінічної групи ($p < 0,05$). Серед обстежених жінок частота першовагітних у I групі склала 38,5 %, у представників II групи – 29,3 % ($p > 0,05$).

Нами було ретельно проаналізовано найбільш часті патологічні стани, які супроводжували вагітності та могли призвести до внутрішньоутробної гіпоксії плода, та найбільш часті ускладнення пологів, як чинники, які могли сприяти розвитку інтранатальної асфіксії. Особливості даних станів наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Аntenатальні та інтранатальні чинники ризику ГІЕ у новонароджених
клінічних груп (%)

Показник	I група (n=13)	II група (n=41)	p
1	2	3	4
Анемія вагітних	7,7	7,3	$p > 0,05$
Плацентарна дисфункція	-	21,9	
Дистрес плода в пологах	-	21,9	

1	2	3	4
Аномальне передлежання плода	-	12,2	
Туге обвиття пуповиною навколо шиї	7,7	14,6	$p > 0,05$
Ургентний кесарський розтин	15,4	21,9	$p > 0,05$

Примітка: p – критерій Стюдента

Нами не встановлено статистично вірогідних розбіжностей за частотою патологічних станів та ускладнень перебігу вагітності у матерів новонароджених клінічних груп порівняння, ймовірно за рахунок нечисельності когорти. Проте встановлено, що виключно у матерів дітей, які увійшли до складу II клінічної групи, відмічались прояви плацентарної дисфункції та аномальне передлежання плода. В даній групі також в кожного четвертого-п'ятого новонародженого в пологах було констатовано ознаки дистресу плода.

Середній вік новонароджених на момент поступлення до неонатальних відділень Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні становив $5,0 \pm 0,65$ доби в I клінічній групі, та $11,34 \pm 1,42$ доби у представників II клінічної групи ($p < 0,05$). Ймовірно, зазначені відмінності відображали необхідність тривалішого періоду стабілізації для подальшого переводу та транспортування новонароджених II клінічної групи спостереження.

Ретроспективний аналіз оцінки загального стану одразу після народження виявив, що у новонароджених II групи він оцінювався як важкий у 41,5 %. Важкість стану у представників II групи спостереження підтверджувалась і бальною оцінкою за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилині одразу після народження, як одного із важливих прогностичних критеріїв адаптації новонароджених до умов позаутробного життя. Бальний розподіл в групах порівняння наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2.

Середньогрупові результати оцінки за шкалою Апгар (в балах) стану
новонароджених клінічних груп порівняння ($M \pm m$)

Показник	I група (n=13)	II група (n=41)	p
Оцінка на 1-й хвилині, балів	7,8 $\pm$ 0,21	6,5 $\pm$ 0,26	p < 0,05
Оцінка на 5-й хвилині, балів	8,4 $\pm$ 0,23	6,8 $\pm$ 0,24	p < 0,05

Примітка: P – критерій Стьюдента

Таким чином, динаміка адаптації до позаутробних умов життя була достовірно гіршою у новонароджених, які сформували II клінічну групу, що також відображувалось зростанням ризику необхідності у проведенні заходів первинної реанімаційної допомоги одразу після народження порівняно до дітей I клінічної групи, що наведено у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3.

Потреба в заходах інтенсивної терапії в пологодопоміжних закладах
(%)

Чинник ризику	I група (n=13)	II група (n=41)	p
Потреба в реанімаційних заходах при народженні	-	24,4	
Потреба в респіраторній підтримці	30,7	41,5	p > 0,05
- nCPAP	30,7	14,7	
- ШВЛ	-	26,8	

Примітка: p – критерій Стьюдента

Слід відмітити, що у представників II групи спостереження дихальні розлади потребували проведення інтенсивної терапії у вигляді інвазивної респіраторної підтримки й надалі при поступленні до ОКНП «ЧОДКЛ» у 24,4% новонароджених, а 17,1 % - у вигляді nCPAP, на відміну від немовлят I групи спостереження, де на назальній CPAP-терапії знаходилося 4 новонароджених.

Основними специфічними симптомами ГІЕ на момент поступлення наведені на рисунку 3.1.

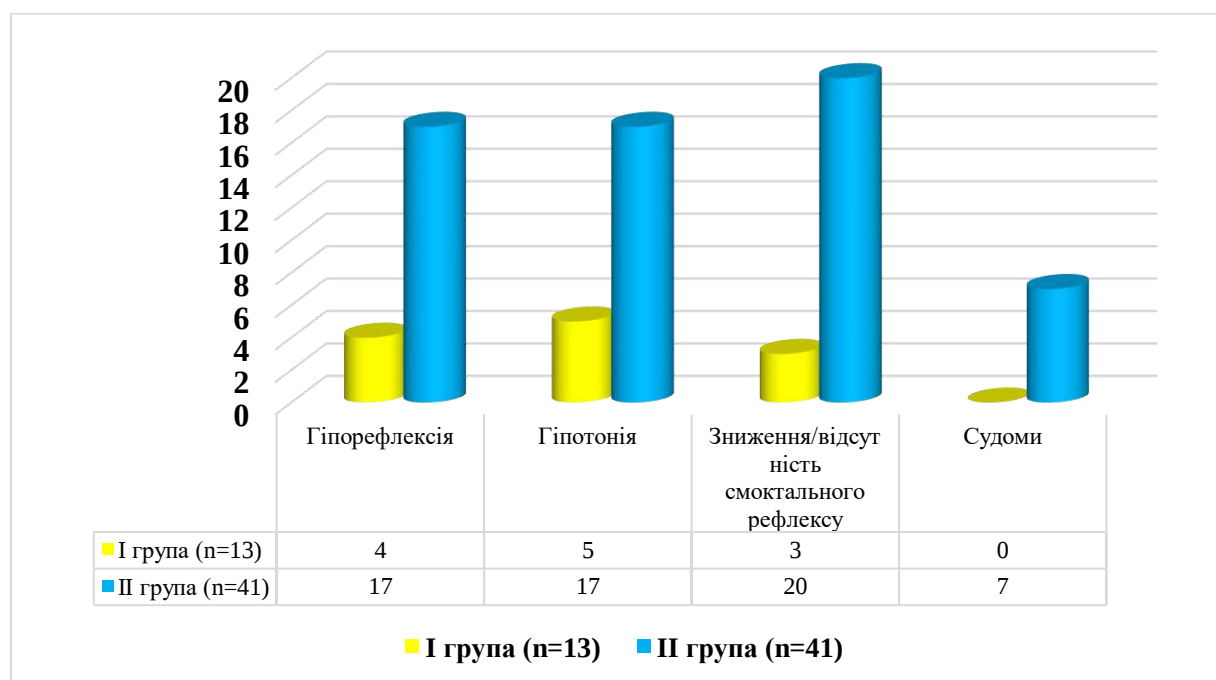


Рис 3.1. Специфічними симптомами ГІЕ на момент поступлення в групах порівняння (абс.)

Для більш деталізованої і динамічної оцінки ступеня тяжкості ГІЕ всі діти при поступленні до неонатальних відділень Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні оцінювались додатково окрім шкали Sarnat ще за шкалою Thompson, дані якої наведено в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4.

