

УДК: 616.127-037./-074:616-008] – 053.2

**О.В. Коробка, А.І. Белорус,
Н.І. Гасюк, Ковальов, О.М. Ковальова**ВДНЗУ «Українська медична
стоматологічна академія»
(м. Полтава, Україна)**ДИСКУСІЙНІ ПИТАННЯ ЩОДО
ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ДІАГНОСТИКИ
ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОГО УРАЖЕННЯ
МІОКАРДУ ПРИ АСФІКСІЇ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ****Резюме.**

Мета. Визначити частоту гіпоксично-ішемічного ураження міокарду (ГІУМ) у новонароджених з асфіксією, а також ідентифікувати ранні клініко-метаболичні маркери її розвитку.

Матеріали і методи. Проведено проспективне когортне дослідження, в яке включено 107 доношених новонароджених з діагнозом помірної або тяжкої асфіксії. У першу групу (n=90) увійшли діти без ГІУМ, у другу групу (n=17) – діти з ГІУМ. Визначали основні біомаркери, які можуть бути пов'язані з розвитком ГІУМ: активність лактатдегідрогенази (ЛДГ); метаболізм оксиду азоту за величиною сумарної кількості аніонів NO_2^- та NO_3^- в сечі, газу крові, рівні сечовини, глюкози в сироватці крові на першу добу життя.

Результати дослідження. Із 107 дітей, які були включені у дослідження, 19 (17,8%) мали діагностичні критерії ГІУМ. Перебіг раннього післяпологового періоду у дітей обстежених груп не виявив достовірних відмінностей у таких показниках, як оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилинах та частота застосування заходів з первинної реанімації новонароджених, окрім введення бікабоната натрію. Середні значення ЧСС, систолічного АТ, середнього АТ, медіанного показника діастолічного АТ, а також частота олігоурії, артеріальної гіпотензії ($\text{АТ} < 40 \text{ мм рт. ст.}$), важких дихальних розладів у групах дітей були майже однаковими.

При множинному логістичному регресійному аналізі достовірними факторами ризику виявились: глюкоза $< 3,3 \text{ ммоль/л}$ (ВШ 6,65; $p=0,03$), $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^- < 21 \text{ мкмоль/л}$ (ВШ 4,21; $p=0,017$) та підвищений рівень сечовини (ВШ 1,38; $p=0,03$). Площа під ROC кривою становила 0,8206.

Висновки. Виявлено значно нижчу частоту ГІУМ серед дітей з асфіксією, порівняно з частотою, наведеною іншими науковцями. Рівень глюкози менше за $3,3 \text{ ммоль/л}$, $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ менше за 21 мкмоль/л та підвищення сечовини можуть бути корисними маркерами для підозри на ГІУМ.

Вступ

Робота виконана в контексті науково-дослідних робіт ДУ «Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України» «Розробити систему діагностичних, лікувальних і профілактичних заходів для новонароджених від матерів з інфекцією статевих органів» (державний реєстраційний №0110U 002060).

Актуальність

Перинатальна асфіксія є однією з трьох найбільш важливих причин неонатальної захворюваності та смертності в світі [1]. Внаслідок припинення кровотоку і газообміну у дитини виникає гіпоксія тканин та клітин, яка реалізується недостатністю багатьох органів [2], включаючи серце та нирки – двох найважливіших позацеребральних органів-мішеней. Літературні джерела свідчать, що пошкодження міокарда, яке виникає у 28-65% [3] і навіть у 73% [4] новонароджених з асфіксією, може мати несприятливі віддалені наслідки [5].

Проте діагностувати та прогнозувати гіпоксично-ішемічне ураження міокарда (ГІУМ) на ранніх стадіях досить важко через відсутність стандартних діагностичних критеріїв та чутливих лабораторних тестів. Зокрема, клінічні прояви зазначеного стану є суб'єктивними і неспецифічними; ехокардіоскопія є важко здійсненою в умовах акушерських стаціонарів II рівня, але більш точною у діагностиці захворювання, електрокардіографія є обтяжливою з точки зору розшифрування та інтерпретації ЕКГ [6], а визначення специфічних біомаркерів (лактатдегідрогенази, тропоніну, NT-proBNP [7], креатинінфосфокінази [8]) має певні

обмеження та труднощі у виконанні.

За останнє десятиліття, все більшу зацікавленість серед науковців викликає пошук чутливих біомаркерів відображення швидких змін [9], які відбуваються в метаболізмі дитини при перинатальній асфіксії, та для точного передбачення важкості її ураження [10].

Мета

Визначити частоту ГІУМ у новонароджених з асфіксією, а також ідентифікувати ранні клініко-метаболичні маркери її розвитку.

Матеріали і методи дослідження

Проведено проспективне когортне дослідження, в яке включено 107 доношених новонароджених із гестаційним віком від 37 тижнів, масою при народженні від 2500 г, які лікувались у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) лікувальних закладів Полтавської області упродовж 2010-2013 рр. з діагнозом помірної або тяжкої асфіксії (згідно МКХ-10). Критеріями виключення із дослідження стали: наявність вроджених вад розвитку у новонароджених, підозра на внутрішньоутробне інфікування, гестаційний вік менше за 37 тижнів, маса при народженні менше за 2500 г. Діагноз асфіксія виставляли на основі критеріїв, викладених у Наказі МОЗ України від 08.06.2007 р. №312 «Про затвердження клінічного протоколу з первинної реанімації та після реанімаційної допомоги новонародженим». Гіпоксично-ішемічне ураження міокарду (P29.4 «Транзиторна ішемія міокарду новонародженого» за МКХ-10) виставляли після огляду дитини

кардіологом та повного клінічного, інструментального і лабораторного обстеження упродовж перших трьох діб життя при наявності у дитини таких клінічних симптомів: глухих серцевих тонів і тахікардії, порушення циркуляції, що проявлялись блідістю шкіри, периферичним ціанозом, або подовженим часом капілярного поповнення (більше за 3 секунд); серцевою недостатністю; важкою аритмією; а також електрокардіографічними змінами (співвідношення T/QRS та зміни ST сегменту).

Предметом дослідження стало: аналіз стану дитини відразу після народження (оцінка за шкалою Апгар, частота застосування заходів з первинної реанімації новонароджених, основні гемодинамічні показники, частота виявлення важких дихальних розладів, артеріальної гіпертензії, олігоурії) та визначення основних біомаркерів, які ймовірно можуть бути пов'язані з розвитком ГІУМ (активності ферменту лактатдегідрогенази (ЛДГ); метаболізму оксиду азоту за величиною сумарної кількості аніонів NO_2^- та NO_3^- в сечі, газів крові, рівню сечовини, глюкози в сироватці крові) на першу добу життя.

Сумарну кількість нітритів (NO_2^-) та нітратів (NO_3^-) в сечі визначали спектрофотометричним методом на СФ-26 при $d=540$ нм із використанням реактиву Грися та попереднім обробленням зразка [11]. Вміст метаболітів визначали за допомогою каліброваних графіків та виражали в мкмоль/л. Розрахунок проводили на нітрит іони.

Референтними значеннями для глюкози та $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ обрано медіанний показник серед значень усієї когорти обстежених дітей, а саме для глюкози – 3,3 ммоль/л, для NO_2^- та NO_3^- – 21 мкмоль/л.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою пакета прикладних програм EXCEL-2003® і STATA версії 11 для Windows (StataCorp, Техас, США).

При нормальному розподілі даних використовували основні статистичні характеристики, а саме: середнє значення (M) для визначення центральної тенденції; стандартну похибку середнього значення (m) для точності оцінки середньої,

довірчий інтервал (ДІ) — для визначення 95% інтервалу середньої. Перевірка гіпотез щодо рівності генеральних середніх проводилася з використанням t-критерія Стюдента.

При ненормальному розподілі центральну тенденцію визначали за допомогою медіани (Me) та квартилі (Q). Порівняння відносних, або виражених у відсотках, величин здійснювалося за допомогою точного критерію Фішера, порівняння кількісних показників з ненормальним розподіленням при непов'язаних вибірках – за допомогою критерію Манна-Уїтні (критерій U).

Для визначення зв'язків між окремими показниками та побудови прогностичних клінічних моделей використовували простий та множинний логістичний регресійний аналіз.

Аналіз операційних характеристик діагностичного тесту включав: розрахунки чутливості, специфічності, позитивного предиктивного та негативного предиктивного значень та побудови ROC-кривої з розрахунками площі під нею. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими

Результати дослідження та їх обговорення

Із 107 дітей, які були включені у дослідження, 19 (17,8%) мали діагностичні критерії ГІУМ, що значно нижче за частоту зазначеної патології, наведену іншими науковцями [3,4]. На нашу думку це зумовлено низьким виявленням ГІУМ із-за відсутності чітких критеріїв для його діагностики. Зважаючи на такі низькі цифри частоти вказаного стану порівняно зі світовими даними, виникає питання: «Чи усім дітям ми виставляємо ГІУМ?», «Чи є чіткі діагностичні критерії для його постановки?» і нарешті «Чи не залишається значна кількість дітей, які мають ГІУМ, без специфічного моніторингу та нагляду?».

Для подальшого виконання поставлених завдань усі діти, включені у дослідження, були розподілені на дві групи: у першу групу ($n=90$) увійшли діти без ГІУМ, у другу групу ($n=17$) – діти з ГІУМ. Гестаційний вік, вага при народженні, стать та вид розродження достовірно не розрізнялися між двома групами (табл.1).

Таблиця 1

Медико-демографічні характеристики новонароджених обстежених груп

Базові характеристики	I група (n=90)	II група (n=17)	p
Маса у грамах, (M±m)	3548±51,58	3495,6±0,82	0,593
Гестаційний вік у тижнях, (M±m)	38,93±0,12	39,12±0,22	0,473
Жіноча стать, % / (n)	58,89 (53)	70,59 (12)	0,266
Кесарів розтин % / (n)	17,78 (16)	5,88 (1)	0,197

Результати наших досліджень засвідчили відсутність достовірних відмінностей між дитими обстежених груп у таких показниках як оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилини та частота застосування заходів з первинної реанімації новонароджених, окрім введення бікарбоната натрію (табл.2). Відповідно до Наказу №312 тривале проведення повної первинної реанімації новонароджених являлось показанням до застосу-

вання бікарбонату натрію. За нашими даними введення зазначеного розчину достовірно асоціювалось з розвитком ГІУМ, що співпадає з результатами фундаментальних досліджень щодо неефективності зазначеного заходу у запобіганні розвитку важких гіпоксично-ішемічних уражень органів та систем дитини [12]. Хоча Шкала Апгар і є інструментом, який полегшує швидке оцінювання наявності та важкості перинатальної

асфіксії у новонароджених, але вона не є чутливим методом прогнозування розвитку ГІУМ, так як на результати оцінювання впливає низка чинників материнської природи та ступінь зрілості плода [13]. Поєднання оцінювання за шкалою Апгар

і визначення рН підсилює чутливість виявлення перинатальної асфіксії [14], але у більшості закладів з обмеженими фінансовими ресурсами шкала Апгар залишається єдиним засобом виявлення перинатальної асфіксії у новонароджених.

Таблиця 2

Частота проведення реанімаційних заходів дітям обстежених груп у пологовій залі

Базові характеристики	I група (n=90)	II група (n=17)	p
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хв., бали; Me (Q1-Q3)	4 (3-6)	5 (3-6)	0,490
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хв., бали; Me (Q1-Q3)	6 (5-7)	6 (6-6)	0,505
Штучна вентиляція легень за допомогою мішка та маски, % / (n)	62,22 (56)	47,06 (8)	0,242
Масаж серця, % / (n)	13,33 (12)	23,53 (4)	0,230
Введення 0,9 % розчину NaCl, % / (n)	24,44 (22)	23,53 (4)	0,603
Введення розчину бікарбонату натрію, % / (n)	5,56 (5)	23,53 (4)	0,034

Що стосується застосування ШВЛ, то слід акцентувати увагу на важливості такого параметру, як її тривалість. Відомо, що асфіксія при народженні – це захворювання, яке може мати серйозні медичні та правові наслідки. Медичні – це важкі неврологічні ускладнення та інвалідність дитини, а правові – це потенційне несення відповідальності лікарів за свої дії. Тому в 1990-х роках з'явилась ціла низка публікацій виданих авторитетними всесвітніми організаціями та товариствами неврологів, акушерів-гінекологів і педіатрів [15,16], в яких визначено чіткі діагностичні критерії захворювання та висвітлено думку щодо застереження широкого використання терміну «асфіксія». Зокрема, у роботі S. Dzakrasu, присвяченій вивченню частоти асфіксії в Канаді, діагноз «асфіксія» визначали при народженні живої дитини при наявності у неї будь-яких з наступних ознак: оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилин

≤3 балів, депресія при народженні, що вимагала вентиляції маскою ≥3 хвилин і/або інтубації або наявності постасфіксічних судом [17]. Тому вважаємо, що на такий симптом, як тривале проведення ШВЛ, потрібно звертати увагу та обстежувати дитину відповідно до нового наказу МОЗ від 28.03.2014 р. № 225 «Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні», щодо раннього виявлення гіпоксично-ішемичного ураження органів та систем дитини.

Наступним кроком нашого дослідження стало з'ясування відмінностей між групами обстежених дітей в особливостях їх стану в першу добу життя. Так, середні значення ЧСС, систолічного АТ, середнього АТ, медіанного показника діастолічного АТ, а також частота олігоурії, артеріальної гіпотензії (АТ <40 мм рт.ст.), важких дихальних розладів, у групах дітей були майже однаковими (табл.3).

Таблиця 3

Основні показники, що характеризують стан новонароджених з асфіксією у першу добу життя

Показники гемодинаміки	I група (n=90)	II група (n=17)	p	ВШ	95% ДІ	p
ЧСС, уд. за хв., M±m	139,4±1,47	141,3±3,17	0,585	1,01	0,97-1,05	0,594
АТ сист., мм рт. ст., M±m	59,6±1,06	62,3±2,05	0,244	1,03	0,98-1,08	0,291
АТ діастол., мм рт. ст., M±m	32 (26-36)	28 (25-35)	0,554	0,99	0,92-1,06	0,763
АТ серед., мм рт. ст., M±m	40,73±0,94	44,59±1,83	0,07	1,05	0,99-1,12	0,102
Артеріальна гіпотензія, % / (n)	34 (37,8)	10 (58,82)	0,106	2,35	0,82-6,76	0,112
Олігоурія, % / (n)	23 (25,6)	3 (17,65)	0,361	0,62	0,16-2,37	0,489
Важкі дихальні розлади, % / (n)	55 (61,1)	12 (70,59)	0,325	1,53	0,49-4,71	0,461

Таким чином у I добу життя відсутні чіткі об'єктивні клінічні критерії, які стосуються як прогнозування так і діагностики розвитку ГІУМ у новонароджених з асфіксією, що робить актуальним пошук ранніх метаболічних маркерів розвитку зазначеного патологічного стану.

При простому регресійному логістичному регресійному аналізі нами отримано достовір-

ний зв'язок між наявністю у дитини ГІУМ та рівнем глюкози, сечовини, ЛДГ, рСО₂ у сироватці крові та NO₂⁻+NO₃⁻ в сечі (табл.4).

Проте при проведенні множинного логістичного регресійного аналізу достовірними факторами ризику виявились: глюкоза менше за 3,3 ммоль/л, NO₂⁻+NO₃⁻>21 мкмоль/л та сечовина. Слід відмітити, що за нашими даними рівень ЛДГ не є надійним предиктором розвитку у ди-

Таблиця 4

Асоціації між гіпоксично-ішемічним ураженням міокарду та метаболічними маркерами у новонароджених з асфіксією при простому регресійному логістичному аналізі

Прогностичні зміни	I група (n=90)	II група (n=17)	p	ВШ	95% ДІ	P
Глюкоза ммоль/л, M±m	3,8±0,18	3,03±0,16	0,001	0,45	0,21-0,97	0,041
Глюкоза < 3,3 ммоль/л, % / (n)	57,8 (52)	88,2 (15)	0,014	5,48	1,18-25,4	0,034
Сечовина ммоль/л, M±m	4,8±0,19	6,0±0,59	0,063	1,37	1,04-1,8	0,023
Лактатдегідрогеназа Од/л, M±m	1263±100,9	884,6 ±113,5	0,017	0,99	0,99-1,00	0,066
pCO ₂	32,25±1,4	25,6±2,01	0,014	0,92	0,84-1,00	0,06
NO ₂ ⁻ + NO ₃ ⁻ мкмоль/л, M±m	26,7±2,0	17,9±2,7	0,014	0,95	0,91-1,00	0,059
NO ₂ ⁻ + NO ₃ ⁻ <21 мкмоль/л % / (n),	31,11 (28)	11 (64,7)	0,010	4,05	1,36-12,1	0,012

тини ГІУМ. Що стосується pCO₂, то зазначений показник визначався після проведення заходів первинної реанімації новонароджених, тому така гіпокапія може бути зумовлена гіпервентиляцією під час проведення ШВЛ за допомогою мішка

та маски.

Операційні характеристики зазначеної прогностичної моделі виявились досить високими, зокрема площа під ROC кривою становила 0,8206.

Таблиця 5

Асоціації між розвитком у дитини гіпоксично-ішемічного ураження міокарду та лабораторними критеріями у новонароджених з асфіксією при множинному логістичному регресійному аналізі

Прогностичні зміни	β	m	p	ВШ	95% ДІ	p
Глюкоза <3,3ммоль/л	1,89	0,90	0,03	6,65	1,14-38,8	0,039
NO ₂ ⁻ + NO ₃ ⁻ <21 мкмоль/л	1,44	0,60	0,05	4,21	1,29-13,7	0,05
Сечовина	0,32	0,15	0,030	1,38	1,03-1,84	0,030
cons	-5,42	1,37	<0,001			
pCO ₂	32,25±1,4	25,6±2,01	0,014	0,92	0,84-1,00	0,06
NO ₂ ⁻ + NO ₃ ⁻ мкмоль/л, M±m	26,7±2,0	17,9±2,7	0,014	0,95	0,91-1,00	0,059
NO ₂ ⁻ + NO ₃ ⁻ <21 мкмоль/л % / (n),	31,11 (28)	11 (64,7)	0,010	4,05	1,36-12,1	0,012

Зважаючи на те, що глюкоза є облігатним енергетичним субстратом для головного мозку

та одним з основних енергетичних субстратів для серця такі зв'язки є обґрунтованими [18].

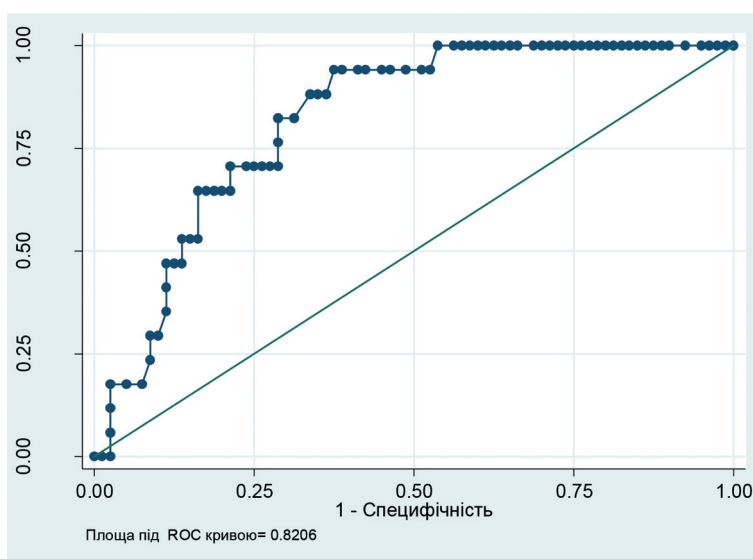


Рис. 2. ROC модель, що включає три фактори ризику: глюкозу менше за 3,3ммоль/л, NO₂⁻ + NO₃⁻ <21 мкмоль/л та сечовину

При асфіксії гіпоглікемія у новонароджених може спричинитися перинатальним стресовим

гіперінсулінізмом [19]. У здорових дітей нормальна концентрація глюкози у сироватці крові

підтримується двома основними шляхами – гормональним та метаболічним. При зниженні концентрації глюкози нижче за 4,9 ммоль/л спочатку відбувається пригнічення секреції інсуліну [20], при зниженні концентрації глюкози до меж 3,6-3,9 ммоль/л відбувається збільшення секреції глюкагону і активація симпато-адреналової системи, що збільшує вивільнення глюкози з депо глікогену у печінці. При зниженні концентрації глюкози менше за 3,6 ммоль/л збільшується концентрація кортизолу та гормону росту в плазмі, які є важливими для підтримання глюкози при тривалому голодуванні [21].

Метаболічний захист відбувається за рахунок активації глюконеогенезу, при якому печінка постачає мозок, міокард та інші тканини глюкозою, яку вона синтезує із запасів глікогену, головним чином, з глюконеогенних амінокислот, таких як аланін і відновлений лактат. При більш тривалому голодуванні і подальшому зменшенні секреції інсуліну, у мозку та у кількох гліколітичних тканинах, таких як еритроцити, знижується утилізація глюкози. З жирової тканини шляхом ліполізу вивільняються гліцерин, глюконеогенна речовина та вільні жирні кислоти, які можуть замінити глюкозу як енергетичний субстрат в скелетних м'язах і міокарді, але не в головному мозку.

Зважаючи на те, що важка і тривала гіпоглікемія може призвести до незворотного пошкодження не тільки нейронів, але й кардіоцитів [22-24], постійний моніторинг рівня глюкози та дотримання її на достатньому рівні у дітей з асфіксією може бути життєво-важливим заходом. З цієї точки зору з метою профілактики таких ушкоджень доцільним є визначення глюкози усім дітям, яким проводилась навіть короткотривала ШВЛ. Також потрібно дотримуватись сучасних рекомендацій щодо рівня глюкози у новонароджених [24]. Зокрема, для новонароджених високого ризику без підозри на вроджені пороки, що проявляються гіпоглікемією, рекомендується підтримувати концентрацію глюкози більше за 2,8 ммоль/л для дітей віком менше за 48 годин життя і більше за 3,3 ммоль/л для дітей віком старше за 48 годин життя.

Що стосується зв'язку оксиду азоту з розвитком ГІУМ, то відомо декілька механізмів захисного впливу NO при асфіксії: (а) забезпечення кровопостачання життєво важливих органів новонародженого, включаючи серце, (б) регуляція судинного тонуусу за рахунок нейромедіаторних функцій $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ [25], (в) регуляція метаболізму глюкози за рахунок активації глікогенолізу і гальмування процесів глюконеогенезу [26] та (г) забезпечення постнатальної адаптації новонародженого після перенесеної асфіксії [27, 28]. Таким чином у новонароджених при ГІУМ порушується декілька метаболічних шляхів захисту органів та систем організму від гіпоксії/ішемії.

Література

1. Lawn J.T. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? / J.T.Lawn, S.Cousens, J. Zupan; Lancet Neonatal Survival Steering Team // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – Н.891-900.
2. Ahearne C.E. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update / C.E. Ahearne, G.B. Boylan, D.M. Murray // World J.Clin. Pediatr. – 2016. – Vol. 8; No 5(1). – P. 67-74.

Патофізіологічні механізми, що лежать в основі ГІУ, залишаються недостатньо з'ясованими, особливо складним є розуміння взаємодії різних метаболічних шляхів у окремого індивідуума [29], тому на тепер ми не можемо покладатися на спрощений підхід, який традиційно зосереджується на визначенні невеликої кількості окремих метаболітів. У випадку гіпоксії/асфіксії, коли відбувається великомасштабне руйнування декількох метаболічних шляхів, для розуміння поведінки всіх біологічних компонентів в системі необхідно застосовувати інтегративний системний біологічний підхід, який дозволяє охарактеризувати стан метаболізму дитини в певний проміжок часу, якісно і кількісно описати активацію та взаємодію метаболічних шляхів, тобто відобразити фенотип немовляти [29], що в кінцевому рахунку дозволить визначити ступінь важкості ураження, прогнозувати відповідь окремої дитини на лікування та передбачити її потенційний подальший розвиток.

Виявлені нами ресурсно-незатратні маркери, що використовуються в рутинній клінічній практиці, хоч і виявили зв'язок з розвитком ГІУМ, але все ж таки залишаються ненадійними і не точно передбачають довгостроковий результат, тому потрібні подальші дослідження спрямовані на розроблення швидких, економічних, відтворюваних, бажано неінвазивних методів для кількісної оцінки важкості гіпоксично-ішемічного ураження [30].

Висновки

Ранні клінічні прояви ГІУ міокарда є неспецифічними і суб'єктивними. Проведення більшості інструментальних досліджень та специфічних біохімічних тестів для діагностики ГІУ міокарду є обтяжливим в умовах акушерських стаціонарів II рівня надання медичної допомоги. Рівень глюкози, сечовини в сироватці крові та рівень $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ в сечі більше за все є корисними маркерами для підозри розвитку неонатального пошкодження міокарда після асфіксії і можуть бути використані для визначення показань щодо необхідності подальшої специфічної діагностики та відповідного лікування новонароджених з асфіксією.

Глюкоза є важливою енергетичною речовиною не тільки для головного мозку, але й для міокарду, тому потрібно визначити її концентрацію у всіх дітей, яким проводилась ШВЛ під час реанімації. Цільовими значеннями глюкози у сироватці крові дітей є дотримання її концентрації більше за 3,3 ммоль/л.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження будуть полягати у вивченні специфічних біохімічних тестів для діагностики ГІУ міокарду у новонароджених з асфіксією.

3. Bao Z. Clinical analysis of B-type natriuretic peptide (BNP) in different degrees of asphyxiated newborns with myocardial injury / Z. Bao, J. Wan, L. Ling // *J. Clin. Pulm. Med.* – 2013. – Vol. 18. – P. 675e6.
4. Electrocardiographic and echocardiographic changes in perinatal asphyxia / P.S. Rajakumar, B.B. Vishnu, M.G. Sridhar [et al] // *Indian J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 76. – P. 261e4.
5. Turner-Gomes S.O. Persistence of atrioventricular valve regurgitation and electrocardiographic abnormalities following transient myocardial ischemia of the newborn / S.O. Turner-Gomes, T. Izukawa, R.D. Rowe // *Pediatr. Cardiol.* – 1989. – Vol. 10. – P. 191-194.
6. Serial electrocardiographic changes in healthy and stressed neonates / R. Jedeikin, A. Primhak, A.T. Shennan [et al] // *Arch. Dis. Child.* – 1983. – Vol. 58. – P. 605-611.
7. Zhua R. A Clinical Study of the N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide in Myocardial Injury after Neonatal Asphyxia / R. Zhua, Z. Nie // *Pediatrics and Neonatology.* – 2015. – Vol. 1. – P. 1-7.
8. Value of myocardial hypoxia markers creatine kinase and its MB-fraction, troponin-T, QT-intervals and serum creatinine for the retrospective diagnosis of perinatal asphyxia / J.C. Moller, B. Thielsen, T.F. Schaible [et al] // *Biol. Neonate.* – 1998. – Vol. 73. – P. 367-374.
9. Metabolomics in neonatology: fact or fiction? / V. Fanos, J. van den Anker, A. Noto [et al] // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* – 2013. – Vol. 18, No 1. – P. 3-12.
10. Systematic review of biomarkers of brain injury in term neonatal encephalopathy / V. Ramaswamy, J. Horton, B. Vandermeer [et al] // *Pediatric Neurology.* – 2009. – Vol. 40, No – P. 215-226.
11. Цыпленкова В. Г. Апоптоз / В. Г. Цыпленкова, Н. Н. Бескровнова // *Архивы патологии.* – 1996. – № 5. – С. 1015-1020.
12. Part 11: Neonatal resuscitation. 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations / J. Wyllie, J.M. Perlman, J. Kattwinkel [et al.] // *Resuscitation.* – 2010. – V. 81S. – P. e260-e287.
13. Finster M. The Apgar score has survived the test of time / M. Finster, M. Wood // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 102. – P. 855-857.
14. Fahey J. Intrauterine asphyxia: clinical implications for providers of intrapartum care / J. Fahey, T.L. King // *J. Midwifery Women's Health.* – 2005. – Vol. 50. – P. 677-686.
15. Inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia: ACOG Committee Opinion 197 / American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 1998. – Vol. 61, No 3. – P. 309-310.
16. Low J.A. The current crisis in obstetrics. / J.A. Low // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2005. – Vol. 27, – No 11. – P. 1031-1037.
17. Dzakpasu S. Decreasing Diagnoses of Birth Asphyxia in Canada: Fact or Artifact / S. Dzakpasu, K.S. Joseph, L. Huang, for the Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 123, No. 4. – P. e668 -e672.
18. Effect of hyperketonemia and hyperlactacidemia on symptoms, cognitive dysfunction, and counterregulatory hormone responses during hypoglycemia in normal humans / T. Veneman, A. Mitrakou, M. Mokan [et al] // *J. Diabetes.* – 1994. – Vol. 43. – P. 1311-1317.
19. Clinical features and insulin regulation in infants with a syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism / F.M. Hoe, P.S. Thornton, L.A. Wanner [et al] // *J. Pediatr.* – 2006. – Vol. 148. – P. 207-212.
20. Cryer P.E. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death / P.E. Cryer // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 868-870.
21. Cryer P.E. Hypoglycemia in diabetes: Pathophysiology, prevalence, and prevention. 2nd ed. American Diabetes Association, Alexandria (VA); 2013
22. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism / T. Meissner, U. Wendel, P. Burgard [et al] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 149. – P. 43-51.
23. Effects of hypoglycemia on developmental outcome in children with congenital hyperinsulinism / L. Steinkrauss, T.H. Lipman, C.D. Hendell [et al] // *J. Pediatr. Nurs.* – 2005. – Vol. 20. – P. 109-118.
24. Thornton P.S. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children / P.S. Thornton, C.A. Stanley, D.D. De Leon // *The Journal of Pediatrics.* – 2015. – Vol. 167, Issue 2. – P. 238-245.
25. Kelm M. Nitric Oxide from L-arginine: a bioregulatory system / M. Kelm, J. Schrader. – Amsterdam. : Elsevier, 1990. – P. 47-53.
26. Molecular mechanisms of dexamethasone inhibition of nitric oxide synthase expression in interleukin 1-beta-stimulated mesangial cells: Evidence for the involvement of transcriptional and posttranscriptional regulation / D. Kunz, G. Walker, W. Eberhardt [et al] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1996. – Vol. 93, No 1. – P. 255-259.
27. Меньшикова Е. Б. Окислительный стресс при воспалении / Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков // *Успехи современной биологии.* – 1999. – № 2. – С. 1056-1063.
28. Похилько В. І. Діагностичне значення визначення активності сумарних нітритів та нітратів ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) в сечі у немовлят, які перенесли перинатальну асфіксію / В. І. Похилько, О. М. Ковальова, