

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб**

**МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**  
за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

на тему:

**«ОБГРУНТУВАННЯ ІНОТРОПНОЇ ДОТАЦІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ  
ІЗ СЕПСИС-ІНДУКОВАНОЮ МІОКАРДІАЛЬНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ»**

**Виконав:**

здобувач вищої освіти

VI курс, 2 групи

медико-фармацевтичного факультету

226 «Фармація, промислова

фармація»

**Романюк Іван Віталійович**

**Керівник:**

асистент кафедри педіатрії та

дитячих інфекційних хвороб,

PhD Крецу Н.М.

**Рецензенти:**

професор закладу вищої освіти

кафедри педіатрії та дитячих

інфекційних хвороб,

д.мед.н. Власова О.В.

професор закладу вищої освіти

кафедри внутрішньої медицини,

д.мед.н. Зуб Л.О.

Допущено до захисту:

Протокол № 9 від 28.01.2026.

Завідувач кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб,

д.мед.н., професор \_\_\_\_\_ Олена КОЛОСКОВА

Чернівці-2026

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
ОСНОВНА ЧАСТИНА .....	10
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	10
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	16
2.1. Загальна характеристика хворих .....	16
2.2. Методи об'єктивного дослідження .....	17
2.3. Методи статистичного аналізу .....	18
2.4. Дотримання принципів біоетики.....	18
РОЗДІЛ 3. СЕПСИС-ІНДУКОВАНА МІОКАРДІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ЯК КЛЮЧОВА КОМПОНЕНТА МУЛЬТИОРГАННОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА МЕТОДИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ.....	19
3.1.Клініко-параклінічні особливості сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції у новонароджених.....	19
3.2. Інотропна дотація при сепсис-індукованій міокардіальній дисфункції у новонароджених: обґрунтування вибору та оцінка ефективності .....	24
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	26
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	32
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ.....	33
Аналіз проходження перевірки на академічну доброчесність.....	34
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	35

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

<b>AP</b>	Абсолютний (атрибутивний) ризик
<b>ВШ</b>	Відношення шансів
<b>ВІТН</b>	Відділення інтенсивної терапії новонароджених
<b>ВР</b>	Відносний ризик
<b>ЕКГ</b>	Електрокардіографія
<b>Ехо-КГ</b>	Ехокардіографія
<b>НС</b>	Неонатальний сепсис
<b>МОД</b>	Мультиорганна дисфункція
<b>ПШ (ЛШ)</b>	Правий (лівий) шлуночок
<b>САТ</b>	Середній артеріальний тиск
<b>СІМД</b>	Сепсис-індукована міокардіальна дисфункція
<b>ФВ</b>	Фракція викиду
<b>ФУ</b>	Фракція укорочення
<b>ЧСС</b>	Частота серцевих скорочень
<b>95% ДІ</b>	95% довірчий інтервал
<b>P</b>	Критерій вірогідності за Стьюдентом
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Показник сатурації

## ВСТУП

### Актуальність проблеми

Згідно з останнім міжнародним консенсусом, сепсис визначається як загрозна для життя дисфункція органів, спричинена порушенням регуляції реакції хазяїна на інфекцію, а септичний шок класифікується як підтип сепсису [1]. Сепсис формується «поєднанням факторів між збудником та хазяїном», а рекомендації щодо лікування сепсису та септичного шоку додатково підкреслюють роль дисфункції органів при сепсисі. Зазвичай у серці присутні різні підмножини імунних клітин, включаючи макрофаги, моноцити, лімфоцити та дендритні клітини. Ці імунні клітини разом з кардіоміоцитами утворюють міокардіальний імунний кластер, який регулює функцію міокарда. При сепсисі поширеним є перехресний зв'язок між імунними клітинами та кардіоміоцитами. Інфільтрація нейтрофілів є однією з причин пошкодження органів, включаючи серце [2].

Гемодинамічна нестабільність характеризується порушенням функції органів через зміни серцево-судинної системи, зниженням транспорту кисню та порушенням ауторегуляції кровотоку в органах [3]. Вона частіше зустрічається у новонароджених через незрілість розвитку їхньої серцево-судинної системи [4]. Порівняно з дорослими, незрілий міокард новонароджених містить меншу частку скоротливих волокон (30% у немовлят проти 60% у дорослого міокарда), які менш організовані [5]. Крім того, неонатальний міокард містить більше води та має незрілий саркоплазматичний ретикулум, який сильно залежить від позаклітинного кальцію. Зазвичай неонатальний міокард демонструє підвищену базальну скоротливість, що функціонує близько до своєї фізіологічної здатності. Отже, міокард новонароджених не здатний адекватно адаптуватися до гемодинамічних змін при народженні [6] або за наявності ускладнень, таких як перинатальна гіпоксія, післяпологова гіперплазія легень та сепсис зокрема [7].

Ранній початок сепсису та септичний шок характеризуються порушеннями кровообігу, які зазвичай пов'язані зі зменшенням внутрішньосудинного об'єму та

вазодилатацією. Це потенційно спричиняє дисбаланс між постачанням та потребою в кисні в різних органних ложах [8]. Слід відмітити, що саме ураження міокарда є однією з поширених дисфункцій органів при сепсисі, яке прискорює прогресування сепсису та є важливим фактором, що призводить до синдрому мультиорганної дисфункції (МОД) та несприятливому прогнозу. Воно характеризується систолічною та/або діастолічною дисфункцією лівого та/або правого шлуночка (ЛШ, ПШ) з підвищеним рівнем маркерів пошкодження міокарда [9]. Серед летальних випадків, пов'язаних із сепсисом, від 70% до 90% випадків стосуються саме пацієнтів із серцевою дисфункцією [10]. Дослідження показали, що сепсис може спричинити порушення регуляції серцевої відповіді, збільшення кількості супресорів міокарда, дисбаланс окислювальних реакцій, дисфункцію адренергічних шляхів та пошкодження міокардіальних шляхів. Ці зміни пригнічують енергетичний метаболізм серця та індукують загибель клітин міокарда, що зрештою призводить до серцевої дисфункції [11].

Неонатальний сепсис (НС) може проявлятися неспецифічними симптомами (тахікардія, дихальні розлади, проблеми харчування, гіпотонія, млявість, бліда або ціанотична шкіра, зменшення діурезу), які можуть швидко перерости в септичний шок, який може прогресувати через три послідовні фази, починаючи від компенсованої до некомпенсованої. Кожна з цих фаз має специфічні нейроендокринні компенсаторні механізми та клінічні ознаки. Так, вазодилатація зі зниженим судинним опором спочатку переважає при теплому шоці, тоді як серцевий викид збільшується. Під час наступного холодного шоку серцева компенсація втрачається, тоді як судинний опір збільшується через вазоконстрикцію [12].

У дорослих септичний шок зазвичай проявляється міокардіальною дисфункцією та зниженням фракції викиду серця. Навпаки, у дитячому віці переважає тяжка гіповолемія, про що свідчить покращення, яке спостерігається після заповнення об'єму. Неонатальний міокард не здатний компенсувати підвищені потреби збільшенням об'єму викиду (який є відносно фіксованим через малий розмір шлуночків та знижену податливість), а також стійким

збільшенням частоти серцевих скорочень, яка вже є високою. Стійка тахікардія також погіршує перфузію самого міокарда, що виникає під час діастолі, та споживання міокардом  $O_2$ , що створює ризик ішемії. Сепсис призводить до метаболічного ацидозу та гіпоксії з подальшим збільшенням легеневого опору та персистенцією фетального кровообігу, що характеризується внутрішньо- та екстракардіальними шунтами справа наліво. Збільшення легеневого судинного опору та його персистенція спричиняють правошлуночкову недостатність, яка впливає на функцію ЛШ [13].

Результат септичного шоку залежить від швидкого розпізнавання симптомів, що свідчать про сепсис, та суворого дотримання рекомендацій, протоколів та алгоритмів серцево-легеневої реанімації відповідно до рекомендацій [14,15]. Немає чітко встановлених критеріїв для визначення справжньої гіпотензії у новонароджених. Найпоширенішим визначенням є середній артеріальний тиск (САТ) нижче гестаційного віку як орієнтир для визначення порогового значення для лікування. Наразі мало уваги приділяється систолічному та діастолічному артеріальному тиску при характеристиці стабільності кровообігу або виборі серцево-судинного втручання. Комбінована систолічна та діастолічна гіпотензія зазвичай є кінцевою стадією швидко прогресуючого стану. Характеристика переважної фізіологічної причини низького кровотоку та порушення клітинного метаболізму дозволяє точніше використовувати вазопресори та об'ємну підтримку відповідно до конкретної фізіологічної ситуації.

Так, якщо немає відповіді на заповнення об'єму, інотропні препарати (дофамін, добутамін, адреналін) необхідно ввести протягом однієї години від початку захворювання. Нещодавні рекомендації рекомендують переважно використовувати адреналін або норадреналін (порівняно з дофаміном) як катехоламіни першої лінії у дітей із септичним шоком, оскільки інотропний та вазопресорний ефект вищий і корисний при лікуванні рідинно-рефрактерного септичного шоку [14]. Однак ці зусилля не нормалізують гемодинаміку у 10–20% пацієнтів із септичним шоком, що вказує на високу ймовірність того, що

індукована сепсисом міокардіальна дисфункція зменшує серцевий викид. Пацієнтам з депресією міокарда знадобляться інотропні препарати для досягнення адекватної перфузії тканин і покращення гемодинаміки, а добутамін є препаратом першого вибору, рекомендованим рекомендаціями кампанії «Вживання при сепсисі» (SSCG) 2012 року [16]. Після оптимізації об'ємного статусу серцевий викид можна збільшити за допомогою саме інотропів. Хоча раннє введення катехоламінів може бути необхідним для усунення шоку та відновлення адекватної перфузії органів, тривале введення, особливо у надмірно високих дозах, може бути шкідливим та посилити пошкодження міокарда. Крім того, пригнічення міокарда спричиняє слабку реакцію на  $\beta$ -адренергічні препарати у пацієнтів із септичним шоком. Так, показано, що щільність  $\beta$ -адренергічних рецепторів міокарда знижена у щурів із сепсисом [8]. Тому, сучасні стратегії медикаментозного лікування приділяють більше уваги «ефекту», зосереджуючись на прямих патофізіологічних механізмах та клінічних проявах захворювань. Отже, неможливо лікувати всі вищезазначені захворювання, використовуючи один і той самий підхід, тому вибір специфічного інотропу вимагає більше інформації, ніж просто показник артеріального тиску, щоб спрямувати терапію на основну проблему.

Таким чином, сепсис-індукована міокардіальна дисфункція (СІМД) залишається одним із ключових ускладнень неонатального сепсису, зумовлюючи розвиток гемодинамічної нестабільності. Проте, незважаючи на широке використання інотропних препаратів в неонатальній практиці, питання доцільності, вибору оптимального препарату, дозування та тривалості терапії залишаються дискутабельними.

**Мета дослідження** – обґрунтувати покази до застосування та оцінити ефективність інотропної дотації у новонароджених із сепсис-індукованою міокардіальною дисфункцією.

**Об'єкт дослідження:** ураження серцево-судинної системи у новонароджених на тлі неонатального сепсису та інотропна дотація, як метод її корекції.

**Предмет дослідження:** клініко-анамнестичні дані, результати функціональних методів досліджень.

**Методи дослідження:** ретроспективний аналіз клінічних (анамнестичні дані, дані об'єктивного обстеження), інструментальних досліджень (електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія(Ехо-КГ)); 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. Оцінити клінічні та інструментальні критерії міокардіальної дисфункції у новонароджених із сепсисом.
2. Проаналізувати вплив інотропних препаратів на перебіг сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції у новонароджених.
3. Обґрунтувати персоніфікований підхід щодо вибору та застосування інотропної підтримки у новонароджених із сепсис-індукованою міокардіальною дисфункцією.

**Апробація результатів:**

1. Романюк І., Крецу Н. М. Особливості інотропної дотації у новонароджених із сепсис-індукованою міокардіальною дисфункцією. Abstracts of I International Scientific and Practical Conference. Bilbao, Spain. Pp. 135-136. URL: <https://eu-conf.com/en/events/prospects-for-the-development-of-modern-digital-technologies/>
2. Романюк І.В., Крецу Н.М. Інотропні препарати у неонатальній практиці (огляд літератури). Colloquium-journal №70 (266), 2025 Część 1. Warszawa, Polska. – ст.106-108.

**Практичне значення одержаних результатів:**

Результати роботи дозволяють оптимізувати підходи до призначення інотропної дотації у новонароджених із сепсис-індукованою міокардіальною дисфункцією з урахуванням індивідуальних особливостей перебігу

захворювання та типу гемодинамічних порушень.

Практичне впровадження диференційованого підходу у виборі інотропних препаратів залежно від характеру порушень серцевої діяльності дозволяє підвищити ефективність терапії, зменшити тривалість інотропної дотації та потребу в ескалації вазоактивних засобів.

**Наукова новизна:**

1. В роботі вивчено патофізіологічні механізми розвитку міокардіальної дисфункції при неонатальному сепсисі.

2. На підставі вивчених даних проведено комплексну оцінку ефективності інотропної дотації у новонароджених із сепсис-індукованою міокардіальною дисфункцією з урахуванням функціонального стану міокарду.

3. Обґрунтовано диференційний підхід до застосування інотропних препаратів залежно від тяжкості септичного процесу та характеру кардіоваскулярних порушень у новонароджених.

## ОСНОВНА ЧАСТИНА

### РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Сепсис та септичний шок є основними причинами захворюваності та смертності в усьому світі зі зростаючою тенденцією до їх виникнення. Сепсис-індукована кардіоміопатія (СІКМ) є проявом серцевої дисфункції, спричиненої сепсисом. Під час розвитку СІКМ виникає кілька патофізіологічних порушень, кінцевою мішенню яких є серце [17]. За оцінками, СІКМ вражає 10–70% пацієнтів із сепсисом, причому ця велика варіабельність головним чином пояснюється значними відмінностями у визначенні СІКМ у літературі. Хоча показання до моніторингу та лікування септичної кардіоміопатії спрямовані на відновлення перфузії тканин, краще розуміння перебігу та наслідків септичної кардіоміопатії може допомогти оптимізувати втручання та покращити клінічні результати [18].

Септичний розподільчий шок – це порушення розподілу кровообігу, пов'язане з периферичною вазодилатацією, а також артеріальним та капілярним шунтуванням. Однак патофізіологія септичного шоку включає як тепловий (гіпердинамічний), так і холодний (гіподинамічний) типи. Рання фаза септичного шоку називається гіпердинамічним, або теплим, шоком, що характеризується високим серцевим викидом, низьким периферичним судинним опором та теплими кінцівками. Пізня фаза включає супутню гіпотензію, за якою слідує гіподинамічний, або холодний шок, з низьким серцевим викидом, поганою периферичною перфузією, холодними кінцівками і, нарешті, смертю [8]. Спочатку вважалося, що неадекватна реанімація, відносна гіповолемія та підвищене постнавантаження є гемодинамічним профілем пацієнтів з гіподинамічним шоком [19]. Однак, незважаючи на збільшення серцевого викиду та нормальний ударний об'єм, дисфункція міокарда є значною у пацієнтів із септичним шоком. Примітно, що фракція викиду (ФВ) нижча, а кінцевий діастолічний об'єм вищий у тих, хто вижив, порівняно з тими, хто не вижив після шоку. Це свідчить про те, що дилатація шлуночків може бути компенсаторним

механізмом для підтримки адекватного серцевого викиду та захисту від депресії міокарда. Важливо, що серцево-судинна дисфункція при сепсисі пов'язана зі значно підвищеним рівнем смертності на 70–90% порівняно з 20% серед пацієнтів із сепсисом, який не супроводжується серцево-судинною недостатністю [20]. Крім того, на функцію шлуночків впливають зміни постнавантаження. Легенева гіпертензія погіршує функцію правих відділів серця, тоді як дилатація правих відділів серця погіршує функцію лівих відділів серця. Ендотеліальні клітини, що продукують вазоактивні молекули, що регулюють периферичний судинний опір, порушені під час септичного шоку, і таким чином ендотеліальна дисфункція відіграє вирішальну роль у його патофізіології. Це пояснюється тим, що порушення вивільнення NO, що походить від ендотелію, може змінити фізіологічну регуляцію розподілу кровотоку через коронарний вазоспазм у поєднанні зі збільшенням периферичного судинного опору та пов'язаним з цим підвищенням навантаження на серце та потреби міокарда в кисні [18].

Отже, розуміння цієї складної фізіології пояснює одне: використання артеріального тиску окремо для визначення адекватного кровотоку є надмірно спрощеним, а лікування, спрямоване на корекцію артеріального тиску без належного врахування інших важливих детермінант, навряд чи призведе до покращення результатів. Таким чином, щоб модифікувати підхід щодо удосконалення гемодинамічної підтримки, необхідно покращити здатність верифікувати справжні гемодинамічні порушення та додатково охарактеризувати основну патофізіологічну причину цього порушення. Тому визначення адекватного кровообігу має бути результатом комплексної оцінки клінічних показників, таких як 2 компоненти артеріального тиску, показники перфузії органів-мішеней та ехокардіографія [21].

Поточний основний напрямок лікування СІМД полягає в початковій стабілізації гемодинаміки за допомогою рідин (у поєднанні з вазопресорами, коли це необхідно) та лікуванні медикаментами (переважно антибіотиками) для зменшення мікробного навантаження [22]. Ліки, що використовуються для лікування кардіоваскулярних порушень у новонароджених, включають

вазоактивні засоби (інотропи та вазопресори) та кортикостероїди [23]. Вазоактивні препарати класифікуються як (а) вазопресори, які впливають на тонус судин, і далі поділяються на вазоконстриктори та вазодилататори, та (б) інотропи, які поділяються на ті, що мають позитивну або негативну інотропну дію на серце. Крім того, вазоконстриктори поділяються на чисті вазоконстриктори та іноконстриктори. Інотропи включають інодилататори та вищезгадані іноконстриктори [24]. Основна функція інотропів полягає в покращенні скоротливості міокарда, що призводить до збільшення серцевого викиду, тоді як вазопресори збільшують артеріальний тиск, викликаючи периферичну вазоконстрикцію. Слід зазначити, що деякі вазоактивні препарати, такі як дофамін, епінефрин та норадреналін, діють шляхом стимуляції альфа- та бета-адренергічних рецепторів, а також дофамінергічних рецепторів залежно від дозування, тим самим надаючи як інотропний, так і вазопресорний ефект [4]. Фактори, які можуть впливати на ефект інотропів, включають ступінь незрілості, серцево-судинну функцію, а також патофізіологію та тяжкість основних захворювань [25].

Дофамін (3-гідрокситирамін) – це ендогенний катехоламін, який широко поширений в органах і тканинах людини (центральна нервова система, плазма та інші тканини) [26]. Він є ключовим нейромедіатором центральної нервової системи та периферичних органів, що діє на різні клітини через альфа- та бета-адренергічні рецептори та дофамінергічні рецептори. Він викликає артеріальну вазоконстрикцію та збільшує серцевий викид, що призводить до збільшення артеріального тиску [27]. Окрім прямого впливу на серцево-судинну систему, дофамін є попередником норадреналіну та епінефрину, які є побічними продуктами метаболічного шляху дофаміну. Рівень призначення в неонатальній практиці коливається від 65,3 до 83%. Саме даний інотроп є найбільш широко вивченим. Кілька обсерваційних досліджень новонароджених дітей показали, що дофамін у дозах 5 мкг/кг/хв або 10 мкг/кг/хв ефективно підвищує артеріальний тиск внаслідок збільшення серцевого викиду та артеріальної вазоконстрикції [28]. Повідомлені індивідуальні відмінності в серцево-судинній відповіді на

дофамін у передчасно народжених новонароджених, особливо у критично хворих, можна частково пояснити відмінностями в експресії та функції серцево-судинних адренергічних рецепторів. Активність рецепторів також може залежати від надниркової недостатності, порушення регуляції локально вироблених вазодилататорів, таких як простагландини та оксид азоту, або тяжкості захворювання [29]. Вплив дофаміну на АТ та різні органи залежить від дози, ймовірно, через різницю в концентраціях у плазмі, патофізіологію захворювання або порушення його дії на периферичні судини та серце. У низьких дозах (0,5–2 мкг/кг/хв) він переважно стимулює дофамінергічні рецептори, що викликає вазодилатацію в ниркових, брижових та коронарних судинних руслах. У звичайних дозах (інфузія зі швидкістю 2–10 мкг/кг/хв) дофамін чинить дофамінергічний та альфа-1 вазопресивний ефекти (у дозах 2–5 мкг/кг/хв) та бета-1/бета-2 інотропні ефекти (у дозах 4–10 мкг/кг/хв) шляхом стимуляції відповідних адренергічних та дофамінергічних рецепторів міокарда. Загалом, стимуляція адренергічних та дофамінергічних рецепторів збільшує ЧСС, скоротливість серця, артеріальний тиск та мозковий кровотік [30]. Більше того, стимуляція дофамінергічних рецепторів має численні ефекти, включаючи ендокринні ефекти, збільшення кліренсу легеневої рідини, швидкості клубочкової фільтрації та каналцевих функцій. У високих дозах ( $\geq 10$  мкг/кг/хв) дофамін стимулює судинні альфа-1-адренергічні рецептори, викликаючи вазоконстрикцію, що призводить до збільшення системного та, можливо, легеневого судинного опору [31]. Дані вказують на те, що у високих дозах вазопресорні властивості дофаміну переважають над інотропними діями, що призводить до збільшення скоротливості міокарда та серцевого викиду. Однак, потенційний дисбаланс між інотропною та вазопресорною дією у високих дозах може посилити вазоконстрикцію з подальшим зниженням серцевого викиду [32].

Добутаміну гідрохлорид – це синтетичний катехоламін, який діє шляхом стимуляції переважно бета-1 адренергічних рецепторів. Він збільшує скоротливість міокарда, частоту серцевих скорочень та серцевий викид [33].

Більше того, клінічні та експериментальні дослідження показали, що добутаміну гідрохлорид викликає помірну вазодилатацію шляхом зв'язування з периферичними бета-2 рецепторами [34]. Добутаміну гідрохлорид є другим за частотою застосування антигіпотензивним препаратом першої лінії для лікування неонатальної гіпотензії після допаміну. Він також використовується як препарат другої лінії або в поєднанні з допаміном, коли останній препарат неефективний [35]. Рекомендована доза добутаміну гідрохлориду становить від 5 до 20 мкг/кг/хв шляхом безперервної інфузії. Однак, незважаючи на те, що діти отримують подібні дози, спостерігається велика варіація концентрацій добутаміну в сироватці крові. Найчастіше повідомляються про побічні ефекти серед новонароджених, включаючи тахікардію, гіпотензію та шлуночкові аритмії, які зазвичай виникають при дозах вище 7,5 мкг/кг/хв [36].

Адреналін, або епінефрин, – це ендogenous катехоламін, який діє через альфа- та бета-адренергічні рецептори. Гемодинамічний вплив на кровообіг залежить від дози. У низькій дозі 0,02–0,1 мкг/кг/хв він стимулює альфа-2, бета-1 та бета-2 рецептори, викликаючи вазодилатацію в системному та легеневому кровообігу, а також посилення скоротливості серця та ЧСС, що зрештою призводить до збільшення артеріального тиску та мозкового кровотоку. При вищих дозах (>0,5 мкг/кг/хв) переважають альфа-1-опосередковані вазоконстрикторні ефекти адреналіну, що викликає вазоконстрикцію та підвищення ЧСС. Кровотік до кишечника та нирок зменшується, тоді як кровотік у серці та мозку та споживання кисню тканинами збільшуються [23]. У клінічній практиці епінефрин вводять шляхом безперервної інфузії в дозах від 0,05 до 1,0 мкг/кг/хв. Дуже високі дози епінефрину (>1 мкг/кг/хв) не рекомендуються, оскільки вони можуть збільшити смертність, особливо у передчасно народжених дітей [37]. Тим не менш, лікування неонатального шоку за допомогою епінефрину вважається безпечним та ефективним. Зазвичай його призначають як антигіпотензивний препарат третьої лінії у новонароджених, які не реагують на дофамін та добутамін [38]. Побічні ефекти епінефрину, про які повідомлялося у новонароджених, які отримували високі дози, включають тахікардію,

гіперглікемію, некроз тканин внаслідок екстравазації епінефрину та підвищений периферичний судинний опір, що потенційно призводить до зниження перфузії тканин з подальшим підвищенням рівня лактату в плазмі [39].

Норадреналін – це гідроксильований похідний метаболічного шляху дофаміну, який стимулює альфа- та бета-рецептори, чинивши інотропний та периферичний вазоконстрикторний ефект [33]. Він є потужним альфа-1 агоністом з помірним або слабким впливом на бета-1 та бета-2 адренергічні рецептори. Фармакодинамічні дослідження у дорослих показали, що норадреналін підвищує системний артеріальний тиск і може сприяти зниженню легеневої гіпертензії, тим самим покращуючи серцевий викид та венозне повернення шляхом активації бета-1 рецепторів. Норадреналін вводять у початковій дозі 0,01–0,04 мкг/кг/хв (звичайний діапазон 0,01–0,3 мкг/кг/хв) з титруванням на 0,02–0,04 мкг/кг/хв кожні 5–15 хв до досягнення бажаного гемодинамічного ефекту [24]. Однак існує ризик вазоконстрикції у високих дозах, що може негативно вплинути на серцевий викид та перфузію тканин, обмежує використання норадреналіну у новонароджених. Таким чином, дози норадреналіну вище 0,5–1 мкг/кг/хв не рекомендуються [40].

Таким чином, складна та багатofакторна патофізіологія нестабільності кровообігу, зареєстрована непропорційна кореляція дозування вказаних вазоактивних препаратів з гемодинамічним впливом на кардіоваскулярний стан новонароджених, а також різні пороги гемодинамічних факторів, які потенційно можуть спричинити незворотне довготривале порушення функції нирок, підкреслюють необхідність персоніфікованого підходу до лікування.

## 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 відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» у зв'язку із проявами мультиорганної дисфункції на тлі генералізованого інфекційно-запального процесу. В подальшому, залежно від залучення кардіоваскулярної системи, всіх новонароджених розподілили на дві клінічні групи. I клінічну групу сформували 30 новонароджених без ознак ураження серцево-судинної системи, відповідно до II групи увійшли 24 новонароджених з клініко-параклінічними проявами сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції на момент поступлення. Обов'язковими критеріями залучення у дослідження були: діагноз «Неонатальний сепсис» та наявність ознак МОД на тлі септичного процесу. Критеріями виключення з дослідження було: розвиток проявів МОД, асоційованих із станами неінфекційного генезу та наявність міокардіопатії неінфекційного генезу.

Загальна характеристика клінічних груп дослідження наведена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Характеристика клінічних груп порівняння

Показник			I група (n=30)	II група (n=24)	p
1			2	3	4
Гестаційний тижні	вік, М ± m		37,6 ± 0,74	37,7 ± 0,71	p > 0,05

1			2	3	4
Маса тіла при народженні, г	М ± m		3394,6 ± 191,31	3488,5 ± 180,12	p > 0,05
Довжина тіла при народженні, см	М ± m		52,8 ± 1,35	53,2 ± 0,87	p > 0,05
Стать	хлопчик	%	70	45,8	p > 0,05
	дівчинка	%	30	54,2	p > 0,05
Народження шляхом кесарського розтину	%		40	45,8	p > 0,05

Примітка: p – критерій Стьюдента

Таким чином, з даних, наведених у таблиці 2.1. випливає, що статистично значимих відмінностей між групами за основними антропометричними показниками, гестаційним віком та шляхом пологорозрішення нами не встановлено.

Ретроспективний аналіз показав, що середній вік матерів I групи порівняння становив  $31,3 \pm 1,17$  років, відповідно у II групі –  $27,7 \pm 1,18$  років ( $p < 0,05$ ). 76,7 % жінок I групи спостереження проживали в сільській місцевості, відносно до 66,7 % матерів II клінічної групи ( $p > 0,05$ ). Серед обстежених жінок частота першовагітних у I групі становила 33,3 %, у II групі – 41,7 % ( $p > 0,05$ ).

