



УДК 616.94-06:616.127-008.6]-036-07-053.31

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.\(68\).130-134](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.(68).130-134)

# ЩОДО ОКРЕМИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ДІАГНОСТИКИ СЕПСИС-ІНДУКОВАНОЇ МІОКАРДІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

*Колоскова О. К., Крецу Н. М., Буринюк-Глов'як Х. П.*

*Буковинський державний медичний університет, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, м. Чернівці*

**Резюме.** Вступ. Сепсис – це небезпечна для життя дисфункція органів, спричинена нерегульованою реакцією організму на інфекцію. Саме сепсис-індукована міокардіальна дисфункція є поширеним ускладненням, яке, ймовірно, може бути результатом підвищення рівня циркулюючих катехоламінів і цитокінів при тяжкому сепсисі та септичному шоці, і його наявність значно погіршує результат. На сьогодні сепсис-індуковану міокардіальну дисфункцію розглядають як синдром із широким визначенням, який може проявлятися ураженням міокарда з підвищенням рівня серцевих біомаркерів, дисфункцією міокарда на ехокардіографії та гемодинамічною нестабільністю.

*Мета дослідження:* верифікувати та оцінити ступінь пошкодження міокарда у новонароджених із проявами генералізованого інфекційно-запального процесу для подальшої персоніфікованої корекції.

*Матеріали та методи.* Для реалізації поставленої мети під нашим спостереженням на базі неонатальних відділень ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці знаходилися 117 новонароджених, яких розподілили на дві клінічні групи. При обтяженому анамнезі матері та плода застосовували хірургічне родорозрішення у 58 (49,6%) новонароджених. Основну групу сформували доношені новонароджені (87 пацієнтів) із діагнозом «Неонатальний сепсис» (НС). Залучення кардіоваскулярної системи до септичного процесу оцінювали з урахуванням потреби новонароджених основної групи в інотропній підтримці, яку новонароджені отримували у зв'язку із гемодинамічною нестабільністю. Так, I підгрупу порівняння утворили 36 (41,4 %) новонароджених, які знаходилися на інотропній дотації, решта пацієнтів – 51 (58,6%) – увійшли до складу II підгрупи. Групу порівняння склали 30 новонароджених, у яких спостерігалася перинатальна патологія та в яких інфекційно-запальний процес було спростовано.

*Результати досліджень.* Середній вік новонароджених на момент поступлення до відділень Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні становив  $3,83 \pm 0,55$  доби у I підгрупі та  $5,07 \pm 0,61$  доби у представників II підгрупи. Схильність до гіперкінетичного типу гемодинаміки більш характерна для тих новонароджених, які потребували під час лікування інотропної дотації. Так, рівень фракції викиду (ФВ) >75 % констатовано у 52,8 % новонароджених I підгрупи, а у представників II підгрупи – у 43,1 % ( $p > 0,05$ ). Випадки найвищої активності тропоніну I траплялися у групі новонароджених із НС, які потребували в процесі лікування призначення інотропів, що свідчило про більш глибоке ушкодження кардіоміоцитів при НС.

*Висновки.* Підвищення активності тропоніну I у сироватці крові можна вважати маркером серцево-судинної дисфункції викликаний неонатальним сепсисом враховуючи його діагностичне значення (чутливість – 61,1 % (95 % ДІ: 50,8–70,73) та специфічність – 92,2 % (95 % ДІ: 84,99–96,68) за показником його активності >0,3 нг/мл.

**Ключові слова:** *пологи фізіологічні та хірургічне родорозрішення, сепсис-індукована міокардіальна дисфункція, тропонін I, новонароджені.*

## **On certain features of diagnosis of sepsis-induced myocardial dysfunction in newborns**

*Koloskova O.K., Kretsu N.M., Buryniuk-Hlovyak H.P.*

**Abstract.** *Introduction.* Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by an unregulated response to infection. Specifically, sepsis-induced myocardial dysfunction is a common complication that may be the result of increased levels of circulating catecholamines and cytokines in severe sepsis and septic shock, and its presence significantly worsens the outcome. Today, sepsis-induced myocardial dysfunction is considered a broadly defined syndrome that can manifest as myocardial damage with increased levels of cardiac biomarkers, myocardial dysfunction on echocardiography, and hemodynamic instability.



*The aim is* to verify and assess the degree of myocardial damage in newborns with manifestations of a generalized infectious and inflammatory process for further personalized correction.

*Materials and methods:* To achieve this goal, 117 newborns were under our observation at the neonatal departments of the Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital in Chernivtsi, divided into two clinical groups. Surgical delivery was used in 58 (49.6%) newborns with a burdened case history of the mother and fetus. The main group was formed by full-term newborns. The main group consisted of 87 patients diagnosed with neonatal sepsis (NS). The involvement of the cardiovascular system in the septic process was assessed taking into account the need for inotropic support in the main group, which the newborns received due to hemodynamic instability. Thus, the comparison subgroup I consisted of 36 (41.4%) newborns who were on inotropic support, and the remaining 51 (58.6%) patients were included in the subgroup II. The comparison group consisted of 30 newborns who had perinatal pathology and in whom the infectious and inflammatory process was refuted.

*Research results.* The average age of newborns at the time of admission to the departments of the Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital was  $3,83 \pm 0,55$  days in subgroup I and  $5,07 \pm 0,61$  days in subgroup II. The tendency to hyperkinetic hemodynamics is more typical for those newborns who required inotropic supplementation during treatment. Thus, the level of ejection fraction (EF)  $> 75\%$  was noted in 52,8% of newborns of subgroup I, and in 43,1% of subgroup II ( $p > 0,05$ ). Cases of the highest troponin I activity occurred in the group of newborns with NS who required inotropes in the course of treatment, indicating a deeper damage to cardiomyocytes in NS.

*Conclusion.* Increased serum troponin I activity can be considered a marker of cardiovascular dysfunction caused by neonatal sepsis, given its diagnostic value (sensitivity – 61,1% (95% CI: 50,8-70,73) and specificity – 92,2% (95% CI: 84,99-96,68) for its activity  $> 0,3$  ng/ml.

**Key words:** physiological childbirth and surgical delivery, sepsis-induced myocardial dysfunction, troponin I, newborns,

## Вступ

Сепсис – це клінічний синдром, що характеризується різноманітними фізіологічними та біохімічними відхиленнями, спричиненими нерегульованою відповіддю на інфекцію, що може призвести до розвитку органної дисфункції та летального наслідку. Саме наявність мультиорганної дисфункції (МОД) підкреслює сучасне визначення сепсису [1,2].

Ключову роль у перебігу МОД на тлі септичного процесу відіграє серцева дисфункція, викликана запаленням і системним перерозподілом об'єму крові [3]. Сепсис-індукована міокардіальна дисфункція (СІМД) є синдромом із широким визначенням і різноманітними проявами, такими як ураження міокарда з підвищенням рівня кардіоспецифічних біомаркерів, дисфункцією міокарда на ехокардіографії та гемодинамічною нестабільністю [4]. Поширеність септичної кардіоміопатії у пацієнтів із сепсисом коливається від 10% до 70% [5]. Згідно з базою даних проведеного метааналізу 2023 року (Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE та Embase), поширеність септичної кардіоміопатії у пацієнтів із сепсисом становить 20% [6].

Серцево-судинна дисфункція при неонатальному сепсисі (НС) може включати бівентрикулярну систолічну та/або діастолічну дисфункцію, вазорегуляторну недостатність і легенево-артеріальну гіпертензію [7]. Проте,

незважаючи на значні зусилля з вивчення клінічних проявів, патофізіологічних механізмів і можливостей діагностики, єдиного визначення септичної кардіоміопатії наразі немає [8]. Відповідно до проведених на сьогоднішній день досліджень існують два основні механізми, які призводять до дисфункції міокарда при сепсисі: з одного боку, це наслідок прямої дії збудника, а з іншого – активація імунної системи хазяїна [9]. З патофізіологічної точки зору пошкодження міокарда виникає внаслідок ослаблення міокардіального кровообігу, прямої депресії міокарда та мітохондріальної дисфункції. Саме мітохондріальна дисфункція є провідною проблемою у розвитку септичної кардіоміопатії та включає окисне фосфорилювання, продукцію активних радикалів кисню, перепрограмування енергетичного метаболізму та мітофагію [10].

Наразі встановлення діагнозу є основною проблемою у верифікації діагнозу СІМД. Через недостатність чітких і специфічних критеріїв важко відрізнити серцеву недостатність від септичної кардіоміопатії. Клінічними ознаками, що свідчать на користь СІМД, є фенотип «септичних, холодних кінцівок», гемодинамічна нестабільність, незважаючи на вазопресорну терапію, нездатність відповісти на навантаження об'ємом, серцеві аритмії, аномальна ехокардіограма та підвищений рівень серцевих тропонінів [8].



### Мета дослідження

Верифікувати та оцінити ступінь пошкодження міокарда у новонароджених із проявами генералізованого інфекційно-запального процесу для подальшої своєчасної персоналізованої корекції.

### Матеріали та методи

Для реалізації поставленої мети під нашим спостереженням на базі неонатальних

відділень ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» знаходилися 117 новонароджених, яких розподілили на дві клінічні групи. Основну групу сформували 87 пацієнтів із діагнозом «Неонатальний сепсис». Групу порівняння склали 30 новонароджених, у яких спостерігалася перинатальна патологія та в яких інфекційно-запальний процес було спростовано. Загальна характеристика груп порівняння наведена у таблиці 1.

Таблиця 1

Загальна характеристика груп порівняння

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

Примітка: p – критерій Стьюдента.

За основними характеристиками групи вважали співставними. Залучення кардіоваскулярної системи до септичного процесу оцінювали з урахуванням потреби новонароджених основної групи в інотропній підтримці, яку новонароджені отримували у зв'язку із гемодинамічною нестабільністю. Так, I підгрупу порівняння утворили 36 (41,4 %) новонароджених, які знаходилися на інотропній дотації, решта пацієнтів – 51 (58,6%) – увійшли до складу II підгрупи.

Усім новонародженим одразу після поступлення за допомогою імунохемилюмінесцентного аналізу визначали вміст у сироватці крові тропоніне I (аналізатор Maglumi IAA (CLIA), виробництва «Shenzhen New I.B.E.Co», КНР (норма до 0,10 нг/мл). Ехокардіографічне обстеження новонароджених проводилося на ультразвуковому апараті «Sim 7000» з частотою ультразвукового датчику 5,0–7,0 МГц, за стандартними методиками в одно- та двомірних режимах з оцінкою таких параметрів: КДР – кінцевий діастолічний розмір, КДО – кінцевий діастолічний об'єм, ДЛПд – діаметр лівого передсердя в діастолу, ТЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу. Систолічну функцію лівого шлуночка оцінювали за величиною фракції викиду (ФВ) та фракції укорочення (ФУ).

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 12.07.2012 р. №523, із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Дослідження проводилося за поінформованої згоди батьків пацієнтів. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики з обчисленням середньої арифметичної величини (M) та стандартної похибки середньої (m). Показники клініко-епідеміологічного ризику оцінювали за обчисленням відношення шансів події (ВШ) та відносного ризику (ВР) з урахуванням їх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ), а також показника атрибутивного ризику (АР). Статистичну обробку фактичних даних проводили за допомогою програми StatSoft Statistica v 6.0, при відомому числі спостережень (n). Критичний рівень значущості «P» при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні вважали при p<0,05.

### Результати досліджень

Середній вік новонароджених на момент поступлення до відділень Чернівецької об-

ласної дитячої клінічної лікарні становив  $3,83 \pm 0,55$  доби у I підгрупі та  $5,07 \pm 0,61$  доби у представників II підгрупи. У групі порівняння новонароджені поступали на  $7,6 \pm 1,52$  добу. Достовірне перевищення референтних показників рівня прокальцитоніну в усіх зразках сироватки крові обстежуваних новонароджених підтвердило його значимість щодо верифікації інфекційного процесу у новонароджених. Так, середнє значення концентрації прокальцитоніну в основній групі спостереження становило  $2,53 \pm 0,33$  нг/мл, відповідно у групі порівняння –  $0,24 \pm 0,04$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Проте тяжкість ураження кардіоваскулярної системи не асоціювала із тяжкістю інфекційного запалення, оскільки нами не встановлено достовірної різниці між рівнем даного імунологічного маркера у представників I та II підгруп, а саме:  $2,72 \pm 0,27$  нг/мл у новонароджених I підгрупи та  $2,34 \pm 0,42$  нг/мл – у дітей

II підгрупи відповідно ( $p > 0,05$ ). Інотропна підтримка у представників I підгрупи здійснювалася добутамінном та дофаміном. Так, тривалість інотропної підтримки у ВІТН складала  $5,25 \pm 0,97$  доби з середньотерапевтичною дозою добутаміну  $6,9 \pm 0,81$  мкг/кг/хв. Дотації дофаміну в комінації з добутамінном потребували 19,4% новонароджених у середньотерапевтичній дозі  $9,3 \pm 1,3$  мкг/кг/хв, тривалістю  $5,14 \pm 1,16$  доби.

Цікавим представлявся аналіз рівня показників ехокардіографічного обстеження у новонароджених залежно від потреби в інотропній підтримці в процесі лікування, як маркера розвитку сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції, оскільки гемодинамічні параметри серцевого викиду та системний судинний опір розвиваються з часом у відповідь на інфузійну та інотропну підтримку (рис. 1).

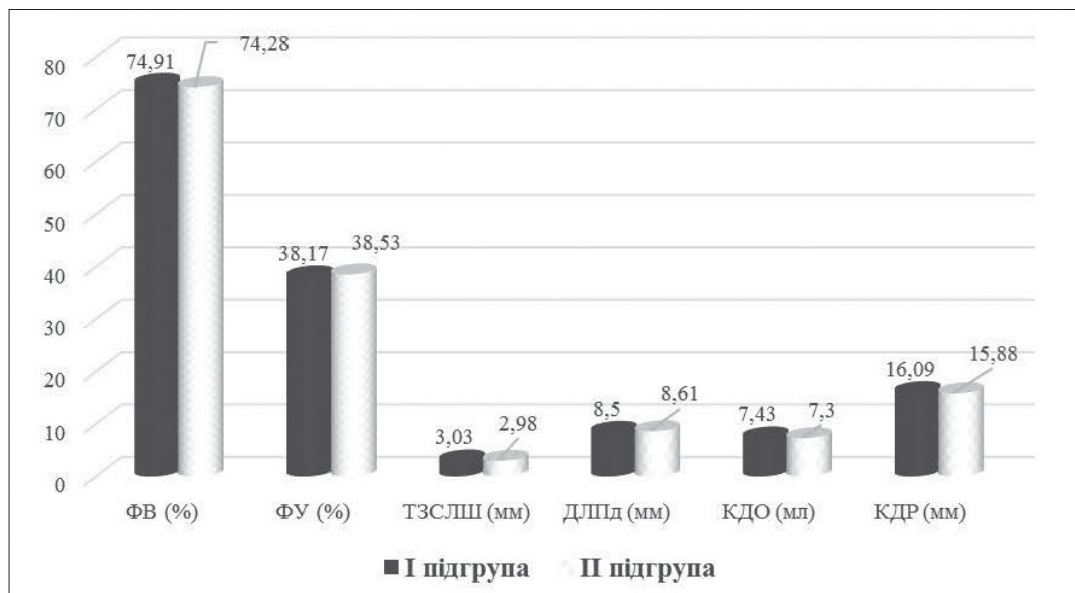


Рис. 1. Показники ехокардіографічного обстеження серед новонароджених із НС залежно від потреби в інотропній дотації.

Проведений аналіз результатів функціональних методів обстеження новонароджених, які сформували дві групи порівняння з урахуванням важкості кардіоваскулярних порушень, не дозволив встановити значущих розбіжностей за середньо-груповими значеннями, що підтверджувалося даними літератури стосовно неточності зазначених функціональних маркерів у діагностиці залучення серцево-судинної системи до генералізованого інфекційно-запального процесу. Також недостатню ефективність результатів у верифікації сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції, на нашу думку, можна пов'язати

із виконанням обстеження на звичайній апаратурі для ультразвукового дослідження, а це, в свою чергу, вимагає удосконалення методів ультразвукового обстеження за допомогою сучасних методів ехокардіографії [11]. Проте все ж незначна схильність до гіперкінетичного типу гемодинаміки більш характерна для тих новонароджених, які потребували під час лікування інотропної дотації. Так, рівень ФВ  $> 75$  % виявлено у 52,8 % новонароджених I підгрупи, а у представників II підгрупи – у 43,1 % ( $p > 0,05$ ).

Залучення до септичного процесу кардіоваскулярної системи із розвитком SIMD отри-



мало підтвердження на підставі статистично вірогідних розбіжностей між показниками концентрації в сироватці крові тропоніна I у представників основної групи та групи порівняння. Слід відзначити, що аналогічні статистичні розбіжності за вмістом кардіоспецифічних маркерів визначались і у групах хворих на сепсис новонароджених, які або отримували, або не отримували інотропну підтримку. Аналізуючи дані показники відповідно до референтних значень, можна стверджувати про наявність сепсис-асоційованої міокардіальної

дисфункції у немовлят, які страждають на НС. Так, перевищення вмісту тропоніну I  $>0,1$  нг/мл у загальній когорті хворих на сепсис спостерігалось у 47,1 %. Аналіз сироваткової активності даного показника у групі порівняння продемонстрував, що частота випадків перевищення нормальних значень не констатована у жодному випадку.

На рисунку 2 наведено аналіз розподілу показників сироваткового вмісту тропоніну I у новонароджених залежно від потреби в інотропній дотації у процесі лікування.

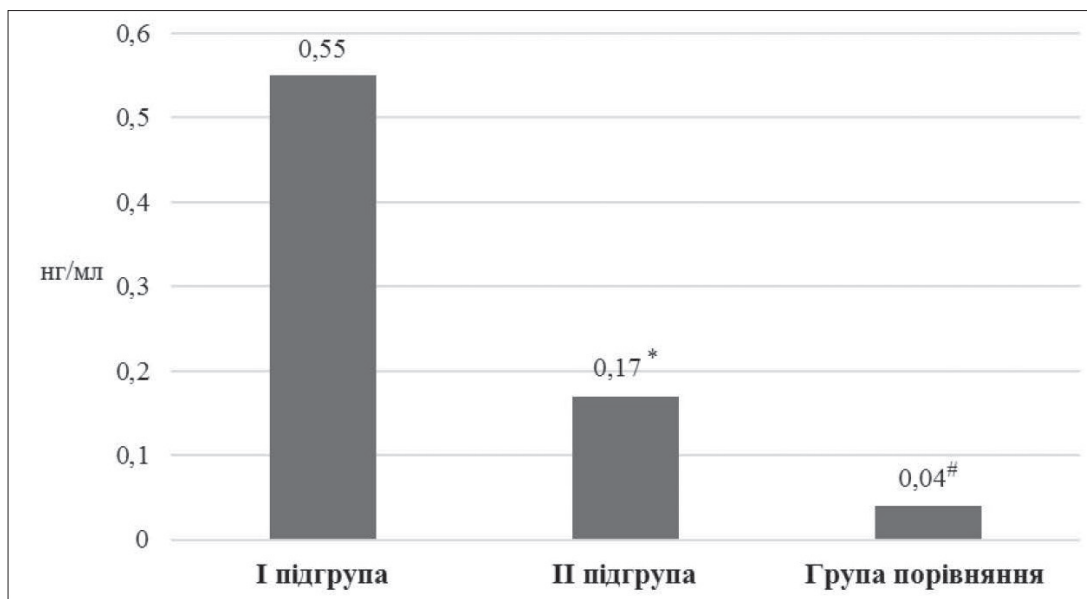


Рис. 2. Середні показники сироваткової активності тропоніну I залежно від потреби в інотропній дотації.

Примітка: \* – порівняння між I та II підгрупами,  $p < 0,05$ ; # – порівняння між I та II підгрупами з групою порівняння,  $p < 0,05$ .

Так, випадки найвищої активності тропоніну I траплялися у групі новонароджених із НС, які потребували в процесі лікування призначення інотропів, що свідчило про більш глибоке ушкодження кардіоміоцитів при НС. Відповідно до цього можна припустити, що підвищення зазначеного маркера асоціює з високим ризиком формування СІМД і може вважатися критерієм ризику наявності даного ускладнення у когорті новонароджених із сепсисом. Найвищі показники клініко-епідеміологічного ризику констатовано за показником активності тропоніну I  $>0,3$  нг/мл, а саме: ВШ=18,57 (95 % ДІ: 8,06–42,76), ВР=2,99 (95 % ДІ: 1,49–5,97), АР=59 %. Як тест із верифікації сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції вміст тропоніну I більше 0,3 нг/мл також володів найкращими показниками специфічності. Зокрема, при чутливості

61,1 % (95 % ДІ: 50,8–70,73) специфічність даного маркера зростає до 92,2 % (95 % ДІ: 84,99–96,68).

Незважаючи на проведенне лікування, в основній групі спостереження з діагнозом Неонатальний сепсис, стадія септикопемії з розвитком МОД померли 4 новонароджених у віці 10, 13, 15 та 39 днів. При мікроскопічному дослідженні секційного матеріалу, забарвленого гематоксилін-еозином, патоморфологічні зміни міокарда відзначалися повнокрів'ям, ознаками стазу, сладжу, агрегацією еритроцитів, еритроцитарними та гіаліновими мікротромбами в мікроциркуляторному руслі, а також дрібновогнищевими крововиливами. У інтерстиції виявлено ознаки мукоїдного набряку, фрагментація м'язових волокон і гідропічна дистрофія кардіоміоцитів (рис. 3).