Оцінка ступеня тяжкості ГІЕ за шкалою Thompson на момент поступлення до ОКНП «ЧОДКЛ»

	легка (0 – 10 балів)	помірна (10 – 14 балів)	важка (≥15 балів)
I (n=13)	100%	-	-
II (n=41)	43,9%	46,3%	9,8

Загалом у новонароджених I клінічної групи середня оцінка за шкалою Thompson на момент поступлення до неонатальних відділень ОКНП «ЧОДКЛ» складала $5,5 \pm 0,94$ балів, відповідно у представників II групи- $12,3 \pm 0,51$ балів ($p < 0,05$).

Результати аналізу гемограми периферичної крові новонароджених із ГІЕ різного ступеня тяжкості незначно відрізнялися у клінічних групах порівняння, що наведено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5.

Показники периферійної крові новонароджених залежно від ступеня тяжкості ГІЕ ($M \pm m$)

Показники	При поступленні		
	I група (n=13)	II група (n=41)	p
Еритроцити, Т/л	$4,87 \pm 0,39$	$5,04 \pm 0,21$	$p > 0,05$
Лейкоцити крові, Г/л	$12,41 \pm 1,51$	$11,56 \pm 1,42$	$p > 0,05$
Паличкоядерні нейтрофіли (%)	$14,0 \pm 2,71$	$14,61 \pm 1,90$	$p > 0,05$
Сегментоядерні нейтрофіли (%)	$51,87 \pm 4,95$	$49,00 \pm 2,97$	$p > 0,05$
Тромбоцити, Г/л	$320,8 \pm 63,07$	$298,28 \pm 31,93$	$p > 0,05$

Примітка: p – критерій Стьюдента;

Окрім того, й динамічний аналіз основних біохімічних маркерів не дозволив встановити статистично значущі відмінності у групах порівняння, проте слід відзначити, що у представників II групи мала місце тенденція до зростання рівня АСТ ($54,33 \pm 8,69$ Од/л), порівняно до немовлят із ГІЕ легкого ступеня тяжкості ($31,28 \pm 5,94$ Од/л) ($p < 0,05$). Так, відсоток випадків констатації рівня АСТ вище референтних значень констатовано у 43,9 % новонароджених II групи по відношенню до 7,7 % випадків у I групі ($p < 0,05$).

Таким чином, визначення предикторів перинатальної асфіксії, оцінка за шкалою Апгар, Sarnat, Thompson та параклінічні методи мають вирішальне значення для визначення ступеню гіпоксично-ішемічного пошкодження мозку.

3.2. Значення окремих функціональних показників у верифікації серцево-судинних порушень за різного ступеня тяжкості гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених

Новонароджені з асфіксією мають підвищений ризик розвитку ураження серцево-судинної системи і вимагають прицільної уваги до їх гемодинаміки. Тому, основним завданням дослідження, представленого в даному підрозділі було комплексний аналіз клініко-параклінічних особливостей ураження кардіоваскулярної системи у новонароджених на тлі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, з метою оптимізації їх ранньої діагностики.

Клінічна діагностика проявів перенесеної гіпоксії з боку кардіоваскулярної системи полягала у аналізі частоти серцевих скорочень та показників середнього артеріального тиску. Відмічено, що вказані показники вірогідно не відрізнялись серед представників груп спостереження. Так, середньогрупові показники ЧСС на етапі пологодопоміжних закладів серед новонароджених становили: в I групі – $140,5 \pm 2,53$ уд./хв., відповідно в II групі- $136,3 \pm 3,73$ уд./хв. ($p > 0,05$). При поступленні до ОКНП «ЧОДКЛ»

даний показник був межах $145,5 \pm 8,35$ уд./хв серед представників I групи та $138,1 \pm 2,66$ уд./хв у новонароджених II групи ($p > 0,05$).

Аналі рівня насичення крові киснем при народженні та на момент поступлення до неонатальних відділень ОКНП «ЧОДКЛ» дозволив встановити, що у представників II групи мала місце тенденція до зниження рівня сатурації, що відображало важкість їх стану при народженні та відносно компенсований стан на момент переводу. Так, показники SpO_2 у новонароджених I групи становили $94,0 \pm 0,28$ % та $94,3 \pm 0,88$ %, а у немовлят II групи – $90,7 \pm 0,68$ % та $92,9 \pm 0,39$ % відповідно ($p < 0,05$).

Аналіз вимірювань САТ теж не виявив достовірної різниці між групами порівняння (рисунок 3.2).

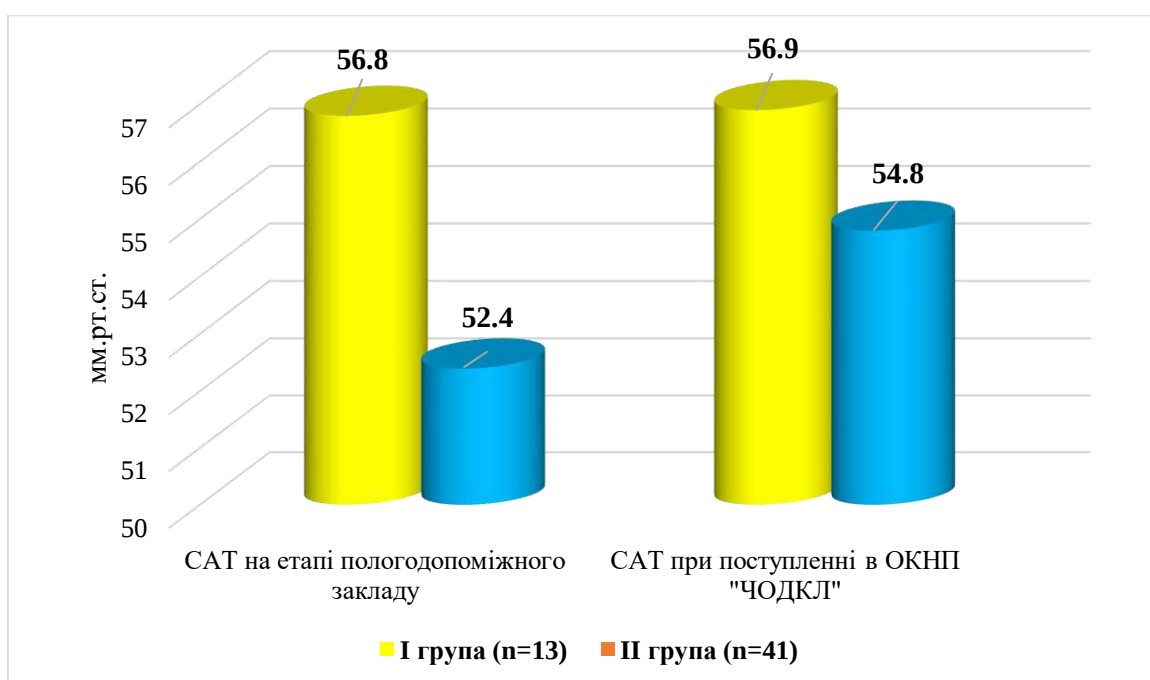


Рис. 3.2. Середньогрупові показники САТ в групах порівняння.

Цікавим представлявся факт гемодинамічної підтримки новонароджених шляхом дотації інотропних препаратів. Так, гемодинамічні порушення та потребу в призначенні вазоактивних препаратів на етапі пологодопоміжних закладів виявлено у 9,8 % новонароджених II групи спостереження, а при поступленні до неонатальних відділень ОКНП

«ЧОДКЛ» - 24,4 %. Так, тривалість інотропної підтримки на етапі пологодопоміжних закладів складала $4,7 \pm 1,44$ доби з середньотерапевтичною дозою добутаміну 10,0 мкг/кг/хв, у ВІТН відповідно $7,1 \pm 1,78$ доби з середньотерапевтичною дозою добутаміну $7,2 \pm 0,88$ мкг/кг/хв. У представників І клінічної групи необхідність в інотропній підтримці не відмічалась.

Для стабілізації загального стану 14,6 % новонароджених ІІ групи порівняння потребувала одразу після народження навантаження об'ємом, у відділенні інтенсивної терапії новонароджених ОКНП «ЧОДКЛ» даний показник становив 4,88 %.

Найпоширенішими клінічними ознаками у новонароджених ІІ групи спостереження, які можуть свідчити про постгіпоксичні порушення зі сторони кардіоваскулярної системи на момент поступлення зображені на рисунку 3.3.



Рис. 3.3. Клінічні ознаки кардіоваскулярної дисфункції на тлі ГІЕ у новонароджених ІІ групи при поступленні.

Окремо слід відмітити, що 19,5 % новонароджених ІІ групи спостереження вже на етапі пологодопоміжного закладу відмічалось

приглушення серцевих тонів, у 21,9 % - порушення серцевого ритму плода в антенатальному періоді.

На наступному етапі з метою верифікації постгіпоксичного ураження серцево-судинної системи представлялось доцільним провести додатково аналіз результатів функціонального обстеження з використання ехокардіографії та електрокардіографії. Саме ЕКГ дозволяє виявити порушення ритму, провідності, ознаки перевантаження відділів серця та ішемічні зміни міокарда. У таблиці 3.6. наведені порівняльні результати основних показників електрокардіографії у новонароджених із ГІЕ різного ступеня тяжкості в порівнянні до групи контролю, яке виконувалось на момент поступлення.

Таблиця 3.6.

Основні електрокардіографічні показники та виявлені зміни у дітей клінічних груп порівняння

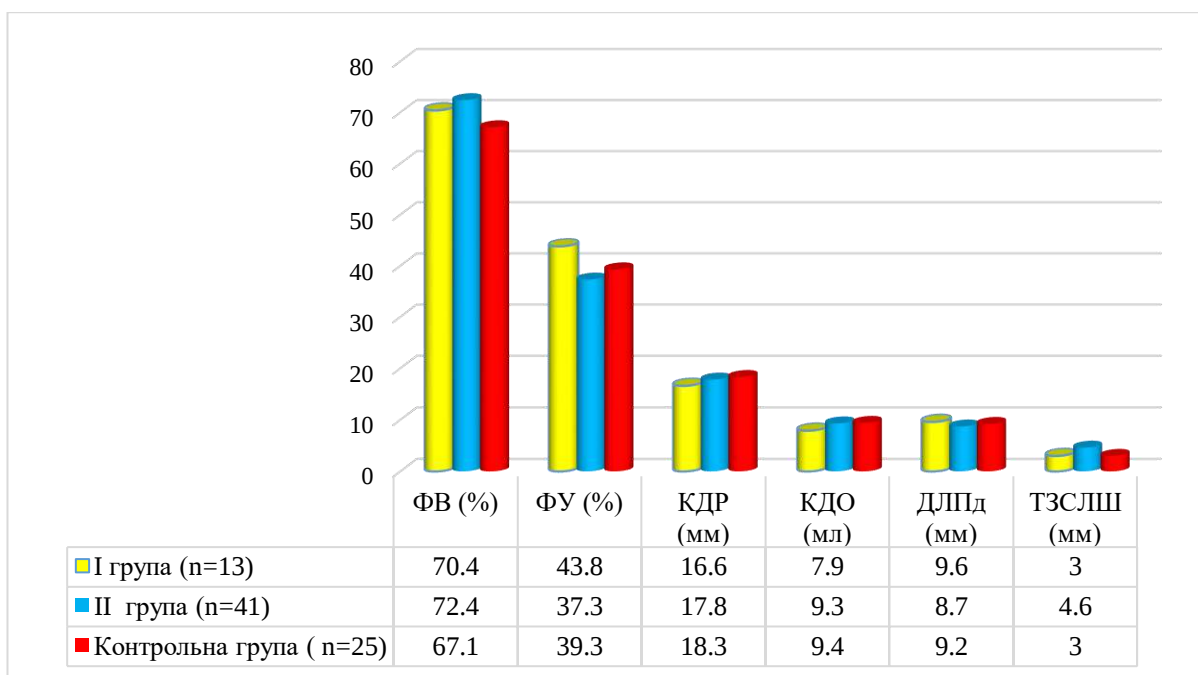
Показник	I група (n=13)	II група (n=41)	Контрольна група (n=25)	p
1	2	3	4	5
Порушення процесів реполяризації, %	15,4	65,8	13,1	$P_{II:I, \text{Контр.}} < 0,05$
Амплітуда зубця Р у II відведенні, мм	$1,45 \pm 0,21$	$2,15 \pm 0,19$	$1,46 \pm 0,04$	$P_{I:II} < 0,05$ $P_{II:\text{Контр.}} < 0,05$
Амплітуда зубця RV1, мм	$15,00 \pm 1,07$	$15,27 \pm 1,14$	$14,2 \pm 1,08$	$P_{I,II:\text{Контр.}} > 0,05$
Амплітуда зубця SV1, мм	$6,5 \pm 1,89$	$9,9 \pm 1,34$	$7,21 \pm 1,26$	$P_{I,II:\text{Контр.}} > 0,05$

1	2	3	4	5
Амплітуда зубця RV6, мм	9,25±1,75	14,6±1,32	11,2±1,23	$P_{I:II} < 0,05$
Амплітуда зубця SV6, мм	7,0±1,47	9,6±1,86	6,53±0,85	$P_{I,II:Контр.} > 0,05$

Примітка: p – критерій Стюдента;

Як впливає з представлених у таблиці даних, достовірна схильність до збільшення амплітуди Р у ІІ стандартному відведенні серед представників ІІ групи по відношенню до І групи та групи контролю ймовірно пов'язана з кардіальним дистресом, проведеними реанімаційними заходами та напруженістю адаптаційних процесів. Для оцінки проявів ймовірного розвитку лівошлуночкової недостатності оцінювали стан зубців SV1 та RV6. Так, встановлено, що збільшення амплітуди даних зубців вище референтних значень відмічалось у 19,5 % новонароджених ІІ групи, у представників І групи значення даних електрокардіографічних маркерів не виходили за межі норми.

Усім хворим при поступленні до неонатальних відділень після стабілізації їх стану, окрім ЕКГ, проводилось ехокардіографічне обстеження, яке дозволяє оцінити розміри камер серця, товщину стінок, систолічну та діастолічну функції серця. На рисунку 3.4. наведені порівняльні результати основних показників ехокардіографії серед новонароджених клінічних груп спостереження.



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

Рис. 3.4. Порівняльні середньогрупові результати ехокардіографічного обстеження дітей клінічних груп при поступленні

Нами не встановлено достовірних відмінностей за основними показниками ехокардіографії, проте у новонароджених II клінічної групи все ж незначно вищим був відсоток випадків констатації рівня ФВ вище референтних значень (34,1 %), що ймовірно можна пов'язати із гіперкінетичним типом гемодинаміки і підтверджувалось додатково показником товщини задньої стінки лівого шлуночка.

