

УДК: 616.12–008.3–073–001.8–053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.4.34.2019.7ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ
СПІВСТАВЛЕННЯ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ
СЕРЦЕВОГО РИТМУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ
ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ ГІПОКСІЇ

Є. В. Іванова

Харківський національний медичний університет,
Харківський регіональний перинатальний центр
(м. Харків, Україна)**Резюме**

Вступ. Визначення стану вегетативної регуляції серцевої діяльності знайшло широке використання при різній патології в неонатальній практиці. Відомо, що гіпоксія чинить вагомий негативний вплив на функцію міокарда та процеси вегетативного контролю серцевої діяльності. Раннє виявлення розвитку постгіпоксичного ураження вегетативної регуляції серцевої діяльності за допомогою аналізу варіабельності серцевого ритму та пошук її зв'язків з іншими характеристиками стану серцево-судинної системи (ССС) може бути корисним інструментом для визначення подальшої тактики ведення таких новонароджених.

Мета дослідження – покращення ранньої діагностики постгіпоксичного ураження міокарда шляхом вивчення варіабельності серцевого ритму (ВСР) у новонароджених після перенесеної гіпоксії та проведення співставлення її характеристик з лабораторно-інструментальними показниками стану серцево-судинної системи.

Матеріали та методи. Обстежено 187 новонароджених в ранній неонатальний період. Проведено аналіз даних анамнезу, біохімічне дослідження крові (АСТ, АЛТ, КФК, КФК-МВ, ЛДГ, ГГТФ), Холтерівське моніторування ЕКГ (ХМЕКГ) з визначенням часових показників варіабельності серцевого ритму (SDNN, SDANN, індексу SDNN, rMSSD, rNN50), доплерокардіографічне дослідження (ДЕХОКГ), статистичний аналіз.

Результати. Обстежені новонароджені в залежності від оцінки за шкалою Апгар на 1-й хвилині були розподілені на 2 основні групи: до 1-ї групи (n=132) увійшли новонароджені з оцінкою за Апгар менше 6 балів, до 2-ї групи (n=55) – новонароджені з оцінкою за Апгар 7 та більше балів. В залежності від терміну гестації при народженні діти основних мали розподіл на підгрупи доношених та передчасно народжених: група 1а (n=15) – доношені новонароджені з гіпоксією при народженні, група 1б (n=117) – передчасно народжені з гіпоксією при народженні, група 2а (n=43) – доношені новонароджені без гіпоксії при народженні, група 2б (n=12) – передчасно народжені без гіпоксії при народженні.

За результатами ХМЕКГ показники середньої, середньої мінімальної та середньої максимальної ЧСС були вищими в групі немовлят, які перенесли гіпоксію, з найвищими показниками в групі передчасно народжених дітей. Показники циркадного індексу були нижчими в групі немовлят, які перенесли гіпоксію, з найнижчими показниками в групі передчасно народжених дітей.

Проведений аналіз кореляційних залежностей часових параметрів ВСР з лабораторними показниками та параметрами ДЕХОКГ показав, що SDANN мав найбільший відсоток взаємозв'язків з лабораторно-інструментальними показниками стану ССС. З параметрами ДЕХОКГ у всіх групах найбільшу кількість зв'язків мали показники rMSSD та rNN50, які найбільш повно характеризували стан гемодинаміки саме в групі новонароджених з наявним порушенням процесів адаптації при народженні на тлі перенесених гіпоксичних подій (група 1) та в саме в підгрупі передчасно народжених дітей (група 1б). SDNN мав зв'язок із значеннями КФК-МВ та гаммаглутамілтрансферази, як показника антиоксидантної системи захисту організму у новонароджених з порушеннями адаптації при народженні після перенесеної гіпоксії, в тому числі, й у групі передчасно народжених дітей.

Висновки. Передчасно народжені діти, які перенесли гіпоксію, мають більш виражений вегетативний дисбаланс регуляції серцевої діяльності. Комплексна оцінка ВСР з визначенням усіх параметрів, які характеризують стан симпатичної та парасимпатичної регуляції у співставленні з біохімічними показниками стану ССС та ДЕХОКГ дозволить покращити ранню діагностику постгіпоксичного ураження міокарда та виробити подальшу тактику ведення пацієнтів.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму; постгіпоксичний міокард; новонароджені; маркери ураження міокарда.

Вступ

Визначення стану вегетативної регуляції серцевої діяльності знайшло широке використання при різній патології в неонатальній практиці. На сьогодні тривають пошуки нових методик і показань для проведення аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР). Літературні дані свідчать про вивчення ВСР з метою характеристики вегетативної регуляції, діагностики порушень ритму серця у новонароджених з різним терміном гестації та вагою [1,2] та визначення ризику розвитку раптової малюкової смертності [3]; для оцінки впливу

особливостей пологової діяльності [4], інфекційного процесу [5,6] на автономну регуляцію та визначення стану дитини при народженні [7]. Залишаються актуальними питання пошуку залежності змін ВСР від характеру постгіпоксичного ураження ЦНС [8], впливу лікувальної гіпотермії [9] та прогнозування ступеня неврологічного ураження або несприятливого неврологічного розвитку у новонароджених з неонатальною енцефалопатією [10]. Визначення ВСР застосовується для оцінки впливу дексаметазону під час проведення штучної вентиляції легень [11] та для прогнозування

невдалої екстубації у передчасно народжених дітей, у тому числі, з екстремально низькою масою тіла при народженні [12]; для оцінки впливу тривалого больового синдрому [13], ефективності анестезії та потреби в анальгетиках у новонароджених та дітей раннього віку [14]. Характеристика ВСР знайшла своє застосування для визначення змін ЧСС як міри результату втручання при годуванні у передчасно народженої дитини [15], визначення затримки розвитку ланок вегетативної регуляції під час сну [16] та формування групи ризику щодо розвитку дезадаптивних реакцій на події догляду [17]. Тривають дослідження щодо вивчення ВСР для характеристики стану вегетативної регуляції у новонароджених від матерів з екстрагенітальною патологією [18], впливу рівню багатоланцюгових жирних кислот на розвиток ЦНС [19] та некон'югованої гіпербілірубінемії на вегетативні функції у немовлят [20].

Виходячи з цього, раннє виявлення розвитку постгіпоксичного ураження вегетативної нервової регуляції серцевої діяльності за допомогою аналізу ВСР та пошук її зв'язків з іншими характеристиками стану серцево-судинної системи (ССС) [21] може бути корисним для визначення подальшої тактики ведення таких новонароджених.

У доступній літературі описано спроби поєднаного аналізу показників ВСР та біохімічних маркерів стану міокарда з метою вивчення стану ССС та визначення прогнозу щодо ризику розвитку несприятливих серцевих подій серед дорослої популяції [22-28]. Проте інформації щодо застосування такої практики у пацієнтів в неонатальний період в доступній літературі нами не отримано.

Саме тому, метою нашого дослідження стало покращення ранньої діагностики постгіпоксичного ураження міокарда шляхом вивчення варіабельності серцевого ритму у новонароджених після перенесеної гіпоксії та проведення співставлення її характеристик з лабораторно-інструментальними показниками стану серцево-судинної системи.

Матеріали та методи

На базі регіонального перинатального центру м. Харкова протягом 2017–2018 рр. було проведено проспективне дослідження 187 новонароджених. В залежності від оцінки за шкалою Апгар на 1-й хвилині при народженні немовлята були розподілені на 2 основні групи: до 1-ї групи (n=132) увійшли новонароджені, які мали оцінку за шкалою Апгар на 1-й хвилині менше 6 балів, тобто, діти, які перенесли гіпоксію та мали порушення адаптації при народженні; до 2-ї групи (n=55) – новонароджені без гіпоксії з оцінкою за шкалою Апгар на 1-й хвилині 7 та більше балів. В залежності від терміну гестації при народженні діти основних груп мали розподіл на підгрупи доношених та передчасно народжених: група 1а (n=15) – доношені новонароджені з гіпоксією, група 1б (n=117) – передчасно народжені з гіпоксією, група 2а (n=43) – доношені новонароджені без гіпоксії, група 2б (n=12) – передчасно народжені без гіпоксії. Критерієм виключення була наявність вроджених вад розвитку і/або органічна патологія серцево-судинної системи.

Під час дослідження у ранній неонаталь-

ний період проводився аналіз даних анамнезу, біохімічне дослідження крові, добове моніторування ЕКГ за Холтером (ХМ), доплерехокардіографічне дослідження (ДЕХОКГ), статистичний аналіз отриманих даних. Біохімічний аналіз крові з визначенням АСТ, АЛТ, КФК, КФК-МВ, ЛДГ, ГГТФ проведено за стандартними методиками. Запис та аналіз ХМ виконано за допомогою апаратно-програмного комплексу електрокардіографічного «ECGpro» (Холтерівський монітор «EP810»), IMESC. Інтерпретацію отриманих даних проведено за допомогою програмного забезпечення ECGproHolter v.7.44.7-S12. Аналіз варіабельності серцевого ритму проводився шляхом визначення часових параметрів SDNN, SDANN, індексу SDNN, rMSSD та pNN50. Статистичний аналіз проводився з використанням програми STATISTICA 10 (розробник - StatSoft.Inc). Кількісні показники оцінювалися на предмет відповідності нормальному розподілу. Сукупності кількісних показників, розподіл яких відрізнявся від нормального, описувалися за допомогою значень медіани (Me), мінімальних і максимальних значень. Показники з нормальним розподілом описувалися за допомогою середніх арифметичних величин (M) і стандартних відхилень (SD). Для порівняння середніх величин в нормально розподілених сукупностях кількісних даних розраховувався t-критерій Стьюдента; відмінності показників вважалися статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$. Для сукупностей кількісних показників, розподіл яких відрізнявся від нормального, використовувався U-критерій Манна-Уїтні; якщо розраховане значення U дорівнювало або було менше критичного, визнавалася статистична значимість відмінностей.

З метою вивчення зв'язку між явищами проведено розрахунок коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Порівняння номінальних даних проведено за допомогою критерію χ^2 Пірсона. В якості кількісної міри ефекту при порівнянні відносних показників використовувався показник відносного ризику (ВР). З метою проектування отриманих значень ВР на генеральну сукупність розраховувалися межі 95% довірнього інтервалу (95% ДІ). Виходячи з отриманих даних, значимість взаємозв'язку результату і фактору вважалася доведеною в разі знаходження довірнього інтервалу за межами кордону відсутності ефекту, прийнятої за 1.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами обстеження 187 новонароджених та збору анамнезу у матерів обстежених пацієнтів встановлено, що матері дітей 1 групи на момент пологів були більш старшого віку, ніж в групі дітей без гіпоксії при народженні ($p < 0,03$), з максимальними віковими значеннями в групі передчасно народжених немовлят з гіпоксією (29,6+6,2 років). Ускладнення акушерсько-гінекологічних анамнезу мали 94% матерів новонароджених 1 групи та 47% матерів дітей 2 групи (RR = 3,823, 95% CI (2.061; 7.092), $\chi^2 = 53.272$; $p < 0,001$).

При аналізі терміну гестації у немовлят встановлено, що передчасно народжені діти з гіпоксією (1б група) мали нижчі показники у порівнянні з передчасно народженими без гіпоксії ($p < 0,0001$).

За ваговим критерієм при народженні діти 1бгрупи також мали нижчі значення у зіставленні з новонародженими 2б групи ($p < 0,0001$).

Показники оцінки за шкалою Апгар у новонароджених 1 групи були нижчими на 1-й хвилині в групі доношених немовлят (4 (1; 6) балів), ніж в групі передчасно народжених дітей (5 (1; 6) балів; $p < 0,02$). Суттєвої різниці в оцінці на 5-й хвилині між новонародженими тих самих груп не встановлено. Показники рН пуповинної крові також були нижчими в 1а групі (7,02 (6,8; 7,4) та 7,3 (6,9; 7,7) відповідно, $p < 0,0001$).

При детальному аналізі параметрів частоти серцевих скорочень (ЧСС) за даними ХМ (табл. 1) встановлено, що показники середньої, середньої мінімальної та середньої максимальної ЧСС були вищими у новонароджених 1-ї групи у порівнянні з 2 групою, з максимальними значеннями в підгрупі передчасно народжених немовлят. Показни-

ки середньої та середньої мінімальної ЧСС також були вищими в підгрупах передчасно народжених у порівнянні з підгрупами доношених дітей. Значення циркадного індексу, як показника відношення середньої денної до середньої нічної ЧСС, мали нижчі значення в підгрупах передчасно народжених дітей, з найнижчими мінімальними значеннями в підгрупі передчасно народжених після перенесеної гіпоксії та з порушеннями адаптації при народженні (група 1б). Аналіз довжини синусового RR-інтервалу показав, що показники мінімального RR-інтервалу були вищими у дітей 2 групи, з максимальними значеннями в групі доношених немовлят. Показники максимального RR-інтервалу були вищими у дітей 1 групи, з максимальними значеннями у підгрупі передчасно народжених після перенесеної гіпоксії (1бпідгрупа) та з мінімальними значеннями у немовлят 2б підгрупи.

Таблиця 1

Добові показники варіабельності параметрів ЧСС

	1 група (n=132)	2 група (n=55)	1а група (n=15)	1б група (n=117)	2а група (n=43)	2б група (n=12)
med ЧСС, уд.	150 (78; 117) $p_{1,2} < 0,0000001$	136 (104; 165)	141 (78; 168) $p_{1a,1b} = 0,03$	152 (80; 177) $p_{1b,2a} < 0,0000001$	131 (104; 160) $p_{2a,2b} = 0,003$	146 (124; 165)
min ЧСС, уд.	116 (53; 151) $p_{1,2} = 0,0004$	106 (79; 145)	110 (56; 147) $p_{1a,1b} = 0,03$	118 (53; 151) $p_{1b,2a} < 0,00001$	103 (79; 140) $p_{2a,2b} = 0,001$	116 (103; 145) $p_{1a,2b} = 0,04$
max ЧСС, уд.	195 (132; 288) $p_{1,2} = 0,01$	187 (154; 224)	185 (132; 230)	196 (136; 288)	185 (154; 224) $p_{2a,2b} = 0,03$	198,5 (177; 207)
ЦІ	1,0 (0,86; 1,24)	1,0 (0,91; 1,16)	1,03 (0,95; 1,24) $p_{1a,1b} = 0,01$	0,99 (0,86; 1,18)	1,01 (0,91; 1,16)	0,99 (0,93; 1,03) $p_{1a,2b} = 0,02$
min син RR, мс	265 (85; 421)	281 (125; 851)	281 (226; 367)	265 (85; 421)	281 (125; 851)	265 (218; 320)
max син RR, мс	839 (437; 1632)	812 (437; 1546)	671 (554; 1382)	851 (437; 1632)	835 (617; 1234)	698 (437; 1546)

Примітка* med ЧСС – середня ЧСС; min ЧСС – мінімальна ЧСС; max ЧСС – максимальна ЧСС; ЦІ – циркадний індекс; min син RR – мінімальний синусовий RR-інтервал; max син RR – максимальний синусовий RR-інтервал.

Отримані дані свідчать про більшу активність симпатичного ланцюгу вегетативної регуляції серцевого ритму у дітей, які перенесли гіпоксію, що узгоджується з даними літератури [4,10]. Цей механізм можна пояснити адаптаційною відповіддю організму на синтез та викид стресових фізіологічно активних речовин [29]. Проте, наявність більш високих значень ЧСС та, як слід, значень мінімального синусового інтервалу RR у передчасно народжених дітей саме 1 групи, свідчить на користь додаткового пригнічувального впливу перенесеної гіпоксії на парасимпатичну ланку центральної нервової регуляції серцевого ритму у даної групи дітей. Таким чином, враховуючи показники максимального синусового інтервалу RR та циркадного індексу, передчасно народжені діти після перенесеної гіпоксії, мають більш вираже-

ний вегетативний дисбаланс регуляції серцевої діяльності як у порівнянні з доношеними новонародженими тієї ж групи, так і з передчасно народженими 2б групи, з можливим розвитком гемодинамічно впливових пауз серцевого ритму.

Нами було проведено зіставлення часових параметрів ВСР (SDNN, SDANN, індекс SDNN, rMSSD, pNN50) з вагою та строком гестації при народженні, частотою дихання (ЧД) та лабораторно-інструментальними показниками діяльності серцево-судинної системи. Серед біохімічних показників проведено пошук зв'язків з аланінаміно-трансферазою (АЛТ), аспаратаміно-трансферазою (АСТ), креатинфосфокіназою (КФК), креатинфосфокіназою міокардиальною (КФК-МВ), лактатдегідрогеназою (ЛДГ), гаммаглутамілтрансферазою (ГГТФ). Серед інструментальних показників про-

ведено пошук кореляцій з параметрами артеріального тиску (систоличного – САТ, діастолічного – ДАТ, середнього - срАТ), рівнем сатурації кисню капілярної крові (сатурація O₂), з параметрами доплерокардіографії (систоличним та діастолічним діаметром лівого шлуночка (ДсЛШ і ДдЛШ), діаметрами лівого (Д ЛП) і правого передсердя (Д ПП), діастолічним діаметром правого шлуночка (ДдПШ), фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ), градієнтом тиску на клапані аорти (Δ р кл. Ао) і легеневої артерії (Δ р кл. ЛА), середнім тиском в легеневій артерії (ср.т. в ЛА).

Аналіз кореляційних відносин часових параметрів ВСР показав наявність значущих зв'язків з низкою лабораторно-інструментальних показників діяльності серцево-судинної системи, особливо у групах 1б та 2а, які максимально різняться за всіма анамнестичними характеристиками.

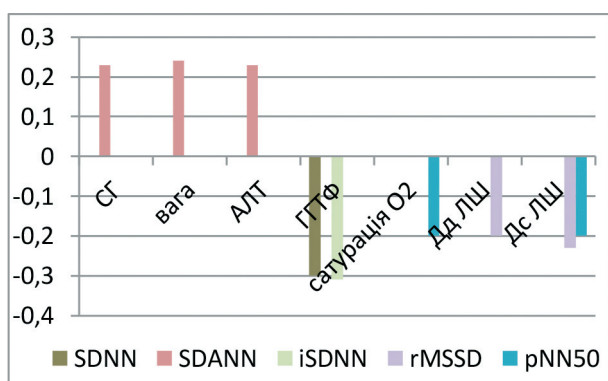


Рис. 1. Кореляційні зв'язки у 1-й групі

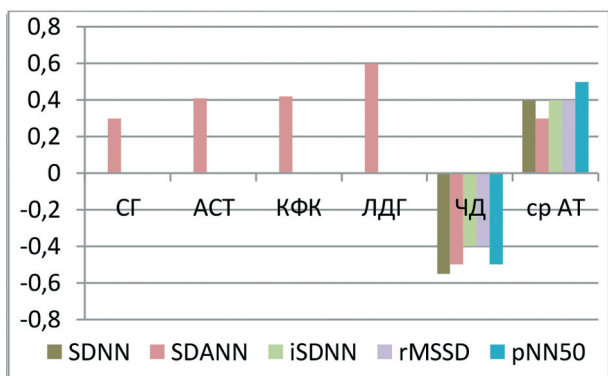


Рис. 2. Кореляційні зв'язки у 2-й групі

В 1 групі (рис. 1) встановлено прямий зв'язок SDANN із строком гестації ($r=0,23$; $p=0,006$), вагою при народженні ($r=0,24$; $p=0,005$), АЛТ ($r=0,23$; $p=0,01$), а також від'ємну кореляцію параметрів SDNN з ГГТП ($r= -0,3$; $p=0,03$), rMSSD – Дд ЛШ ($r= -0,2$; $p=0,037$) і ДсЛШ ($r= -0,23$; $p=0,015$), pNN50 - сатурацією O₂ ($r= -0,2$; $p=0,04$) та ДсЛШ ($r= -0,2$; $p=0,04$).

В групі доношених народжених з порушенням адаптації після перенесеної гіпоксії (рис. 3) прямі кореляції мали SDANN з АСТ ($r=0,55$; $p=0,04$) і САТ ($r=0,53$; $p=0,04$) та rMSSD з ФВ ($r= -0,63$; $p=0,026$).

В групі передчасно народжених з порушенням адаптації після перенесеної гіпоксії (рис. 4)

від'ємні кореляції мали SDNN з КФК-МВ ($r= -0,3$; $p=0,04$) та ГГТП ($r= -0,3$; $p=0,04$), rMSSD – з АСТ ($r= -0,3$; $p=0,04$), сатурацією O₂ ($r= -0,2$; $p=0,04$) та Дд ЛШ ($r= -0,2$; $p=0,044$) і ДсЛШ ($r= -0,2$; $p=0,04$). pNN50 мав прямий зв'язок із строком гестації ($r= 0,3$; $p=0,035$) і вагою при народженні ($r= 0,3$; $p=0,034$) таобратну залежність з АСТ ($r= -0,3$; $p=0,03$), сатурацією O₂ ($r= -0,3$; $p=0,011$), середнім АТ ($r= -0,2$; $p=0,04$), Дд ЛШ ($r= -0,2$; $p=0,041$). Отримані дані свідчать про наявність залежності ступеня зрілості вегетативної регуляції ЦНС та лінійних розмірів камер серця що, у свою чергу, впливає на об'єм серцевого викиду та рівень середнього АТ [3].

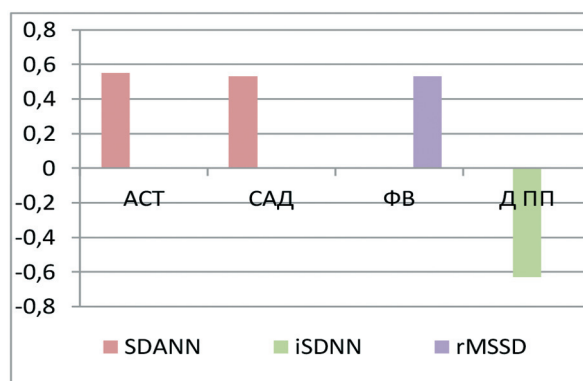


Рис. 3. Кореляційні зв'язки у 1а групі

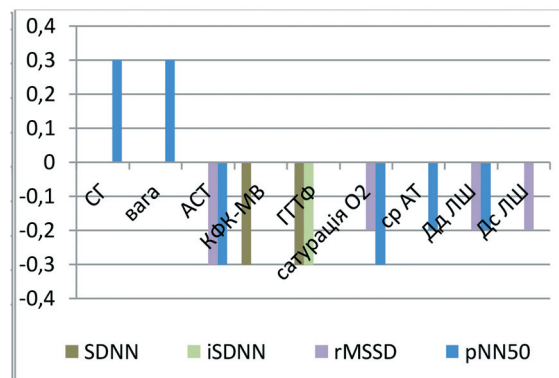


Рис. 4. Кореляційні зв'язки у 1б групі

У новонароджених 2 групи (рис. 2) параметри ВСР мали наступні залежності: прямий зв'язок SDANN із СГ ($r=0,3$; $p=0,04$), АСТ ($r=0,41$; $p=0,015$), КФК ($r=0,42$; $p=0,02$), ЛДГ ($r=0,6$; $p=0,01$) та середнього артеріального тиску - з усіма показниками ВСР ($r=0,4$, $p=0,007$; $r=0,3$, $p=0,04$; $r=0,4$, $p=0,008$; $r=0,4$, $p=0,007$; $r=0,5$, $p=0,004$ для SDNN, SDANN, індексу SDNN, RMSSD, pNN50 відповідно).

В групі доношених немовлят 2 групи (рис. 5) SDNN мав прямі кореляції з АСТ ($r=0,43$; $p=0,031$) і сатурацією O₂ ($r=0,5$; $p=0,02$); SDANN - з АСТ ($r=0,6$; $p=0,0013$), КФК ($r=0,51$; $p=0,012$), КФК-МВ ($r=0,52$; $p=0,0084$), ЛДГ ($r=0,607$; $p=0,013$), сатурацією O₂ ($r=0,44$; $p=0,02$); rMSSD ($r=0,41$; $p=0,037$) та pNN50 ($r=0,54$; $p=0,005$) – з ср АТ. Негативну кореляцію мали ЧД ($r= -0,61$, $p=0,001$; $r= -0,63$, $p=0,0005$; $r= -0,6$, $p=0,02$; $r= -0,44$, $p=0,023$; $r= -0,52$, $p=0,006$ для SDNN, SDANN, індексу SDNN, rMSSD, pNN50 відповідно) та Д ЛП ($r=$

-0,74, $p=0,02$; $r= -0,82$, $p=0,007$; $r= -0,73$, $p=0,024$; $r= -0,67$, $p=0,04$ для SDNN, індексу SDNN, rMSSD, pNN50 відповідно з усіма параметрами ВСР. Залежність ВСР від рівня серцевих маркерів та печінкових проб свідчить про поступову зрілість ферментативної системи, що впливає на ступінь активності симпатичного та парасимпатичного відділу ЦНС. Враховуючи незрілість процесів авторегуляції з боку ЦНС, зміна частоти дихання може призводити до вираженої автономної дисфункції з домінуванням впливу парасимпатичної ланки, що, в свою чергу, є фактором ризику розвитку фатальних аритмій [3,30,31].

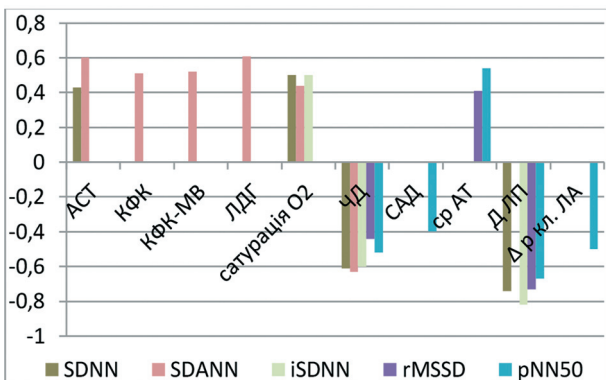


Рис. 5. Кореляційні зв'язки у 2а групі

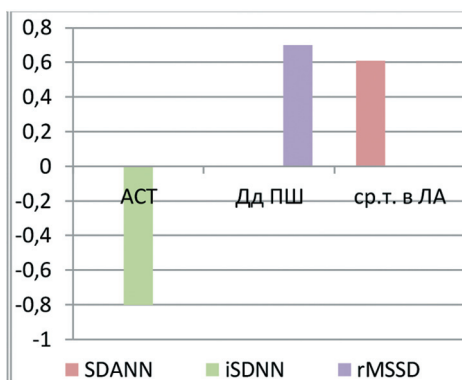


Рис. 6. Кореляційні зв'язки у 2б групі

В групі передчасно народжених без порушень адаптації (рис. 6) прямий зв'язок мали SDANN – з середнім тиском в легеневій артерії ($r=0,61$; $p=0,031$), rMSSD з ДдПШ ($r=0,7$; $p=0,03$), що є фактором ризику розвитку порушення постнатальної перебування центральної гемодинаміки та розвитку ПФК [32].

Узагальнюючи отримані дані, можна констатувати, що SDANN, як показник, який характеризує рівень впливу симпатичної регуляції на серцевий ритм та активність підкоркового вазомоторного центру центральної нервової системи [33], мав найбільший відсоток взаємозв'язків з лабораторно-інструментальними показниками стану ССС (рис. 7).

Найширше представлено його зв'язок саме з біохімічною складовою (АСТ, КФК, КФК-МВ, ЛДГ) та кардіо-респіраторними показниками.

З параметрами ДЕХОКГ у всіх групах найбільшу кількість зв'язків мали показники rMSSD та pNN50 (рис.8-9), які найбільш повно характеризували стан гемодинаміки саме в групі новонароджених з наявним порушеннями процесів

адаптації при народженні на тлі перенесених гіпоксичних подій (група 1) та в самі в підгрупі передчасно народжених дітей (група 1б).

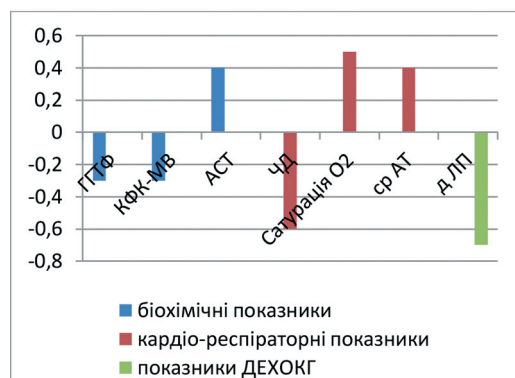


Рис. 7. Кореляційні зв'язки SDNN та лабораторно-інструментальних показників

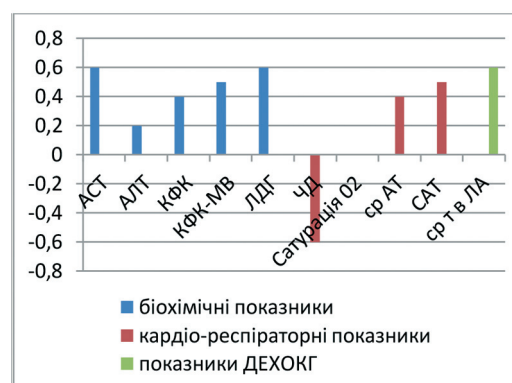


Рис. 8. Кореляційні зв'язки SDANN та лабораторно-інструментальних показників

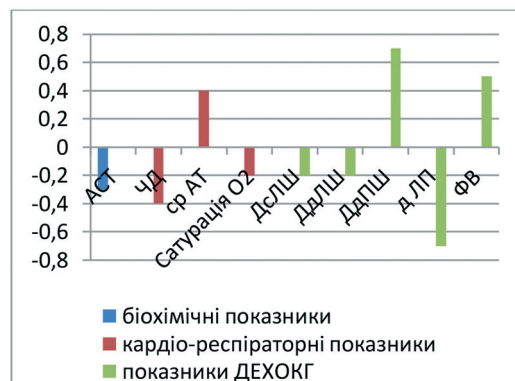


Рис. 9. Кореляційні зв'язки rMSSD та лабораторно-інструментальних показників

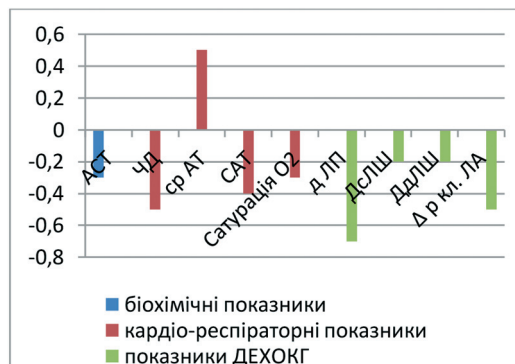


Рис. 10. Кореляційні зв'язки pNN50 та лабораторно-інструментальних показників

З параметрами ДЕХОКГ у всіх групах найбільшу кількість зв'язків мали показники rMSSD та pNN50 (рис.8-9), які найбільш повно характеризували стан гемодинаміки саме в групі новонароджених з наявним порушенням процесів адаптації при народженні на тлі перенесених гіпоксичних подій (група 1) та в самі в підгрупі передчасно народжених дітей (група 1б).

RMSSD, який характеризує стан парасимпатичної ланки вегетативної нервової регуляції серцевого ритму[33], також має ряд залежностей з низкою біохімічних та інструментальних кардіореспіраторних показників – з АСТ, сатурацією O₂, частотою дихання, показниками артеріального тиску (срАТ).

Зв'язок значень pNN50, як показника співвідношення активності центральних вегетативних регуляторних ланок серцевого ритму [33], також зі строком гестації в групі передчасно народжених немовлят (рис. 4), підтверджує наявність у цих новонароджених фізіологічно менш зрілої ланки парасимпатичної вегетативної регуляції серцевого ритму [34,35], на яку додатково чинить негативний вплив гіпоксія під час пологів.

SDNN має зв'язок із значеннями КФК-МВ та гаммаглутамілтрансферази, як показника антиоксидантної системи захисту організму [21], у новонароджених з порушеннями адаптації при народженні після перенесеної гіпоксії, в тому числі, й у групі передчасно народжених дітей (рис. 6).

Отримані нами дані констатують той факт, що параметри ВСР, які характеризують стан симпатичної регуляції серцевої діяльності (SDANN) мають більш наявний зв'язок з біохімічними показниками стану ССС. З параметрами ж ДЕХОКГ в нашому дослідженні виражені кореляції мають показники ВСР, які характеризують парасимпатичну ланку (rMSSD) та показники співвідношення активності парасимпатичної і симпатичної ланок вегетативної регуляції (pNN50).

З огляду на означене вище, групою ризику щодо розвитку порушень серцевого ритму та провідності є діти з порушеннями адаптації при народженні після перенесеної гіпоксії, які народилися передчасно, оскільки вони мають поєднаний не-

гативний вплив гестаційної незрілості та гіпоксії під час пологів на парасимпатичну вегетативну регуляцію серцевого ритму. Поєднане вивчення біохімічних показників стану ССС, ДЕХОКГ, ВСР дозволить отримати більш повну інформацію щодо стану міокарда після перенесеної гіпоксії та ступеню його постгіпоксичного ураження та виробити подальшу тактику ведення таких новонароджених.

Висновки

1. Передчасно народжені діти після перенесеної гіпоксії мають більш виражений вегетативний дисбаланс регуляції серцевої діяльності.

2. Показник SDANN має найбільшу кількість взаємозв'язків з біохімічними показниками стану міокарда (АСТ, КФК, КФК-МВ, ЛДГ) та лабораторно-інструментальними показниками стану ССС в цілому.

3. Виявлено найбільшу кількість кореляцій показників RMSSD та pNN50 з параметрами ДЕХОКГ.

4. Комплексна оцінка ВСР с визначенням усіх параметрів, які характеризують стан симпатичної та парасимпатичної регуляції у співставленні з біохімічними показниками стану ССС та ДЕХОКГ дозволить покращити ранню діагностику постгіпоксичного ураження міокарда та виробити подальшу тактику ведення пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому, з огляду на наше дослідження, вважаємо за доцільне доповнити уявлення щодо факторів ризику розвитку порушень серцевого ритму у новонароджених

Представлена робота є фрагментом комплексних клініко-експериментальних досліджень кафедр педіатричного профілю Харківського національного медичного університету в межах виконання НДР «Медико-біологічна адаптація дітей з соматичною патологією в сучасних екологічних умовах», № держ. реєстрації 0114U003393.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Patural H, Flori S, Pichot V, Barthelemy JC, Roche F. Autonomic regulation and bradycardia during the neonatal period. *Arch Pediatr.* 2014;21(2):226-30. doi: 10.1016/j.areped.2013.10.001.
2. Gonçalves H, Amorim-Costa C, Ayres-de-Campos D, Bernardes J. Evolution of linear and nonlinear fetal heart rate indices throughout pregnancy in appropriate, small for gestational age and preterm fetuses: A cohort study. *Comput Methods Programs Biomed.* 2018;153:191-9. doi: 10.1016/j.cmpb.2017.10.015.
3. Duncan JR, Byard RW, editors. SIDS Sudden Infant and Early Childhood Death: The Past, the Present and the Future. University of Adelaide Press. 2018. Myers MM, Burtchen N, Retamar MO, Lucchini M, Fifer WP. Chapter 21. Neonatal Monitoring: Prediction of Autonomic Regulation at 1 Month from Newborn Assessments [Internet]. [cited 2019 Oct 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513375/>
4. Kozar M, Tonhajzerova I, Mestanik M, Matasova K, Zibolen M, Calkovska A, et al. Heart rate variability in healthy term newborns is related to delivery mode: a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):264. doi: 10.1186/s12884-018-1900-4.
5. Amess P, Rabe H, Wertheim D. Visual assessment of heart rate variability patterns associated with neonatal infection in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2019;134:31-3. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.05.017.
6. Al-Shargabi T, Govindan RB, Dave R, Metzler M, Wang Y, du Plessis A, et al. Inflammatory cytokine response and reduced heart rate variability in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol.* 2017;37(6):668-72. doi: 10.1038/jp.2017.15.
7. de Souza Medeiros TK, Dobre M, da Silva DMB, Brateanu A, Baltatu OC, Campos AL. Intrapartum Fetal Heart Rate: A Possible Predictor of Neonatal Acidemia and APGAR Score. *Frontiers in Physiology* [Internet]. 2018[cited 2019 Oct 8];9:1489. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.01489/full> doi: 10.3389/fphys.2018.01489
8. Metzler M, Govindan R, Al-Shargabi T, Vezina G, Andescavage N, Wang Y, et al. Pattern of brain injury and depressed heart rate variability in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Res.* 2017;82(3):438-43. doi: 10.1038/pr.2017.94

9. Vesoulis ZA, Rao R, Trivedi SB, Mathur AM. The effect of therapeutic hypothermia on heart rate variability. *J Perinatol.* 2017;37(6):679-83. doi: 10.1038/jp.2017.42.
10. Oliveira V, Martins R, Liow N, Teiserskas J, von Rosenberg W, Adjei T, et al. Prognostic Accuracy of Heart Rate Variability Analysis in Neonatal Encephalopathy: A Systematic Review. *Neonatology.* 2019;115(1):59-67. doi: 10.1159/000493002.
11. Alonzo CJ, Fairchild KD. Dexamethasone effect on heart rate variability in preterm infants on mechanical ventilation. *J Neonatal Perinatal Med.* 2017;10(4):425-30. doi: 10.3233/NPM-16157.
12. Silva MGF, Gregório ML, de Godoy MF. Does heart rate variability improve prediction of failed extubation in preterm infants? *J Perinat Med.* 2019;47(2):252-7. doi: 10.1515/jpm-2017-0375.
13. Buyuktiryaki M, Uras N, Okur N, Oncel MY, Simsek GK, Isik SO, et al. Evaluation of prolonged pain in preterm infants with pneumothorax using heart rate variability analysis and EDIN (Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né, neonatal pain and discomfort scale) scores. *KoreanJPediatr.* 2018;61(10):322-6. doi: 10.3345/kjp.2017.05939
14. Weber F, Roeleveld HG, Geerts NJE, Warmenhoven AT, Schröder R, de Leeuw TG. The heart rate variability-derived Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE™) Index in pediatric surgical patients from 0 to 2 years under sevoflurane anesthesia-A prospective observational pilot study. *Paediatr Anaesth.* 2019;29(4):377-84. doi: 10.1111/pan.13613.
15. Pados BF, Thoyre SM, Knafl GJ, Nix WB. Heart rate variability as a feeding intervention outcome measure in the preterm infant. *Adv Neonatal Care.* 2017;17(5):E10–E20. doi: 10.1097/ANC.0000000000000430.
16. Takatani T, Takahashi Y, Yoshida R, Imai R, Uchiike T, Yamazaki M, et al. Relationship between frequency spectrum of heart rate variability and autonomic nervous activities during sleep in newborns. *Brain Dev.* 2018;40(3):165-71. doi: 10.1016/j.braindev.2017.09.003.
17. Campbell H, Govindan RB, Kota S, Al-Shargabi T, Metzler M, Andescavage N, et al. Autonomic Dysfunction in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy Undergoing Therapeutic Hypothermia Impairs Physiological Responses to Routine Care Events. *J Pediatr.* 2018;196:38-44. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.
18. Russell NE, Higgins MF, Kinsley BF, Foley ME, McAuliffe FM. Heart rate variability in neonates of type 1 diabetic pregnancy. *Early Hum Dev.* 2016;92:51-5. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.11.003.
19. Drewery ML, Gaitán AV, Spedale SB, Monlezun CJ, Miketinas DC, Lammi-Keefe CJ. Maternal n-6 and n-3 fatty acid status during pregnancy is related to infant heart rate and heart rate variability: An exploratory study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2017;126:117-25. doi: 10.1016/j.plefa.2017.09.003
20. Özdemir R, Olukman Ö, Karadeniz C, Çelik K, Katipoğlu N, Muhtar Yılmaz M, et al. Effect of unconjugated hyperbilirubinemia on neonatal autonomic functions: evaluation by heart rate variability. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(20):2763-9. doi: 10.1080/14767058.2017.1355901.
21. Годованець ЮД, Перижняк АІ. Патогенетичні аспекти кардіоваскулярних порушень при гіпоксичному ураженні у новонароджених дітей. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2016;1:21-6. doi: 10.24061/2413-4260.VI.1.19.2016.4
22. Andreato LV, Julio UF, Panissa VL, Esteves JV, Hardt F, de Moraes SM, de Souza CO, Franchini E. Brazilian Jiu-Jitsu Simulated Competition Part I: Metabolic, Hormonal, Cellular Damage, and Heart Rate Responses. *J Strength Cond Res.* 2015;29(9):2538-49. doi: 10.1519/JSC.0000000000000918.
23. Holndonner-Kirst E, Nagy A, Czobor NR, Fazekas L, Lex DJ, Sax B, et al. Higher Transaminase Levels in the Postoperative Period After Orthotopic Heart Transplantation Are Associated With Worse Survival. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(4):1711-8. doi: 10.1053/j.jvca.2018.01.002.
24. Pilarczyk K, Carstens H, Heckmann J, Canbay A, Koch A, Pizanis N, et al. The aspartate transaminase/alanine transaminase (DeRitis) ratio predicts mid-term mortality and renal and respiratory dysfunction after left ventricular assist device implantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52(4):781-8. doi: 10.1093/ejcts/ezx247.
25. Osztoivits J, Horváth T, Abonyi M, Tóth T, Visnyei Z, Bekö G, et al. Chronic hepatitis C virus infection associated with autonomic dysfunction. *Liver Int.* 2009;29(10):1473-8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02075.x.
26. Mavai M, Singh YR, Gupta RC, Mathur SK, Bhandari B. Linear Analysis of Autonomic Activity and Its Correlation with Creatine Kinase-MB in Overt Thyroid Dysfunctions. *Ind J Clin Biochem.* 2018;33(2):222-8. doi: 10.1007/s12291-017-0659-0.
27. Weippert M, Behrens M, Mau-Moeller A, Bruhn S, Behrens K, Weippert M, et al. Relationship Between Morning Heart Rate Variability and Creatine Kinase Response During Intensified Training in Recreational Endurance Athletes. *Front Physiol [Internet].* 2018[cited 2019 Oct 24];9:1267. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.01267/full>
28. Stein PK, Tereshchenko L, Domitrovich PP, Kleiger RE, Perez A, Deedwania P. Diastolic dysfunction and autonomic abnormalities in patients with systolic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(4):364-9. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.09.013
29. Pirojsakul K, Thanapinyo A, Nuntnarumit P. Blood pressure and heart rate during stress in children born small for gestational age. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(6):1053-8. doi: 10.1007/s00467-017-3586-7.
30. Patel N, Donahue C, Shenoy A, Patel A, El-Sherif N. Obstructive sleep apnea and arrhythmia: A systemic review. *Int J Cardiol.* 2017;228:967-70. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.137.
31. Koehler U, Reinke C, Sibai E, Hildebrandt O, Sohrabi K, Dette F, et al. Autonomic dysfunction and cardiac arrhythmia in patients with obstructive and central sleep apnea. *Dtsch Med Wochenschr.* 2011;136(50):2622-8. doi: 10.1055/s-0031-1292852.
32. Wu TW, Azhibekov T, Seri I. Transitional Hemodynamics in Preterm Neonates: Clinical Relevance. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(1):7-18. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.07.002.
33. Weiner OM, McGrath JJ. Test-Retest Reliability of Pediatric Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *J Psychophysiol.* 2017;31(1):6-28. doi: 10.1027/0269-8803/a000161.
34. Cardoso S, Silva MJ, Guimarães H. Autonomic nervous system in newborns: a review based on heart rate variability. *Childs Nerv Syst.* 2017;33(7):1053-63. doi: 10.1007/s00381-017-3436-8.
35. Mulkey SB, Kota S, Swisher CB, Hitchings L, Metzler M, Wang Y, et al. Autonomic nervous system depression at term in neurologically normal premature infants. *Early Hum Dev.* 2018;123:11-6. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.07.003.

ЛАБОРАТОРНО - ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ
СОПОСТАВЛЕНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО
РИТМА У НОВОРОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ
ПЕРЕНЕСЕННОЙ ГИПОКСИИ

Е.В. Иванова

Харьковский национальный медицинский
университет, Харьковский региональный
перинатальный центр
(г. Харьков, Украина)

Резюме

Вступление. Определение состояния вегетативной регуляции сердечной деятельности нашло широкое применение при различной патологии в неонатальной практике. Известно, что гипоксия оказывает весомое отрицательное влияние на функцию миокарда и процессы вегетативного контроля сердечной деятельности. Раннее выявление постгипоксического нарушения вегетативной регуляции сердечной деятельности путем анализа вариабельности сердечного ритма и поиск ее связей с другими характеристиками состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) может быть полезным инструментом для определения дальнейшей тактики ведения таких новорожденных.

Цель исследования - улучшение ранней диагностики постгипоксического поражения миокарда путем изучения вариабельности сердечного ритма (ВСР) у новорожденных после перенесенной гипоксии и проведения сопоставления ее характеристик с лабораторно-инструментальными показателями состояния сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы. Обследовано 187 новорожденных в ранний неонатальный период. Проведен анализ анамнеза, биохимическое исследование крови (АСТ, АЛТ, КФК, КФК-МВ, ЛДГ, ГГТФ), Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ) с определением временных показателей вариабельности сердечного ритма (SDNN, SDANN, индекса SDNN, rMSSD, pNN50), доплерокардиографическое исследование (ДЕХОКГ), статистический анализ.

Результаты. Обследованные новорожденные в зависимости от оценки по шкале Апгар на 1-й минуте были разделены на 2 основные группы: в 1-й группу (n = 132) вошли новорожденные с оценкой по Апгар менее 6 баллов, во 2-ю группу (n = 55) - новорожденные с оценкой по Апгар 7 и более баллов. В зависимости от срока гестации при рождении дети основных групп были поделены на подгруппы доношенных и преждевременно рожденных: группа 1а (n = 15) - доношенные новорожденные с гипоксией при рождении, группа 1б (n = 117) - преждевременно рожденные с гипоксией при рождении, группа 2а (n = 43) - доношенные новорожденные без гипоксии при рождении, группа 2б (n = 12) - преждевременно рожденные без гипоксии при рождении.

По результатам ХМЭКГ показатели средней, средней минимальной и средней максимальной ЧСС были выше в группе младенцев, которые перенесли гипоксию, с самыми высоким показателем в группе преждевременно рожденных детей. Показатели циркадного индекса были ниже в группе младенцев, которые перенесли гипоксию, с самыми низкими показателями в группе преждевременно рожденных детей.

Проведенный анализ корреляционной зависимости временных параметров ВСР с лабораторными показателями и параметрами ДЭХОКГ показал, что SDANN имел наибольший процент взаимосвязей с лабораторно-инструментальными показателями состояния ССС. С параметрами ДЭХОКГ во всех группах наиболь-

LABORATORY-INSTRUMENTAL
COMPARISONS OF CARDIAC RHYTHM
VARIABILITY IN NEWBORNS
FOLLOWING HYPOXIA

Ye. Ivanova

Kharkiv National Medical University,
Kharkiv Regional
Perinatal Center
(Kharkiv, Ukraine)

Summary

Introduction. Determination of the state of autonomic regulation of cardiac activity has been widely used in various disorders in neonatal practice. Hypoxia is known to have a significant adverse effect on myocardial function and autonomic cardiac control processes. Early detection of the development of posthypoxic damage to the autonomic nervous regulation of cardiac activity by analyzing the variability of cardiac rhythm and finding its relationship with other characteristics of cardiac rhythm variability (CRV) may be useful for determining the subsequent therapeutic approach for such infants.

The aim of the study is to improve early diagnosis of posthypoxic myocardial damage by studying cardiac rhythm variability of (CRV) in newborns following hypoxia and comparing its characteristics with laboratory-instrumental indicators of cardiovascular system.

Material and methods. 187 newborns were examined in the early neonatal period. The study involved assessment of medical records, biochemical blood test (AST, ALT, KFK, KFK-MV, LDH, GGTF), daily monitoring of ECG according to Holter (HMEGG) with determination of the main temporal indicators of heart rate variability, Doppler echocardiography (DEchoCG) and statistical processing.

Results and discussion. Depending on the Apgar scale at the 1st minute, the children were divided into 2 main groups: newborns with Apgar score less than 6 points which comprised the 1st group (n=132), newborns with Apgar score of 7 points or more were included into the 2nd group (n=55). Depending on the gestational peculiarities at birth, children were subdivided into subgroups of full-term and preterm infants: group 1a (n=15) were full-term infants with hypoxia at birth, group 1b (n=117) were premature newborns with hypoxia at birth, group 2a (n=43) were full-term neonates without hypoxia at birth, group 2b (n=12) were prematurely born without hypoxia at birth.

According to HMEGG findings, the mean, mean minimum and mean maximum heart rates were higher in the group of infants who underwent hypoxia, with the highest rates in the group of premature infants. Circadian index scores were lower in the group of newborns who underwent hypoxia, with the lowest in the group of preterm infants.

Assessment of correlation dependencies of CRV time parameters with laboratory parameters and DECHOEG parameters showed that SDANN had the highest percentage of relationships with laboratory and instrumental indicators of CVS status. With the parameters of DECHOEG in all groups, rMSSD and pNN50 indicators had the highest number of relationships, which most fully characterized the state of hemodynamics in the group of newborns with existing disorders of adaptation at birth secondary to hypoxic events (group 1) and in the subgroup of premature children (group 1b). SDNN was associated with CPK-MB and gammaglutamyltransferase values, as an indicator of the antioxidant system of body protection in newborns with impaired adaptation at birth following hypoxia, including in the group of premature infants.

Conclusions. Prematurely born children who undergo hypoxia have a more pronounced autonomic imbalance

шее количество связей выявили показатели rMSSD и pNN50, которые наиболее полно характеризовали состояние гемодинамики именно в группе новорожденных с имеющимися нарушениями процессов адаптации при рождении на фоне перенесенных гипоксических событий (группа 1), особенно, в подгруппе преждевременно рожденных детей (группа 1б). SDNN имел связь суровнями КФК-МВ и гаммаглутамилтрансферазы, как показателя антиоксидантной системы защиты организма у новорожденных с нарушениями адаптации при рождении после перенесенной гипоксии, в том числе, и в группе преждевременно рожденных детей.

Выводы. Преждевременно рожденные дети после перенесенной гипоксии имеют более выраженный вегетативный дисбаланс регуляции сердечной деятельности. Комплексная оценка ВСР с определением всех параметров, которые характеризуют состояние симпатической и парасимпатической регуляции в сопоставлении с биохимическими показателями состояния ССС и ДЭХОКГ позволит улучшить раннюю диагностику постгипоксического поражения миокарда и определить дальнейшую тактику ведения пациентов.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма; постгипоксический миокард; новорожденные; маркеры поражения миокарда.

Контактна інформація:

Іванова Євгенія Володимирівна - очний аспірант кафедри педіатрії №1 і неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти (м. Харків, Україна)

Контактна адреса: вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна.

Контактний телефон: +38(050)-774-00-54
e-mail: e.podgalaya@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4006-4191>

Контактная информация:

Иванова Евгения Владимировна - очный аспирант кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковской медицинской академии последипломного образования (г. Харьков, Украина)

Контактный адрес: вул. Амосова, 58, г. Харьков, 61176, Украина.

Контактный телефон: + 38 050-774-00-54
e-mail: e.podgalaya@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4006-4191>

Contact Information:

Yevheniia Ivanova - full-time graduate student of the Department of Pediatrics №1 and Neonatology of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education (Kharkiv, Ukraine)

Contact address: 58, Amosova str., Kharkiv, 61176, Ukraine.

Contact phone: + 38 050-774-00-54
e-mail: e.podgalaya@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4006-4191>

in the regulation of cardiac activity. Comprehensive CRV assessment with determination of all parameters characterizing the state of sympathetic and parasympathetic regulation in comparison with biochemical parameters of CVS and DECHOEG will allow to improve the early diagnosis of posthypoxic myocardial injury and to develop further approach of patient management.

Keywords: Heart Rate Variability; Posthypoxic Myocardium; Newborns; Myocardial Markers.