## 2.2. Методи об'єктивного дослідження

Ретроспективний аналіз передбачав комплексний аналіз клініко-парклінічних особливостей перебігу мультиорганної дисфункції на тлі неонатального сепсису з та без залучення кардіоваскулярної системи.

Для визначення виразності проявів МОД всім новонародженим одразу після поступлення проводилась оцінка за неонатальною шкалою послідовної оцінки МОД (nSOFA) [41]. Дана шкала включає оцінку кардіоваскулярної функції (0-4 бали), оцінку респіраторної функції (0-8 бали) та оцінку гематологічної функції (0-3 бали).

Окремо всім новонародженим проводився ретроспективний аналіз в динаміці основних показників, які характеризують стан гемодинаміки (частота

серцевих скорочень, середній артеріальний тиск). Додатково вивчалось використання в групах порівняння інотропних препаратів (препарати вибору, тривалість їх використання, середньо-групові дози), як на етапі пологодопоміжних закладів, так і після поступлення до ВІТН ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня».

Оцінка функціональних методів дослідження стану серцево-судинної системи передбачала аналіз результатів ехокардіографічного обстеження новонароджених груп порівняння, а саме, фракції викиду (ФВ), фракції укорочення (ФУ). Також аналізували стан основних зубців (P, R, S) в стандартних відведеннях Ейнтховена (I, II, III) та у 6 прекардіальних відведеннях за Вільсоном (V1-V6). Всі вивчені показники прирівнювались до референтних значень відповідно від терміну гестації новонароджених.

### **2.3. Методи статистичного аналізу**

Результати дослідження аналізувались методом біостатистики та клінічної епідеміології [42]. 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 непараметричних методів обчислення. Вірність нульової гіпотези визначали з урахуванням рівня значущості «Р» за Ст'юдентом.

Ризик реалізації події визначали з урахуванням атрибутивного (АР) та відносного (ВР) ризиків та відношення шансів (ВШ). Критичний рівень значущості «р» при аналізі статистичних гіпотез у даному дослідженні вважали  $p < 0,05$ .

### **2.4. Дотримання принципів біоетики**

Дослідження передбачало дотримання принципів конфіденційності та поваги особистості дитини та проводилось 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, із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Бельмонтській доповіді.

### **РОЗДІЛ 3. СЕПСИС-ІНДУКОВАНА МІОКАРДІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ЯК КЛЮЧОВА КОМПОНЕНТА МУЛЬТИОРГАННОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА МЕТОДИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ**

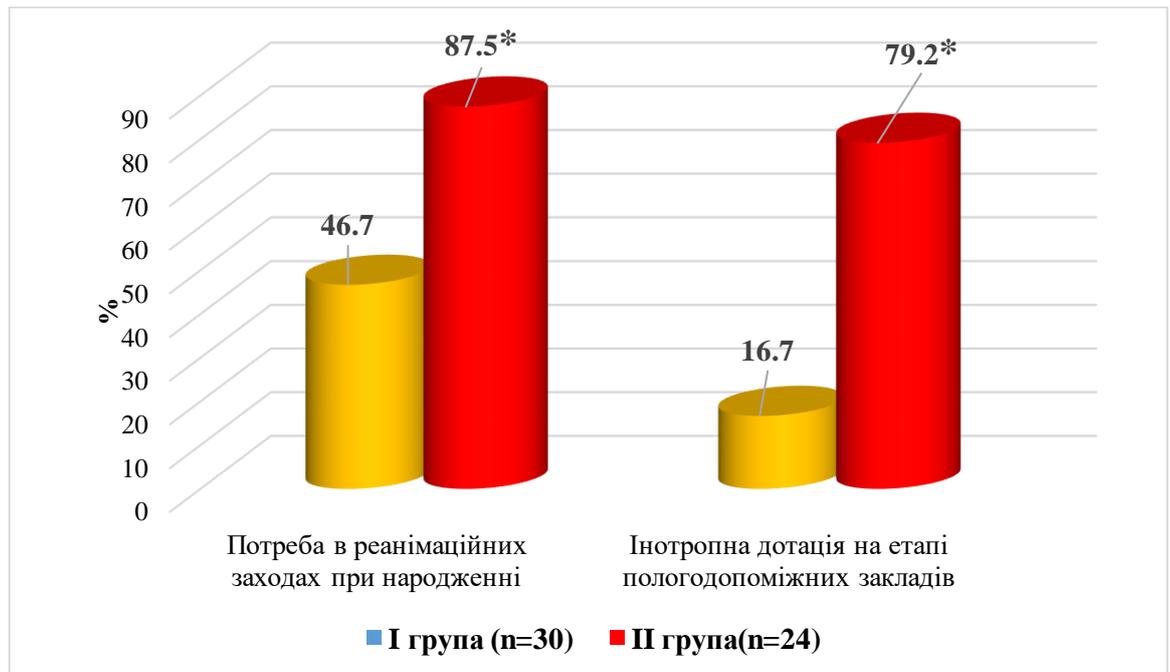
#### **3.1. Клініко-параклінічні особливості перебігу сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції у новонароджених.**

Для оцінки залучення міокарду у перебіг НС важливим вважали дослідження анамнестичних даних новонароджених, оскільки у частини з них вже при народженні відмічались відмінності у клінічному стані.

Так, ретроспективний аналіз оцінки загального стану одразу після народження виявив, що стан новонароджених I групи оцінювався як задовільний у 3 (10%) немовлят, середньої тяжкості – у 6 (20%) і важкий – у 21 (70%) новонароджених; відповідно у II групі: 2 (8,3%) дітей із задовільним станом при народженні, 2 (8,3%) із середньої тяжкості та у 20 (83,4%) загальний стан був оцінений як важкий ( $p > 0,05$ ).

Для оцінки наявності порушень процесів адаптації до позаутробних умов життя аналізувалась оцінка за шкалою Апгар на 1 і 5 хвилинах життя. Так, на 1-й хвилині життя оцінка за шкалою Апгар  $< 4$  балів констатована у 3,3% новонароджених I групи та 12,5% дітей II клінічної групи; 4-6 балів – у 46,7% та 66,7% новонароджених ( $p > 0,05$ ). На 5-й хвилині життя оцінка за шкалою Апгар  $< 4$  балів залишалась у 3,3% новонароджених I групи та 29,2% дітей II групи ( $p < 0,05$ ); 4-6 балів – у 30% та 54,2% новонароджених ( $p > 0,05$ ). Таким чином, у представників II групи порушення процесів адаптації зустрічались значно частіше.

Відповідно до важкості стану, частина новонароджених, включених у дослідження, потребували проведення інтенсивної терапії ще на етапі пологодопоміжних закладів, особливості якої наведено на рисунку 3.1.1.

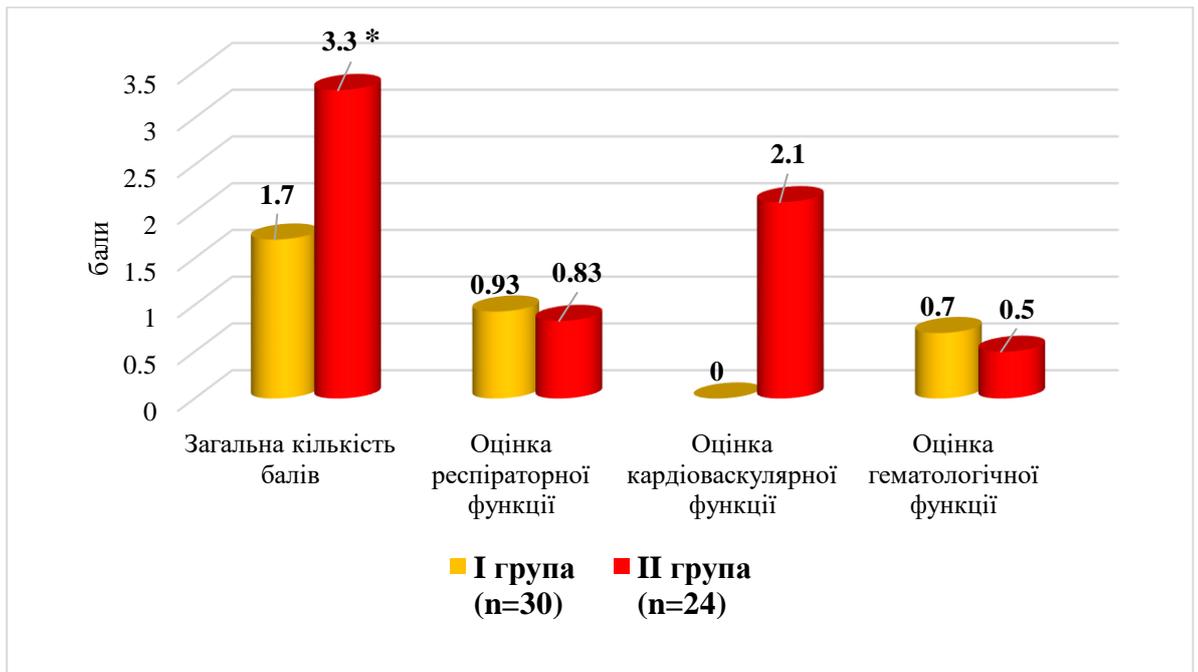


Примітка: \* –  $p < 0,05$

Рис. 3.1.1. Потреба в заходах інтенсивної терапії на етапі пологодопоміжних закладів

Таким чином, з наведених даних, впливає, що новонароджені, які сформували в подальшому II клінічну групу вдвічі частіше потребували заходів кардіопульмональної реанімації та у 4,7 разів проведення інотропної підтримки гемодинаміки. Зокрема, тривалість інотропної підтримки у новонароджених I групи сягала  $2,3 \pm 0,32$  доби та  $2,9 \pm 0,44$  доби у II клінічній групі ( $p > 0,05$ ) при середньотерапевтичній дозі добутаміну у I групі  $4,6 \pm 0,04$  мкг/кг/хв і  $6,6 \pm 0,59$  мкг/кг/хв у II групі відповідно ( $p < 0,05$ ).

В подальшому, після стабілізації стану, новонароджені переводились у ВІТН Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні. Так, середній вік на момент поступлення становив  $6,1 \pm 1,09$  доби серед новонароджених I клінічної групи та  $3,8 \pm 0,63$  доби у предстаників II клінічної групи ( $p < 0,05$ ). Погіршення стану новонароджених при поступленні асоціювало із розвитком проявів мультиорганної дисфункції, у зв'язку з чим всім дітям з використанням інтегральної констеляційної бальної шкали визначали її виразність одразу після поступлення (рисунок 3.1.2.).



Примітка: \* –  $p < 0,05$

Рис. 3.1.2. Інтегральна оцінка виразності МОД у новонароджених груп порівняння при поступленні.

Таким чином представники II клінічної групи вирізнялися від немовлят I групи переважанням кардіоваскулярних порушень, що й стало диференційною ознакою при обґрунтуванні і оцінці інотропної дотації в подальшому.

Ретроспективний аналіз клінічних проявів СІМД у новонароджених найчастіше проявлявся наступним: системною артеріальною гіпотензією (79,2%), приглушеністю серцевих тонів (45,8%), блідістю шкірних покривів з «мотлінгом» (37,5%) та схильністю до тахікардії (25%). Саме з цими загальними симптомами і ознаками, на нашу думку, асоціював розвиток СІМД.

Проте, використання виключно системних клінічних проявів, без сумніву, не може бути підставою для верифікації СІМД, тому цікавим для нас представлявся аналіз інструментальних методів обстеження функціонального стану кардіоваскулярної системи.

Зокрема, оцінюючи результати ехокардіографії при поступленні (рисунок 3.1.3.) відмічено наступне: у новонароджених, які увійшли до II групи спостереження статистично відмічалась достовірна тенденція до зниження скоротливої здатності міокарда за середньогруповим показником ФВ та ФУ.

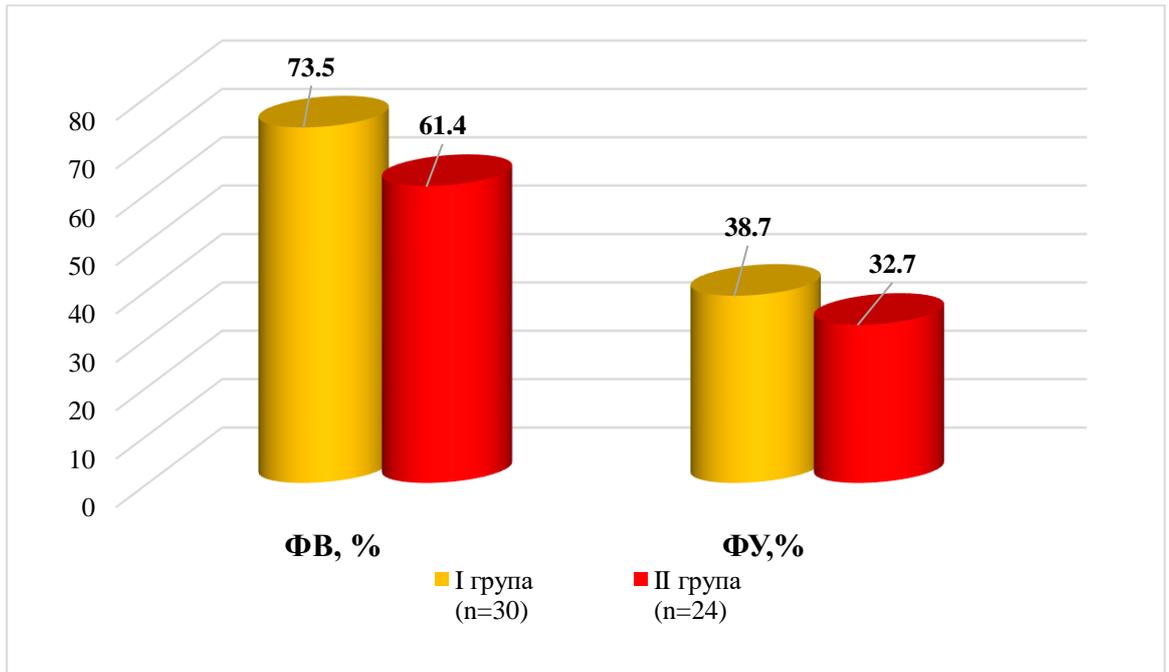


Рис. 3.1.3. Ехокардіографічні показники систолічної функції ЛШ у новонароджених груп порівняння при поступленні.

Цікавим виявилось, що у 8,3% новонароджених із СІМД констатована схильність до гіперкінетичного типу гемодинаміки, що ймовірно може свідчити про компенсаторне підсилення насосної функції серця.

Для підтвердження розвитку шлуночкової недостатності на тлі септичного процесу ретроспективно додатково проаналізовано стан зубців SV1 та RV6 та RV1 та SV6 на момент поступлення до ВІТН (таблиця 3.1.)

Таблиця 3.1.

Основні електрокардіографічні показники у новонароджених груп порівняння при поступленні до ВІТН

Показник		I група (n=30)	II група (n=24)	p
1	2	3	4	
Амплітуда RV1, мм	зубця	14,6±0,78	15,3±1,14	p > 0,05
Амплітуда SV1, мм	зубця	11,6±1,23	14,8±1,28	p > 0,05

1		2	3	4
Амплітуда RV6, мм	зубця	14,2±0,57	18,6±0,97	p < 0,05
Амплітуда SV6, мм	зубця	9,3±0,42	9,9±1,75	p > 0,05

Примітка: p – критерій Стьюдента;

З представлених у таблиці даних випливає, що збільшення амплітуди зубців SV1 та RV6 вище референтних значень відповідно до терміну гестації, що асоціюється з лівошлуночковою недостатністю, відмічалось у 41,7% новонароджених із СІМД, на противагу новонародженим, залучених до І групи, у яких перевищення значення даних показників констатовано у 10% (p<0,05). Міокардіальна дисфункція додатково підтвержувалась і констатацією ознак порушення реполяризації на електрокардіограмах у 83,3% новонароджених II групи (у представників I групи дане порушення відмічалось у 20% дітей (p < 0,05)).

Отже, сепсис-індукована міокардіальна дисфункція у новонароджених є динамічним станом, який часто характеризується неспецифічними клінічними проявами і може маскуватись загальносептичними клінічними ознаками порушення гемодинаміки. Тому, використання лише одного діагностичного критерію не дозволяє своєчасно та достовірно верифікувати порушення скоротливої функції міокарда. Таким чином, лише комплексний підхід, що поєднує клінічну оцінку, ехокардіографічні та електрокардіографічні маркери та показники системної запальної відповіді є необхідними для ранньої діагностики СІМД та оптимізації терапевтичної тактики.

### 3.2. Інотропна дотація при сепсис-індукованій міокардіальній дисфункції у новонароджених: обґрунтування вибору та оцінка ефективності.

На наступному етапі роботи цікавим представлявся аналіз особливостей гемодинамічної підтримки шляхом дотації інотропних препаратів та їх вплив на функціональний стан кардіоваскулярної системи серед новонароджених із міокардіальною дисфункцією на тлі септичного процесу.

Так, при поступленні у всіх представників II клінічної групи спостереження відмічались гемодинамічні порушення, які потребували призначення інотропних препаратів. Призначення добутаміну відмічалось у всіх представників групи спостереження, водночас дофамін призначався лише 29,2% новонародженим. Тривалість інотропної дотації добутаміном за час перебування у відділенні складала  $4,7 \pm 1,17$  доби з середньотерапевтичною дозою  $6,5 \pm 0,72$  мкг/кг/хв, дофаміном –  $5,8 \pm 1,49$  доби з дозою 10,0 мкг/кг/хв. Розподіл новонароджених залежно від дози добутаміну наведено на рисунку 3.2.1.

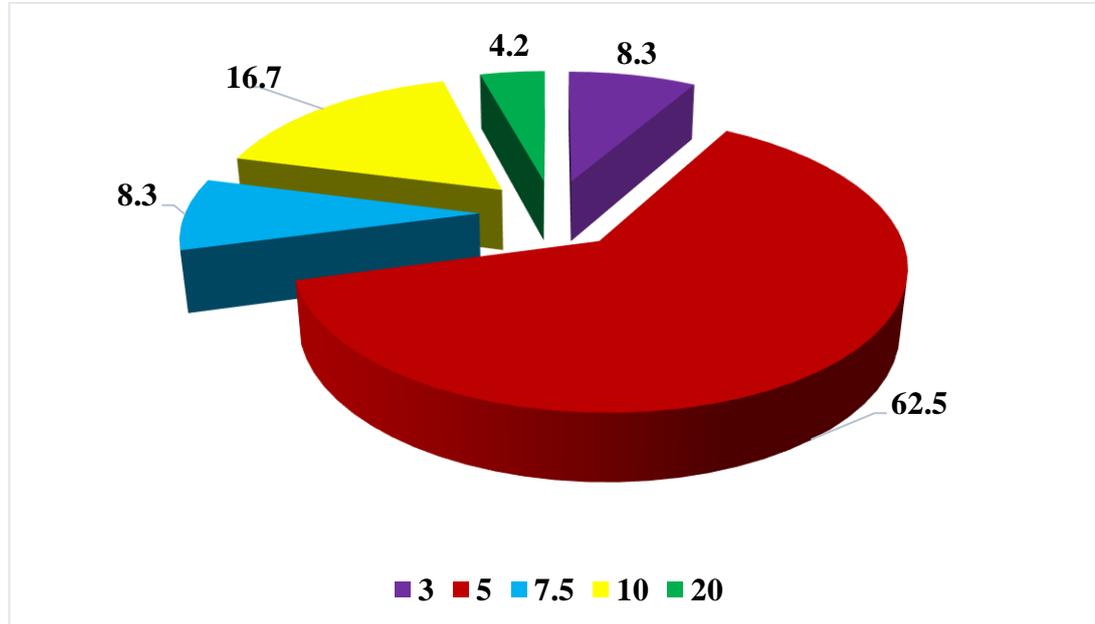


Рис. 3.2.1. Розподіл новонароджених (%) залежно від дози добутаміну (мкг/кг/хв)

Ефективність застосованої інотропної підтримки оцінювали шляхом повторного аналізу ехокардіографічних показників, обстеження яких проводилось у представників I клінічної групи на  $9,6 \pm 2,07$  добу від

поступлення, II групи на  $15,7 \pm 3,08$  день, при переводі новонароджених із ВІГН у відділення постінтенсивного догляду та виходжування новонароджених, результати яких наведено на рисунку 3.2.2.

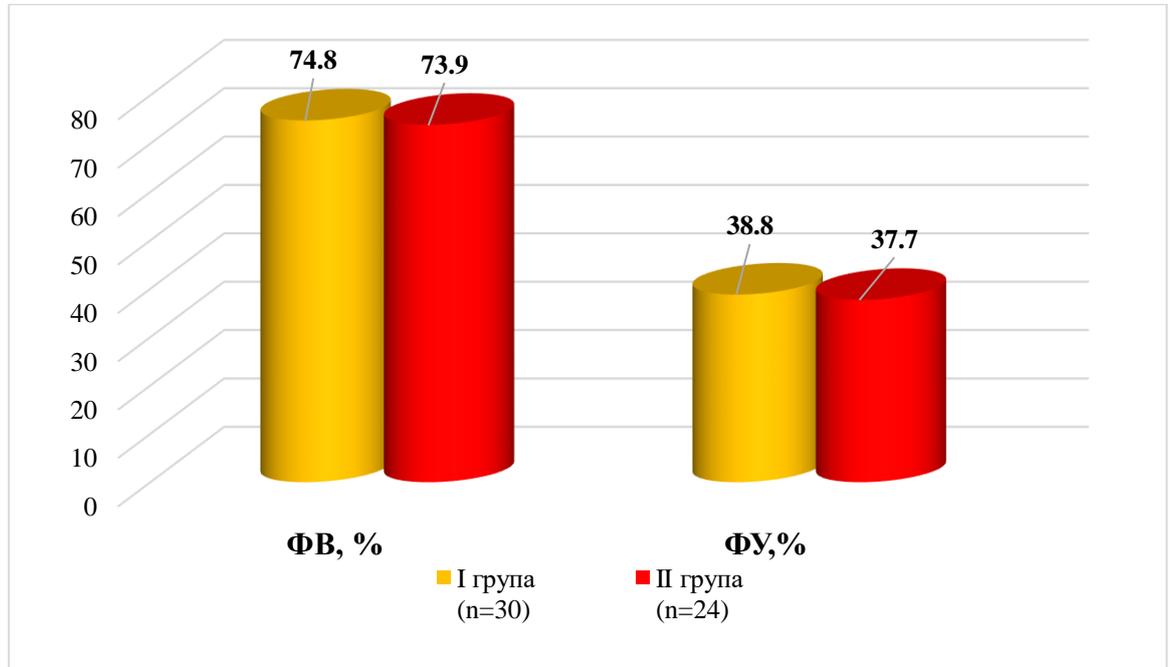


Рис. 3.2.2. Ехокардіографічні показники систолічної функції ЛШ у новонароджених груп порівняння в динаміці лікування.

Таким чином, порівняльний аналіз свідчить про високу ефективність інотропної дотації у новонароджених із СІМД, що супроводжуються достовірним покращенням показників систолічної функції серця. Позитивна динаміка ехокардіографічних параметрів свідчить про адекватну відповідь кардіоваскулярної системи на інотропні препарати та їх роль у стабілізації гемодинаміки.

## РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Кардіоваскулярні порушення залишаються частою проблемою в неонатальній практиці і можуть впливати як на короткострокові, так і на довгострокові результати лікування. Клінічні стани, пов'язані з серцево-судинною нестабільністю та низьким артеріальним тиском у новонароджених, включають труднощі з адаптацією до позаматкового кровообігу протягом перших 72 годин після народження [6] та тяжкі неонатальні ускладнення, такі як сепсис, некротичний ентероколіт, персистуюча легенева гіпертензія новонароджених, перинатальна асфіксія, вроджені вади серця та відкрита артеріальна протока [3]

Сепсис-індукована міокардіальна дисфункція є основною причиною смерті пацієнтів із сепсисом у відділеннях інтенсивної терапії. Хоча традиційно її визначають як оборотну систолічну дисфункцію лівого шлуночка, нещодавні дані виявили ширший спектр, включаючи діастолічну дисфункцію ЛШ, гіпердинамічні систолічні стани ЛШ та пошкодження правого шлуночка, що виникають незалежно або в поєднанні [43]. Виявлено чимало факторів, що пригнічують міокард, включаючи цитокіни, компоненти каскаду комплементу, молекулярні патерни, пов'язані з патогенами, молекулярні патерни, пов'язані з ендогенним пошкодженням, оксидативний стрес, змінений метаболізм оксиду азоту, мітохондріальну дисфункцію, аномальний рух кальцію в клітинах, апоптоз міоцитів та вегетативну дисрегуляцію. Міокардіальна дисфункція, порушення периферичної вазорегуляції та гіповолемія, що призводять до зниження доставки кисню та поживних речовин до тканин, часто є основними джерелами неонатального шоку, ключову роль в патогенезі якого відіграють тонус гладкої мускулатури судин та його складна регуляція [8,9].

З огляду на відсутність остаточного узгодженого визначення чи критеріїв, діагностика СІМД може бути складною. У контексті обмежень використання артеріального тиску як виключного критерію для визначення артеріальної

гіпотензії, були запропоновані клінічні та лабораторні маркери серцево-судинної недостатності, включаючи час капілярного наповнення, надлишок основи та лактат крові, як показники поганої перфузії тканин [44]. Крім того, використання цільової неонатальної ехокардіографії для оцінки функції серця може сприяти ідентифікації кардіоваскулярних порушень, які потребують лікування інотропами/вазопресорами, залежно від основної фізіології та бажаних гемодинамічних ефектів. Наприклад, пацієнтам з шоком може бути призначено вазопресорну терапію, тоді як пацієнтам з порушенням серцевої функції може знадобитися більше інотропної терапії. Крім того, слід враховувати ступінь незрілості, що відображає експресію рецепторів, постнатальний вік, а також частоту та тяжкість потенційних побічних ефектів [4].

Ще однією важливою проблемою, з якою стикаються неонатологи, є відсутність загальноприйнятих рекомендацій, що призвело до відмінностей в неонатальній практиці щодо виду, тривалості та дозування інотропних препаратів [45]. Таким чином, у контексті складності патофізіології СІМД та її наслідків, вибір найбільш відповідного лікування все ще є предметом дискусій, що вимагає подальшого глибокого розуміння основних механізмів.

Виходячи з викладеного вище, метою нашої роботи було: обґрунтувати покази до застосування та оцінити ефективність інотропної дотації у новонароджених із сепсис-індукованою міокардіальною дисфункцією.

Для досягнення вказаної мети були визначені наступні завдання:

1. Оцінити клінічні та інструментальні критерії міокардіальної дисфункції у новонароджених із сепсисом.
2. Проаналізувати вплив інотропних препаратів на перебіг сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції у новонароджених.
3. Обґрунтувати персоніфікований підхід щодо вибору та застосування інотропної підтримки у новонароджених із сепсис-індукованою міокардіальною дисфункцією.

Відповідно до поставлених завдань було проаналізовано медичні карти стаціонарних хворих, що дозволило ретроспективно вивчити клініко-

параклінічні характеристики 54 новонароджених, які отримували лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» у зв'язку із проявами мультиорганної дисфункції на тлі генералізованого інфекційно-запального процесу. В подальшому, залежно від залучення кардіоваскулярної системи, всіх новонароджених розподілили на дві групи порівняння. І клінічну групу сформували 30 новонароджених без ознак ураження серцево-судинної системи, відповідно до II групи увійшли 24 новонароджених з клініко-параклінічними проявами сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції на момент поступлення.

Статистично значимих відмінностей між групами за основними антропометричними показниками, гестаційним віком та шляхом пологорозрішення не встановлено, проте, у I клінічній групі переважала частка хлопчиків (70%), тоді як в II групі порівняння їхня частка була меншою і становила 45,8% ( $p > 0,05$ ).

Аналіз анамнестичних даних встановив наявність відмінностей у початковому стані новонароджених груп порівняння, що відображалось різним ступенем порушення адаптації до позаутробних умов життя. Зокрема, оцінка за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилинах життя демонструвала гірші показники у представників II групи, що свідчить про стійкіше порушення постнатальної адаптації, що підтверджувалось відмінностями у потребі в реанімаційних заходах та інотропній дотації одразу після народження з відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику: ВШ = 7,98 (95 % ДІ: 3,92-16,27), ВР = 3,43 (95 % ДІ: 2,74-4,28) і АР = 46 % та ВШ = 18,99 (95 % ДІ: 9,30-38,77), ВР = 4,13 (95 % ДІ: 2,63-6,47) і АР = 63 %. Таким чином, можна припустити, що більш тяжкий початковий стан та недостатня ефективність адаптаційних механізмів у представників II групи можуть створювати передумови для глибшого залучення міокарда у перебіг НС, що обґрунтовує необхідність раннього кардіального моніторингу.

Після первинної стабілізації стану новонароджені переводились у ВІТН Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні. Аналіз віку на момент

поступлення виявив статистично значущі міжгрупові відмінності: новонароджені II групи госпіталізовувались у більш ранні терміни порівняно з представниками I клінічної групи ( $3,8 \pm 0,63$  доби проти  $6,1 \pm 1,09$  доби ( $p < 0,05$ ), що ймовірно свідчило про більш ранню маніфестацію тяжкого перебігу захворювання. Погіршення клінічного стану новонароджених при поступленні асоціювало з формуванням мультиорганної дисфункції, що підтверджувалось результатами інтегральної констеляційної бальної оцінки. Зокрема, представники II клінічної групи вирізнялися від немовлят I групи переважанням кардіоваскулярних порушень, що й стало ключовою диференційною ознакою при подальшому обґрунтуванні необхідності та вибору інотропної дотації.

Ретроспективний аналіз клінічних проявів сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції показав, що найбільш частими симптомами були системна артеріальна гіпотензія (79,2%), приглушеність серцевих тонів (45,8%), блідість шкірних покривів з «мотлінгом» (37,5%) та схильність до тахікардії (25%). Сукупність цих клінічних проявів відображає зниження насосної функції серця та порушення системної перфузії. Разом із тим, виявленні клінічні ознаки мають неспецифічний характер і можуть супроводжувати інші критичні стани у новонароджених, тому використання лише зазначених проявів не може бути достатнім для достовірної верифікації СІМД і обґрунтовує доцільність залучення інструментальних методів дослідження оцінки функціонального стану серцево-судинної системи з метою об'єктивної оцінки ступеня ураження міокарда та оптимізації тактики інотропної підтримки.

При аналізі ехокардіографічних показників у новонароджених на момент поступлення у ВІТН встановлені відмінності між досліджуваними групами. Так, у представників I групи середні значення фракції викиду та фракції укорочення відповідали віковим та гестаційним нормам (ФВ  $-73,5 \pm 1,21$ , ФУ  $-38,7 \pm 0,86$ ), що свідчило про збережену скоротливу функцію міокарда. Водночас, у новонароджених II групи відмічалась тенденція до зниження скоротливої здатності міокарда, що проявлялось зменшенням середньогрупових показників (ФВ  $-61,4 \pm 1,49$ ) та ФУ  $-32,7 \pm 0,79$ ) ( $p < 0,05$ ), що вказує на прояви систолічної

дисфункції лівого шлуночка на тлі септичного процесу. Окремо слід зазначити, що саме ехокардіографія є неінвазивною, портативною та може надавати інформацію про функціональний стан кардіоваскулярної системи в режимі реального часу, що в поєднанні з клінічною оцінкою може допомогти у призначенні цілеспрямованої специфічної терапії.

З метою поглибленої оцінки функціонального стану міокарда та для підтвердження розвитку лівошлуночкової недостатності було проведено також ретроспективний аналіз електрокардіографічних показників на момент поступлення до ВІТН. Аналіз отриманих даних засвідчив, що у 41,7% новонароджених II клінічної групи реєструвалось підвищення амплітуди зубців SV1 та RV6, які асоціювали із лівошлуночковою недостатністю, понад референтні значення, тоді як у представників I групи подібні відхилення констатовано лише у 10 % випадків ( $p < 0,05$ ) з відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику: ВШ = 6,44 (95 % ДІ: 2,99-13,83), ВР = 2,05 (95 % ДІ: 1,09-3,86) і АР = 41 %. Дифузне ураження міокарду на тлі септичного процесу підтвержувалось й частішим виявленням електрокардіографічних ознак порушення процесів реполяризації у представників II групи спостереження (83,3%) на противагу новонародженим I групи, у яких зазначені зміни виявлялись значно рідше (20%) ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, виявлені зміни свідчать про порушення як скоротливої, так і електрофізіологічної функції міокарда на момент поступлення до ВІТН, що обґрунтовує необхідність ранньої цілеспрямованої корекції гемодинамічних розладів. У цьому контексті особливого значення набуває застосування інотропної дотації як складової комплексної інтенсивної терапії, спрямованої на відновлення насосної функції серця, оптимізацію системної перфузії та покращення клінічних показників у новонароджених із СІМД, що й зумовило доцільність подальшого аналізу її ефективності.

Враховуючи, що при поступленні у всіх представників II клінічної групи спостереження відмічались гемодинамічні порушення, це передбачало призначення інотропних препаратів. Призначення добутаміну відмічалось у всіх

представників групи спостереження, водночас дофамін призначався лише 29,2% новонародженим. Тривалість інотропної дотації добутаміном за час перебування у відділенні складала  $4,7 \pm 1,17$  доби з середньотерапевтичною дозою  $6,5 \pm 0,72$  мкг/кг/хв, дофаміном –  $5,8 \pm 1,49$  доби з дозою 10,0 мкг/кг/хв. Таким чином, використання даних препаратів вказувало на необхідність не лише інотропного, а й вазопресорного ефекту для підтримання адекватного системного артеріального тиску в даній когорті новонароджених, а різниця в тривалості дотації та варіабельність середньотерапевтичних доз підкреслюють індивідуалізований підхід до інтенсивної терапії залежно від клінічної відповіді та тяжкості порушень.

Ефективність проведеної інотропної підтримки оцінювали шляхом повторного аналізу ехокардіографічних показників систолічної функції ЛШ, яке проводилось у представників I клінічної групи на  $9,6 \pm 2,07$  добу від поступлення, відповідно у II групі на  $15,7 \pm 3,08$  день. Так, порівняльний аналіз засвідчив покращення показників систолічної функції серця у новонароджених II групи ((ФВ –  $73,9 \pm 1,23$ ) та ФУ-  $37,7 \pm 0,32$ ) на тлі проведеної інотропної дотації, що свідчить про відновлення скоротливої здатності міокарда та її оборотність [43].

Отже, позитивна динаміка ехокардіографічних показників відображає адекватну відповідь кардіоваскулярної системи на інотропні препарати та їх важливість у стабілізації центральної гемодинаміки у новонароджених із сепсис-індукованою міокардіальною дисфункцією.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Сепсис-індукована міокардіальна дисфункція у новонароджених є клінічно значущим компонентом мультиорганної дисфункції, що асоціює із тяжчим початковим станом, порушенням постнатальної адаптації, що проявляється у частішій потребі в реанімаційних заходах та інотропній дотації одразу після народження (ВШ = 7,98, ВР = 3,43, АР = 46 % та ВШ = 18,99, ВР = 4,13, АР = 63 %) та ранньою маніфестацією критичного перебігу захворювання.
2. У новонароджених із сепсис-індукованою міокардіальною дисфункцією достовірно частіше виявляються ознаки систолічної дисфункції лівого шлуночка та електрофізіологічні порушення міокарду, що підтверджує залучення кардіоваскулярної системи у патогенез септичного процесу.
3. Застосування інотропної дотації у новонароджених із сепсис-індукованою міокардіальною дисфункцією у складі комплексної інтенсивної терапії асоціювалось з покращенням показників систолічної функції лівого шлуночка за даними повторного ехокардіографічного дослідження, що свідчить про оборотний характер міокардіальної дисфункції та ефективність персоналізованого підходу до гемодинамічної підтримки у новонароджених даної когорти.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ

1. Новонародженим із підозрою на генералізований інфекційно-запальний процес, що супроводжується ознаками тяжкого порушення постнатальної адаптації доцільно проводити ранній кардіоваскулярний моніторинг із використанням цільової неонатальної ехокардіографії для своєчасної верифікації міокардіальної дисфункції.
2. Вибір інотропної підтримки у новонароджених із сепсис-індукованою міокардіальною дисфункцією слід здійснювати з урахуванням типу гемодинамічних порушень на основі клінічних даних та результатів функціональних методів дослідження серцево-судинної системи.
3. Персоніфікований підхід до тривалості та дозування інотропної дотації з обов'язковою динамічною оцінкою клінічних та ехокардіографічних показників може сприяти оптимізації інтенсивної терапії та покращенню результатів лікування новонароджених із сепсис-індукованою міокардіальною дисфункцією.

### **Аналіз проходження перевірки на академічну доброчесність.**

Проведена перевірка магістерської роботи Романюка І.В. на тему: «Обґрунтування інотропної дотації у новонароджених із сепсис-індукованою міокардіальною дисфункцією» за допомогою антиплагіатного сервісу «Plag» дає можливість стверджувати, що унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі становить 86 %, 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. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-810
2. Gracie N, Hsieh DT, Buono C, et al. Neutrophils sustain pathogenic CD8+ T cell responses in the heart. *Am J Pathol*. 2003;163:2413-2420
3. Aldana-Aguirre J.C., Deshpande P., Jain A., Weisz D.E. Physiology of Low Blood Pressure During the First Day After Birth Among Extremely Preterm Neonates. *J. Pediatr*. 2021;236:40–46.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.05.026.
4. Dilli D., Soylu H., Tekin N. Neonatal Hemodynamics and Management of Hypotension in Newborns. *Turk. Pediatri. Ars*. 2018;53:S65–S75. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01801.
5. Giesinger R.E., McNamara P.J. Hemodynamic Instability in the Critically Ill Neonate: An Approach to Cardiovascular Support Based on Disease Pathophysiology. *Semin. Perinatol*. 2016;40:174–188. doi: 10.1053/j.semperi.2015.12.005.
6. Gill A.W. Postnatal Cardiovascular Adaptation. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed*. 2019;104:F220–F224. doi: 10.1136/archdischild-2017-314453.
7. Singh Y., Katheria A.C., Vora F. Advances in Diagnosis and Management of Hemodynamic Instability in Neonatal Shock. *Front. Pediatr*. 2018;6:2. doi: 10.3389/fped.2018.00002.
8. Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *J Intensive Care*. 2016 Mar 23;4:22. doi: 10.1186/s40560-016-0148-1.
9. Lv X, Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Mil Med Res*. 2016;3:30. doi: 10.1186/s40779-016-0099-9
10. Frencken JF, Donker DW, Spitoni C, Koster-Brouwer ME, Soliman IW, Ong DSY. et al. Myocardial Injury in Patients With Sepsis and Its Association With Long-Term Outcome. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11:e004040. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004040
11. Yang W, Cao Y, Li J, Zhang X, Liu X, Tian Y, Shan L, Yang Y. Pathogenesis and treatment strategies of sepsis-induced myocardial injury: modern and traditional

- medical perspectives. *Int J Biol Sci.* 2025 May 15;21(8):3478-3504. doi: 10.7150/ijbs.111288.
12. Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, et al. Pediatric Sepsis Study. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2017;1:124–133. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30010-X
  13. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol.* 2010;37:439–79. doi: 10.1016/j.clp.2010.04.002
  14. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21:e52–e106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198.
  15. Luthander J, Bennet R, Giske CG, et al. Trends of Pediatric Bloodstream Infections in Stockholm, Sweden: A 20-year Retrospective Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(12):1069–1074. doi: 10.1097/INF.0000000000002850
  16. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580–637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
  17. Sato R, Sanfilippo F, Lanspa M, Duggal A, Dugar S. Sepsis-Induced Cardiomyopathy: Mechanism, Prevalence, Assessment, Prognosis, and Management. *Chest.* 2025;168(6):1383-1394. doi:10.1016/j.chest.2025.08.013
  18. Aissaoui N, Boissier F, Chew M, Singer M, Vignon P. Sepsis-induced cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2025;46(34):3339-3353. doi:10.1093/eurheartj/ehaf340
  19. Wilson RF, Sarver EJ, LeBlanc PL. Factors affecting hemodynamics in clinical shock with sepsis. *Ann Surg.* 1971;174:939–43. doi: 10.1097/00000658-197112000-00009.
  20. Chagnon F, Bentourkia M, Lecomte R, Lessard M, Lesur O. Endotoxin-induced heart dysfunction in rats: assessment of myocardial perfusion and permeability and the role of fluid resuscitation. *Crit Care Med.* 2006;34:127–33. doi: 10.1097/01.CCM.0000190622.02222.DF.

21. Zhou, Y.T.; Wang, G.S.; Gao, X.C.; Wang, S.D.; Wang, S.W.; Tong, D.M. Sepsis-associated myocardial injury: Incidence and mortality. *Medicine* 2025, 104, e42513.
22. Evans, L.; Rhodes, A.; Alhazzani, W.; Antonelli, M.; Coopersmith, C.M.; French, C.; Machado, F.R.; McIntyre, L.; Ostermann, M.; Prescott, H.C.; et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit. Care Med.* 2021, 49, E1063–E1143.
23. Joynt C., Cheung P.-Y. Treating Hypotension in Preterm Neonates with Vasoactive Medications. *Front. Pediatr.* 2018;6:86. doi: 10.3389/fped.2018.00086.
24. Jentzer J.C., Coons J.C., Link C.B., Schmidhofer M. Pharmacotherapy Update on the Use of Vasopressors and Inotropes in the Intensive Care Unit. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2015;20:249–260. doi: 10.1177/1074248414559838.
25. Kent A.L., Chaudhari T. Determinants of Neonatal Blood Pressure. *Curr. Hypertens. Rep.* 2013;15:426–432. doi: 10.1007/s11906-013-0375-y.
26. Jentzer J.C., Hollenberg S.M. Vasopressor and Inotrope Therapy in Cardiac Critical Care. *J. Intensive Care Med.* 2021;36:843–856. doi: 10.1177/0885066620917630.
27. Channer B., Matt S.M., Nickoloff-Bybel E.A., Pappa V., Agarwal Y., Wickman J., Gaskill P.J. Dopamine, Immunity, and Disease. *Pharmacol. Rev.* 2023;75:62–158. doi: 10.1124/pharmrev.122.000618.
28. Rios D.R., Moffett B.S., Kaiser J.R. Trends in Pharmacotherapy for Neonatal Hypotension. *J. Pediatr.* 2014;165:697–701.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.06.009.
29. Evans N. Which Inotrope for Which Baby? *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.* 2006;91:F213–F220. doi: 10.1136/adc.2005.071829.
30. Noori S., Seri I. Neonatal Blood Pressure Support: The Use of Inotropes, Lusitropes, and Other Vasopressor Agents. *Clin. Perinatol.* 2012;39:221–238. doi: 10.1016/j.clp.2011.12.010.
31. Eriksen V.R., Hahn G.H., Greisen G. Dopamine Therapy Is Associated with Impaired Cerebral Autoregulation in Preterm Infants. *Acta Paediatr.* 2014;103:1221–1226. doi: 10.1111/apa.12817.

32. Osborn D., Evans N., Kluckow M. Randomized Trial of Dobutamine versus Dopamine in Preterm Infants with Low Systemic Blood Flow. *J. Pediatr.* 2002;140:183–191. doi: 10.1067/mpd.2002.120834.
33. Phad N., de Waal K. What Inotrope and Why? *Clin. Perinatol.* 2020;47:529–547. doi: 10.1016/j.clp.2020.05.010.
34. Bravo M.C., López-Ortego P., Sánchez L., Riera J., Madero R., Cabañas F., Pellicer A. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Dobutamine for Low Superior Vena Cava Flow in Infants. *J. Pediatr.* 2015;167:572–578. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.05.037.
35. Stranak Z., Semberova J., Barrington K., O'Donnell C., Marlow N., Naulaers G., Dempsey E., HIP Consortium International Survey on Diagnosis and Management of Hypotension in Extremely Preterm Babies. *Eur. J. Pediatr.* 2014;173:793–798. doi: 10.1007/s00431-013-2251-9.
36. Mahoney L., Shah G., Crook D., Rojas-Anaya H., Rabe H. A Literature Review of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dobutamine in Neonates. *Pediatr. Cardiol.* 2016;37:14–23. doi: 10.1007/s00246-015-1263-9.
37. Campbell M.E., Byrne P.J. Cardiopulmonary Resuscitation and Epinephrine Infusion in Extremely Low Birth Weight Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *J. Perinatol.* 2004;24:691–695. doi: 10.1038/sj.jp.7211174.
38. Dempsey E., Rabe H. The Use of Cardiotonic Drugs in Neonates. *Clin. Perinatol.* 2019;46:273–290. doi: 10.1016/j.clp.2019.02.010.
39. Valverde E., Pellicer A., Madero R., Elorza D., Quero J., Cabañas F. Dopamine versus Epinephrine for Cardiovascular Support in Low Birth Weight Infants: Analysis of Systemic Effects and Neonatal Clinical Outcomes. *Pediatrics.* 2006;117:e1213–e1222. doi: 10.1542/peds.2005-2108.
40. Fage N., Asfar P., Radermacher P., Demiselle J. Norepinephrine and Vasopressin in Hemorrhagic Shock: A Focus on Renal Hemodynamics. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24:4103. doi: 10.3390/ijms24044103.
41. Sequential Organ Failure Assessment, nSOFA) [Fleiss N, Coggins SA, Lewis AN, Zeigler A, Cooksey KE, Walker LA, et al. Evaluation of the Neonatal Sequential Organ Failure Assessment and Mortality Risk in Preterm Infants With Late-Onset Infection.

- JAMA Netw Open [Internet]. 2021[cited 2022 Sep 03];4(2):e2036518. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7862993/> doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.36518](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36518)
42. Фесюк В. О. Методологія і організація наукових досліджень: навчальний посібник. Луцьк : ПП Іванюк В. П. 2022:126
43. Walley KR. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24:292-299
44. de Boode W.-P. Clinical Monitoring of Systemic Hemodynamics in Critically Ill Newborns. *Early Hum. Dev.* 2010;86:137–141. doi: [10.1016/j.earlhumdev.2010.01.031](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.01.031).
45. Lasky T., Greenspan J., Ernst F.R., Gonzalez L. Dopamine and Dobutamine Use in Preterm or Low Birth Weight Neonates in the Premier 2008 Database. *Clin. Ther.* 2011;33:2082–2088. doi: [10.1016/j.clinthera.2011.11.001](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.11.001).