Варто відмітити, що всім дітям у відділенні постінтенсивного догляду, виходжування та реабілітації новонароджених в динаміці повторно оцінювались показники Ехо-КГ (у представників I групи на $9,2 \pm 3,08$ день від поступлення, відповідно у новонароджених II групи на $14,5 \pm 4,23$ день), результати яких наведено у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7.

Середньогрупові результати ехокардіографічного обстеження дітей
клінічних груп в процесі лікування

Показники Ехо-КГ	Групи порівняння		Р
	I група (n=13)	II група (n=41)	
ФВ (%)	69,8 ± 0,73	70,5 ± 0,61	p > 0,05
ФУ (%)	38,3 ± 0,61	36,9 ± 0,16	p < 0,05
КДР (мм)	21,3 ± 0,36	18,5 ± 0,79	p < 0,05
КДО (мл)	14,2 ± 0,6	10,9 ± 0,62	p < 0,05
ДЛПд (мм)	9,0 ± 0,44	9,2 ± 0,19	p > 0,05
ТЗСЛШ (мм)	3,1 ± 0,08	2,9 ± 0,04	p > 0,05

Примітка: p – критерій Стьюдента;

Як впливає з представлених у таблиці даних, попри відсутність достовірної різниці за основними показниками, все ж схильність до гіперкінетичного типу гемодинаміки зберігалась й надалі виключно у новонароджених II клінічної групи (у 17,1 %).

Таким чином, порівняльний аналіз результаті функціональних методів обстеження підтверджує залучення органів кардіоваскулярної системи до постгіпоксичних змін серед новонароджених із II та III стадіями тяжкості ГІЕ порівняно до новонароджених із легким ступенем перебігу ГІЕ та представниками групи контролю.

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія — це синдром дисфункції головного мозку внаслідок недостатньої оксигенації та перфузії під час народження [61]. Серед доношених немовлят ГІЕ має поширеність приблизно 1 на кожні 1000 пологів у багатих на ресурси країнах і 5–40 на кожні 1000 пологів у країнах з обмеженими ресурсами. Загалом, ГІЕ є однією з основних причин неонатальної смерті і є основним фактором інвалідності у всьому світі. До 60 % немовлят з важким ГІЕ помирають або розвивають глибоку інвалідність [62].

У немовлят, народжених у термін або після народження, аномальна неврологічна функція зазвичай стає очевидною протягом перших кількох годин після народження. Симптоми можуть варіювати від зниження рівня свідомості, судом, зміни м'язового тону та рефлексів до труднощів дихання. Згідно даних літератури, можливість асфіксії при народженні прогнозують у кожному випадку реанімаційної допомоги після народження [63]. Саме тому, неонатальна енцефалопатія залишається однією з основних причин інвалідності новонароджених і однією з найбільш загальновизнаних причин важкого, довгострокового неврологічного дефіциту. Провідне місце у патогенезі розвитку ГІЕ відіграє поєднання гострої та/або хронічної гіпоксії із критичним зниженням мозкового кровотоку, що призводить до падіння церебрального перфузійного тиску [64].

Окрім головного мозку, перинатальна асфіксія спричинює шкідливий вплив на інші органи та функції основних систем організму. Найчастіші ураження внаслідок вродженої асфіксії, стосуються нирок приблизно у 50 % новонароджених, центральної нервової системи у 28 %, серцево-судинної системи у 25 % та легеневої системи у 23 %. Дефіцит доставки кисню, що викликає гіпоксично-ішемічне пошкодження, призводить до мультиорганної дисфункції, включаючи серцево-судинну та ниркову дисфункції [65]. Саме тому,

останніми роками багато уваги приділяється змінам з боку серцево-судинної системи у новонароджених, що перенесли перинатальну гіпоксію.

Серцево-судинні детермінанти клітинного гомеостазу залежать від особливого взаємозв'язку між функціонуванням міокарда, перфузією органів-мішеней та доставкою та споживанням кисню тканинами. Порушення серцево-судинної системи у немовлят з ГІЕ можуть включати пошкодження міокарда, дисфункцію правого та лівого шлуночка та зміну перехідного кровообігу [66]. Чутливість міокарду до кисневої недостатності дозволяє віднести його до енергозалежних тканини, адже у серцевому м'язі при дефіциті кисню відбувається перебудова біохімічних процесів, аж до переходу на анаеробний шлях енергоутворення. Ймовірний механізм загибелі кардіоміоцитів полягає в потребі у високому рівні ефективного аеробного метаболізму, який необхідний для скорочення серцевого м'язу, примушуючи пошкоджений міокард функціонувати понад свої енергетичні можливості, що сприяє швидкому виснаженню внутрішньоклітинних структур та наступній загибелі ішемізованих клітин. Як наслідок, порушення енергетичного обміну, вегетативної регуляції серця та судин призводить до швидкого зниження скоротливої здатності міокарду [67].

Клінічна увага під час реанімації немовляти в асфіксії в основному зосереджена на негайних змінах частоти серцевих скорочень і системного артеріального тиску, які відбуваються під час пологів. Тому, гострі кардіореспіраторні наслідки асфіксії вимагають швидкого втручання у вигляді стимуляції, вентиляції та в крайніх випадках серцевої реанімації [68].

Проте, враховуючи поліморфність клінічних проявів постгіпоксичного ураження кардіоваскулярної системи та варіювання важкості стану новонароджених від легкого до вкрай тяжкого саме скринінг з метою своєчасної верифікації серцево-судинних порушень, асоційованих із гіпоксією, може значно покращити показник летальності, пов'язаний із серцево-судинною дисфункцією на тлі ГІЕ новонароджених.

Виходячи з викладеного вище, метою нашої роботи було: удосконалення діагностики серцево-судинних порушень у новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією на підставі аналізу результатів функціональних методів обстеження.

Для досягнення вказаної мети були визначені наступні завдання:

1. Проаналізувати клініко-анамнестичні дані новонароджених та вивчити перинатальні особливості ризику розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії як невід’ємного чинника розвитку міокардіальної дисфункції.
2. Вивчити клініко-параклінічні особливості ураження серцево-судинної системи у новонароджених на тлі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.
3. Встановити діагностичну цінність окремих функціональних маркерів у виявленні кардіоваскулярної дисфункції асоційованої із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією новонароджених.

Відповідно до поставлених завдань було проаналізовано медичні карти стаціонарних хворих, що дозволило ретроспективно вивчити клініко-параклінічні характеристики 54 новонароджених, які отримували лікування у неонатальних відділеннях (відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) та відділення постінтенсивного догляду, виходжування та реабілітації новонароджених (ВПДВРН)) ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці у зв’язку із проявами гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, яких в подальшому згідно шкали Sarnat розподілили на дві клінічні групи. Так, I клінічну групу сформували 13 новонароджених з I стадією гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, відповідно до II групи увійшли 41 новонароджених з II та III стадіями гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Всі новонароджені залучені у дослідження були народжені в терміні ≥ 36 тижнів. Діти з проявами генералізованого інфекційно-запального процесу, розвитком проявів мультиорганної дисфункції, асоційованих із вродженими вадами розвитку, генетичною патологією та метаболічними порушеннями та новонароджені із травматичними та геморагічними ураженнями ЦНС були виключені із дослідження. До групи контролю увійшли 25 новонароджених, які поступали до

неонатальних відділень у зв'язку з проблемами вигодовування або з метою дообстеження та у яких прояви гіпоксично-ішемічної енцефалопатії були виключені.

Середній вік новонароджених на момент поступлення до неонатальних відділень Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні становив $5,0 \pm 0,65$ доби в I клінічній групі, та $11,34 \pm 1,42$ доби у представників II клінічної групи ($p < 0,05$). Зазначені відмінності, ймовірно, відображали необхідність тривалішого періоду стабілізації для подальшого переводу та транспортування новонароджених II клінічної групи спостереження.

За гестаційним віком, статтю та основними антропометричними показниками статистично значущої різниці між представниками клінічних груп нами не встановлено. Разом із тим, відмічено, що у представників II групи в 2,7 разів частіше мало місце пологорозрішення шляхом кесарського розтину, що можна розглядати, як один із чинників розвитку ГІЕ II–III ступеня з відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику: ВШ=3,9, ВР=1,8, АР=32 %.

Проведений ретроспективний аналіз материнських та анте/інтранатальних факторів ризику розвитку ГІЕ у новонароджених дозволив узагальнити наступне. З проаналізованих факторів ризику лише плацентарна дисфункція, туге обвиття пуповини та дистрес плода були вірогідно значущими щодо перебігу гострого періоду ГІЕ та можуть бути враховані як предиктори розвитку ГІЕ II–III ступеня з наступними клініко-епідеміологічними показниками ризику: для плацентарної дисфункції та дистресу плода: ВШ=13,7, ВР=2,1, АР=47 % та тугого обвиття пуповини: ВШ=2,1, ВР=1,4, АР=17 % відповідно.

Оцінка адаптації до позаутробних умов життя за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя у новонароджених I групи складала в середньому $7,8 \pm 0,21$ балів, на 5-й хвилині – $8,4 \pm 0,23$ бали; у дітей II групи відповідно – $6,5 \pm 0,26$ та $6,8 \pm 0,24$ бали відповідно ($p < 0,05$). Слід відзначити, що у 41,5 % представників II групи відмічався тяжкий стан одразу вже при народженні. Разом із тим, ГІЕ II–III ступеня тяжкості асоціювала із зростанням ризику необхідності у проведенні

заходів первинної реанімаційної допомоги порівняно до новонароджених із ГІЕ легкого ступеня тяжкості (ВШ=15,8, ВР=2,1, АР=48 %).

Показник сатурації кисню крові при народженні у новонароджених II групи був достовірно нижчим ($90,7 \pm 0,68$ %) ніж у представників I групи порівняння ($94,0 \pm 0,28$ %) причому 26,8 % дітям від народження була потрібна традиційна ШВЛ, на відміну від новонароджених, які сформували в подальшому I групу. На момент поступлення до ОКНП «ЧОДКЛ» 24,4 % дітей залишалися на інвазивній ШВЛ, а 17,1 % потребували пСРАР-терапії.

Динамічне спостереження неврологічного статусу у новонароджених при поступленні проводилось за шкалою Thompson. Так, у новонароджених I клінічної групи середня оцінка за шкалою Thompson на момент поступлення складала $5,5 \pm 0,94$ балів, відповідно у представників II групи- $12,3 \pm 0,51$ балів ($p < 0,05$), що додатково підтверджувало важкість стану в динаміці у новонароджених II клінічної групи.

Динамічний аналіз гемограми периферичної крові та основних біохімічних маркерів не дозволив встановити статистично значущі відмінності у групах порівняння, проте слід відзначити, що у представників II групи мала місце тенденція до зростання рівня АСТ ($54,33 \pm 8,69$ Од/л), як кардіоспецифічного маркера ураження міокарду, порівняно до немовлят із ГІЕ легкого ступеня тяжкості ($31,28 \pm 5,94$ Од/л) ($p < 0,05$), про що свідчили статистично вірогідні шанси розвитку кардіальної дисфункції за рівня АСТ вище референтних значень (ВР= 9,4 (95 % ДІ: 4,07-21,61), ВШ=2,3 (95 % ДІ: 1,1-4,59, АР=47 %).

Наступним етапом дослідження було комплексний аналіз клініко-параклінічних особливостей ураження кардіоваскулярної системи у новонароджених на тлі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, з метою оптимізації їх ранньої діагностики, оскільки новонароджені з асфіксією мають підвищений ризик розвитку ураження серцево-судинної системи.

Діагностика проявів перенесеної гіпоксії з боку кардіоваскулярної системи полягала у аналізі частоти серцевих скорочень та показників середнього артеріального тиску. Проте, нами встановлено, що дані показники

у досліджуваних групах не різнилася ні при народженні, ні у динаміці спостереження і не виходила за межі референтних значень, що, ймовірно, можна пов'язати із напруженням стресадаптаційних механізмів. Однак при оцінці вищезазначених параметрів гемодинаміки (на момент поступлення до ОКНП «ЧОДКЛ») необхідно враховувати наявність й факту інотропної підтримки у немовляти. Зокрема, гемодинамічні порушення та потребу в призначенні вазоактивних препаратів на етапі пологодопоміжних закладів виявлено у 9,8 % новонароджених II групи спостереження з тривалістю дотації $4,7 \pm 1,44$ доби з середньотерапевтичною дозою добутаміну $10,0$ мкг/кг/хв. У динаміці на момент переводу частота інотропної підтримки в групі новонароджених із ГІЕ II-III ступеня тяжкості збільшилася до 24,4 %, з середньотерапевтичною дозою добутаміну $7,2 \pm 0,88$ мкг/кг/хв протягом $7,1 \pm 1,78$ доби, що свідчило про поступове погіршення стану новонароджених внаслідок залучення кардіоваскулярної системи до постгіпоксичних змін. У представників I клінічної групи необхідність в інотропній підтримці не відмічалась ні на етапі пологодопоміжних закладів, ні у ВІТН Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні.

Найпоширенішими клінічними ознаками, які відображали постгіпоксичні порушення зі сторони кардіоваскулярної системи, серед новонароджених із ГІЕ II-III ступеня тяжкості на момент поступлення були: периоральний ціаноз (29,3 %), мармуровість шкірних покривів (26,8 %), порушення ЧСС (схильність до брадикардії) (21,9 %), приглушеність серцевих тонів (14,6%). Стосовно новонароджених I клінічної групи, то зазначені клінічні прояви не відмічалась в жодному випадку, що підкреслює значний вплив гіпоксичного ураження на функцію серцево-судинної системи у новонароджених із тяжкими формами ГІЕ.

В подальшому, з метою верифікації постгіпоксичного ураження серцево-судинної системи представлялось доцільним провести додатково аналіз результатів функціонального обстеження з використання ехокардіографії та електрокардіографії. Так, результати електрокардіографічного дослідження

виявились доволі чутливим тестом у верифікації серцево-судинних порушень на тлі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, оскільки відображали порушення процесів реполяризації міокарда з переважанням серед новонароджених II групи спостереження (15,4 % - у представників I клінічної групи, 13,1 % - у новонароджених, які сформували контрольну групу та 65,8 % - у представників II групи) з відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику: (ВШ=10,6, ВР=2,8, АР=52 %), специфічності (84,5 % (95 % ДІ: 75,89 -90,96)) та чутливості (65,8 % ((95 % ДІ: 55,61 -75,02)).

Цікавою представлялась й діагностична цінність комплексного використання збільшення амплітуди зубця S у I грудному відведенні та амплітуди зубця R в VI грудному відведенні відносно референтних значень, як маркера, який асоціює із недостатньою скоротливою здатністю міокарда ЛШ та дозволяє запідозрити розвиток міокардіальної дисфункції, індукованої впливом гіпоксії. Зокрема, встановлено, що збільшення амплітуди даних зубців вище референтних значень відмічалось у 19,5 % новонароджених II групи, у представників I групи значення даних маркерів не виходили за межі норми. Так, комплекс зазначених електрокардіографічних маркерів у виявленні лівошлуночкової недостатності володів наступними показниками клініко-епідеміологічного ризику: (ВШ=11,7, ВР=2,1, АР=45 %).

Отримані результати, на наш погляд, свідчать про доцільність моніторингу за новонародженими із ГІЕ шляхом електрокардіографічного обстеження ще на етапі пологодопоміжних закладів з метою своєчасної верифікації серцево-судинних порушень на тлі гіпоксії.

Під час порівняння даних ехокардіографічного дослідження нами не виявлено достовірних відмінностей за основними показниками ехокардіографії, проте у новонароджених із ГІЕ II-III ступеня тяжкості при поступленні все ж незначно вищим був відсоток випадків констатації рівня ФВ ЛШ вище референтних значень (34,1 %), що ймовірно можна пов'язати із схильністю до гіперкінетичного типу гемодинаміки і підтверджувалось додатково показником товщини задньої стінки лівого шлуночка ($4,6 \pm 0,16$ мм на противагу $3,0 \pm 0,08$

мм у представників I групи ($p < 0,05$)) з наступними клініко-епідеміологічними показниками ризику розвитку постгіпоксичної кардіоміопатії: (ВШ=25,3, ВР=2,4, АР=54 %)

На $14,5 \pm 4,23$ день в процесі лікування при зниженні середньогрупового значення ФВ ЛШ з $72,4 \pm 0,95$ % до $70,5 \pm 0,61$ %, все ж схильність до гіперкінетичного типу гемодинаміки зберігалась й надалі виключно у новонароджених II клінічної групи ще у 17,1 %.

Таким чином, гіперкінетичну відповідь у вигляді рівня ФВ ЛШ вище референтних значень можна розглядати як компенсаторний механізм для підтримки адекватного кровопостачання життєво важливих органів і повинна розглядатись як ознака кардіальної дисфункції спровокованою ішемією, проте, яка має тенденцію до транзиторного перебігу.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що вірогідно значущими предикторами перебігу гострого періоду гіпоксично-ішемічної енцефалопатії II-III ступенів тяжкості є плацентарна дисфункція, дистрес плода ($BS=13,7$, $BP=2,1$, $AP=47\%$) та туге обвиття пуповини ($BS=2,1$, $BP=1,4$, $AP=17\%$), що дозволяє цілеспрямовано формувати групи високого ризику серед новонароджених, оптимізуючи тактику ведення неонатального періоду з метою зниження частоти та тяжкості ГІЕ.
2. Аналіз клінічних проявів у новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією II-III ступенів тяжкості виявив характерні постгіпоксичні порушення з боку кардіоваскулярної системи: периоральний ціаноз ($29,3\%$), мармуровість шкірних покривів ($26,8\%$), порушення частоти серцевих скорочень зі схильністю до брадикардії ($21,9\%$), а також приглушеність серцевих тонів ($14,6\%$). Таким чином, раннє виявлення та моніторинг зазначених кардіоваскулярних симптомів є критичним для своєчасної діагностики та адекватних персоніфікованих терапевтичних заходів.
3. Результати електрокардіографічного дослідження виявилися високочутливими маркерами для виявлення серцево-судинних порушень у новонароджених із ГІЕ. Зокрема, було виявлено, що порушення процесів реполяризації міокарда значно переважали у новонароджених із ГІЕ II-III ступенів тяжкості з відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику: ($BS=10,6$, $BP=2,8$, $AP=52\%$), специфічності ($84,5\%$ (95% ДІ: $75,89 - 90,96$)) та чутливості ($65,8\%$ (95% ДІ: $55,61 - 75,02$)).
4. Цінними у діагностиці міокардальної дисфункції, індукованої гіпоксією виявилось комплексне використання збільшення амплітуди зубця SVI та амплітуди зубця RV6 відносно референтних значень, як маркера, який асоціює із недостатньою скоротливою здатністю ЛШ ($BS=11,7$, $BP=2,1$, $AP=45\%$).

5. Постгіпоксична кардіоміопатія у новонароджених із ГІЕ II-III ступенів тяжкості має тенденцію до транзиторного перебігу і проявляється не лише зниженням скоротливої здатності міокарда, але й феноменом гіперкінетичного типу гемодинаміки, який проявляється тенденцією до підвищення фракції викиду ЛШ (ВШ=25,3, ВР=2,4, АР=54 %) та потовщення задньої стінки ЛШ ($4,6 \pm 0,16$ мм на противагу $3,0 \pm 0,08$ мм у новонароджених із ГІЕ легкого ступеня тяжкості ($p < 0,05$)).

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ

1. Електрокардіографія є високочутливим методом у верифікації постгіпоксичних кардіоваскулярних порушень. Зокрема, порушення процесів реполяризації міокарду є значущим маркером з високою специфічністю (84,5 %) та чутливістю (65,8 %).
2. Наявність ехокардіографічних ознак, характерних для гіперкінетичного типу гемодинаміки, дозволить персоніфікувати підходи до лікування шляхом ідентифікації групи високого ризику та уникнення надмірної інотропної підтримки.
3. Доцільно доповнити внутрішні клінічні протоколи обов'язковим ехокардіографічним обстеженням новонароджених із ГІЕ II-III ступенів тяжкості повторно на 14-15 день лікування з акцентом на оцінку ФВ ЛШ та товщини задньої стінки ЛШ з метою запобігання розвитку незворотніх постгіпоксичних змін в міокарді.

Аналіз проходження перевірки на академічну доброчесність.

Проведена перевірка магістерської роботи Галак В.Ю. на тему: «Функціональні показники стану серцево-судинної системи залежно від тяжкості перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії» за допомогою антиплагіатного сервісу «AntiPlagiarism» дає можливість стверджувати, що унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі становить 88,0 %, що дозволяє оцінити даний матеріал як такий, в якому плагіату не виявлено в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Vardell, E. Global Health Observatory Data Repository. Medical Reference Services Quarterly. 2020;39(1):67–74. doi.org/10.1080/02763869.2019.1693231
2. Ranjan AK, Gulati A. Advances in Therapies to Treat Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Journal of Clinical Medicine. 2023;12(20): 66–53. doi.org/10.3390/jcm12206653
3. Hakobyan, M., Dijkman, K. P., Laroche, S., Naulaers, G., Rijken, M., Steiner, K., Van Straaten, H. L. M., Swarte, R., Ter Horst, H. J., Zecic, A., Zonnenberg, I. A., & Groenendaal, F. Outcome of Infants with Therapeutic Hypothermia after Perinatal Asphyxia and Early-Onset Sepsis. Neonatology. 2019;115(2): 127–133. doi.org/10.1159/000493358
4. Сурков Д.М. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія у доношених новонароджених: фактори ризику та їх вплив на перебіг гострого періоду. Медицина невідкладних станів. 2018; 6(93):86-92.
5. Liljestrom L., Wikstrom A.K., Agren J., Jonsson M. Antepartum risk factors for moderate to severe neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a Swedish national cohort study. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2018; doi:10.1111/aogs.13316
6. Altit G, Levy PT. Cardiopulmonary Impact of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Newborn Infants. The Emerging Role of Early Hemodynamic Assessment in Determining Adverse Neurological Outcomes. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(10):1206-1207. doi:10.1164/rccm.201907-1344ED
7. Levy PT, Tissot C, Horsberg Eriksen B, Nestaas E, Rogerson S, McNamara PJ, et al. European Special Interest Group. Neonatologist Performed Echocardiography (NPE) Application of neonatologist performed echocardiography in the assessment and management of neonatal heart failure

- unrelated to congenital heart disease. *Pediatr Res.* 2018;84:78–88. doi: 10.1038/s41390-018-0075-z
8. Popescu MR, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, Peltecu G, Zagrean AM. Getting an Early Start in Understanding Perinatal Asphyxia Impact on the Cardiovascular System. *Front Pediatr.* 2020; 26;8:68. doi: 10.3389/fped.2020.00068. PMID: 32175294; PMCID: PMC7055155
 9. Perlman J. M. Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.*2006; no.3, 2-s2.0-33745534511:117:28–33. doi.org/10.1542/peds.2005-0620E
 - 10.Vannucci R. C., Towfighi J., and Vannucci S. J. Secondary energy failure after cerebral hypoxia-ischemia in the immature rat. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 2004;24 no. 10 2-s2.0-4944263626:1090–1097. doi.org/10.1097/01.WCB.0000133250.03953.63
 - 11.Johnston M. V., Trescher W. H., Ishida A., Nakajima W., and Zipursky A. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatric Research.* 2001; 49(6), 2-s2.0-0034991340:735–741.
 - 12.Lorek A., Takei Y., Cady E. B., Wyatt J. S., Penrice J., Edwards A. D., Peebles D., Wylezinska M., Owen-Reece H., Kirkbride V., Cooper C. E., Aldridge R. F., Roth S. C., Brown G., Delpy D. T., and Reynolds E. O. R. Delayed (“secondary”) cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatric Research.*1994; 36(6)2-s2.0-0028079731:699–706.
 - 13.McQuillen P. S. and Ferriero D. M. Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatric Neurology.*2004; 30(4), 2-s2.0-1842839965:227–235.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2003.10.001
 - 14.Jantzie L. L., Cheung P. Y., Johnson S. T., Bigam D. L., and Todd K. G. Cerebral amino acid profiles after hypoxia-reoxygenation and N-acetylcysteine treatment in the newborn piglet. *Neonatology.*2010; 97(3),2-s2.0-70350375727:195–203.doi.org/10.1159/000252972

15. Hirose K. and Chan P. H. Blockade of glutamate excitotoxicity and its clinical applications. *Neurochemical Research*. 1993; 18(4), 2-s2.0-0027522348:479–483.
16. Represa A., Tremblay E., and Ben-Ari Y. Transient increase of NMDA-binding sites in human hippocampus during development. *Neuroscience Letters*. 1989; 99(1-2), 2-s2.0-0024551398:61–66.
17. Gilland E., Puka-Sundvall M., Hillered L., and Hagberg H. Mitochondrial function and energy metabolism after hypoxia-ischemia in the immature rat brain: involvement of NMDA-receptors. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1998; 18, no.3, 2-s2.0-0031916208:297–304.
18. Hagberg H., Mallard C., Rousset Catherine C. I., and Wang X. Apoptotic mechanisms in the immature Brain: involvement of mitochondria. *Journal of Child Neurology*. 2009; 24, no. 9, 2-s2.0-70349315125:1141–1146. doi.org/10.1177/0883073809338212
19. Northington F. J., Zelaya M. E., O’Riordan D. P., Blomgren K., Flock D. L., Hagberg H., Ferriero D. M., and Martin L. J. Failure to complete apoptosis following neonatal hypoxia-ischemia manifests as “continuum” phenotype of cell death and occurs with multiple manifestations of mitochondrial dysfunction in rodent forebrain. *Neuroscience*. 2007; 149, no. 4, 2-s2.0-36248945038:822–833. doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.06.060
20. Salford L. G., Plum F., and Brierley J. B. Graded hypoxia oligemia in rat brain. II. Neuropathological alterations and their implications. *Archives of Neurology*. 1973; 29, no. 4, 2-s2.0-0015895438:234–238.
21. Yue X., Mehmet H., Penrice J., Cooper C., Cady E., Wyatt J. S., Reynolds E. O. R., Edwards A. D., and Squier M. V. Apoptosis and necrosis in the newborn piglet brain following transient cerebral hypoxia-ischaemia. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 1997; 23, no. 1, 2-s2.0-0031044097:16–25.
22. Back S. A., Luo N. L., Mallinson R. A., O’Malley J. P., Wallen L. D., Frei B., Morrow J. D., Petito C. K., Roberts C. T., Murdoch G. H., and Montine T. J. Selective vulnerability of preterm white matter to oxidative damage defined

- by F-isoprostanes. *Annals of Neurology*. 2005; 58, no. 1, 2-s2.0-21844469742:108–120. doi.org/10.1002/ana.20530
23. Ness J. K., Romanko M. J., Rothstein R. P., Wood T. L., and Levison S. W. Perinatal hypoxia-ischemia induces apoptotic and excitotoxic death of periventricular white matter oligodendrocyte progenitors. *Developmental Neuroscience*. 2001; 23, no. 3, 2-s2.0-0035742015:203–208. doi.org/10.1159/000046144
 24. Rakesh K, Vishnu Bhat B, Adhisivam B, Ajith P. Effect of therapeutic hypothermia on myocardial dysfunction in term neonates with perinatal asphyxia – a randomized controlled trial. *J Mater Fetal Neonatal Med*. 2017; 31:2418–23. 10.1080/14767058;2017:1344633.
 25. Singh V, Vohra R, Bansal M. Cardiovascular involvement in birth asphyxia. *J Clin Neonatol*. 2018; 7:20 10.4103/jcn.JCN_80_17
 26. Polglase GR, Ong T, Hillman NH. Cardiovascular Alterations and Multiorgan Dysfunction After Birth Asphyxia. *Clin Perinatol*. 2016; 43(3):469-483. doi:10.1016/j.clp.2016.04.006
 27. Wall SN, et al. Reducing Intrapartum-Related Neonatal Deaths in Low-and Middle-Income Countries-What Works?. *Seminars in Perinatology*. 2010; 34(6):395–407. doi: 10.1053/j.semperi.2010.09.009
 28. Lakshminrusimha S, Carrion V. Perinatal Physiology and Principles of Neonatal Resuscitation. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*. 2008; 9(3):131–139.
 29. Abdelwahid E, Pelliniemi LJ, Niinikoski H, Simell O, Tuominen J, Rahkonen O, et al. Apoptosis in the pattern formation of the ventricular wall during mouse heart organogenesis. *Anat Rec*. 1999; 256:208–17.
 30. Ducsay CA, Goyal R, Pearce WJ, Wilson S, Hu XQ, Zhang L. Gestational hypoxia and developmental plasticity. *Physiol Rev*. 2018; 98:1241–334. 10.1152/physrev.00043.2017

31. Zhang Z, Yao L, Yang J, Wang Z, Du G. PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia (Review). *Mol Med Rep.*2018; 18:3547–54. 10.3892/mmr.2018.9375
32. Hubbi ME, Semenza GL. Regulation of cell proliferation by hypoxia-inducible factors. *Am J Physiol.*2015; 309:C775–82. 10.1152/ajpcell.00279.2015
33. Menendez-Montes I, Escobar B, Palacios B, Gómez MJ, Izquierdo-Garcia JL, Flores L, et al. Myocardial VHL-HIF signaling controls an embryonic metabolic switch essential for cardiac maturation. *Dev Cell.*2016; 39:724–39. 10.1016/j.devcel.2016.11.012
34. Armstrong K, Franklin O, Sweetman D, Molloy EJ. Cardiovascular dysfunction in infants with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child.*2012;97:372–5. 10.1136/adc.2011.214205
35. Cohn HE, et al. Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol.*1974;120(6):817–24. doi: 10.1016/0002-9378(74)90587-0.
36. Mulder AL, et al. Alpha-adrenergic contribution to the cardiovascular response to acute hypoxemia in the chick embryo. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*2001;281(6):R2004–10. doi:10.1152/ajpregu.2001.281.6.R2004
37. Wu TW, Tamrazi B, Soleymani S, Seri I, Noori S. Hemodynamic changes during rewarming phase of whole-body hypothermia therapy in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.*2018; 197:68–74.e2. 10.1016/j.jpeds.2018.01.067
38. Moore P, Hanson M. The role of peripheral chemoreceptors in the rapid response of the pulmonary vasculature of the late gestation sheep fetus to changes in PaO₂. *Journal of developmental physiology.* 1991;16(3):133–138.
39. Van Bel F, Walther FJ. Myocardial dysfunction and cerebral blood flow velocity following birth asphyxia. *Acta Paediatr Scand.* 1990;79(8–9):756–62. doi: 10.1111/j.1651-2227.1990.tb11551.x

40. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane database Syst Rev.*2013; 2013:CD003311 10.1002/14651858.CD003311.pub3
41. Sehgal A, Wong F, Mehta S. Reduced cardiac output and its correlation with coronary blood flow and troponin in asphyxiated infants treated with therapeutic hypothermia. *European journal of pediatrics.* 2012;171(10):1511–1517. doi: 10.1007/s00431-012-1764-y
42. Kodama Y, Sameshima H, Yamashita R, Oohashi M, Ikenoue T. Intrapartum fetal heart rate patterns preceding terminal bradycardia in infants (> 34-weeks) with poor neurological outcome: a regional population-based study in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.*2015; 41:1738–43. 10.1111/jog.12797
43. Zaichkin J, Weiner GM. Neonatal resuscitation program (NRP) 2011: new science, new strategies. *Neonatal Netw.* 2011; 30:5–13. 10.1891/0730-0832.30.1.5
44. Thakor AS, Giussani DA. Effects of acute acidemia on the fetal cardiovascular defense to acute hypoxemia. *Am J Physiol.* 2009; 296:R90–9. 10.1152/ajpregu.90689.2008
45. Bennet L, et al. The cardiovascular and cerebrovascular responses of the immature fetal sheep to acute umbilical cord occlusion. *Journal of Physiology.* 1999;517(1):247–257. doi: 10.1111/j.1469-7793.1999.0247z.x
46. Sobotka KS, et al. Circulatory responses to asphyxia differ if the asphyxia occurs in utero or ex utero in near-term lambs. *PLoS One.* 2014;9(11):e112264. doi: 10.1371/journal.pone.0112264
47. Meister TA, Rexhaj E, Rimoldi SF, Scherrer U, Sartori C. Effects of perinatal, late foetal, and early embryonic insults on the cardiovascular phenotype in experimental animal models and humans. *Vasa - Eur J Vasc Med.* 2016; 45:439–49. 10.1024/0301-1526/a000573
48. Abd Allah ES, Aslanidi OV, Tellez JO, Yanni J, Billeter R, Zhang H, et al. Postnatal development of transmural gradients in expression of ion channels and

- Ca²⁺-handling proteins in the ventricle. *J Mol Cell Cardiol.* 2012; 53:145–55.
10.1016/j.yjmcc.2012.04.004
49. Barberi I, Calabrò MP, Cordaro S, Gitto E, Sottile A, Prudente D, et al. Myocardial ischaemia in neonates with perinatal asphyxia Electrocardiographic, echocardiographic and enzymatic correlations. *Eur J Pediatr.* 1999; 158:742–47.
10.1007/s004310051192
50. Aggarwal S, Agarwal P, Natarajan G. Echocardiographic prediction of severe pulmonary hypertension in neonates undergoing therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol.* 2019; 39:1656–62.
10.1038/s41372-019-0442-6
51. Nestaas E, Skranes JH, Støylen A, Brunvand L, Fugelseth D. The myocardial function during and after whole-body therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy, a cohort study. *Early Hum Dev.* 2014; 90:247–52.
10.1016/j.earlhumdev.2014.01.014
52. Wei Y, et al. Left ventricular systolic function of newborns with asphyxia evaluated by tissue Doppler imaging. *Pediatric cardiology.* 2009;30(6):741–746.
doi: 10.1007/s00246-009-9421-6.
53. Rouatbi H, Zigabe S, Gkiougki E, Vranken L, Van Linthout C, Seghaye MC. Biomarkers of neonatal stress assessment: a prospective study. *Early Hum Dev.* 2019; 137:104826. 10.1016/j.earlhumdev.2019.104826
54. Gill RS, Pelletier JS, LaBossiere J, Bigam DL, Cheung PY. Therapeutic strategies to protect the immature newborn myocardium during resuscitation following asphyxia. *Can J Physiol Pharmacol.* 2012; 90:689–95.
10.1139/y2012-041
55. Sarnat H. B., Sarnat M. S. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. *Archives of Neurology.* 1976; Vol. 33:696–705.
56. Thompson C. M., Puterman A. S., Linley L. L. et al. The value of the Hypoxic Ischemic Encephalopathy score in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatrica.* 1997;86:757–761.

57. 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)
58. Москаленко В.Ф., редактор. Біостатистика. Київ: Книга Плюс. 2009;184.
59. Roy P. Good Clinical Practice (GCP) and declaration of Helsinki. In: 4th 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
60. 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/>
61. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2014;123:896-901
62. Korf JM, McCullough LD, Caretti V. A narrative review on treatment strategies for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Transl Pediatr*. 2023;12(8):1552-1571. doi:10.21037/tp-23-253
63. Papazian O. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Medicina (Buenos Aires)*. 2018; Vol. 78, Suppl.2.:36-41.
64. Dixon B. J., Reis C., Ho W. M. et al. Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015; № 16:22368-22401.

65. Shakir W, Abdur-Rehman, Arshad MS, Fatima N. Burden of cardiovascular dysfunction and outcome among term newborns having birth asphyxia. *Pak J Med Sci.* 2022;38(4Part-II):883-887. doi:10.12669/pjms.38.4.5160
66. Ovali F. Hemodynamic changes and evaluation during hypoxic-ischemic encephalopathy and therapeutic hypothermia. *Early Hum Dev.* 2022;167:105563. doi:10.1016/j.earlhumdev.2022.105563
67. Пицюра Н.С. Клініко-біохімічні маркери ураження міокарду у новонароджених з синдромом аспірації меконію. *Тавричний медико-біологічний вісник.* 2010;13, 2 (50):42-44.
68. Wyllie J, et al. Part 7: Neonatal resuscitation. 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation.* 2015;95:169–201. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.045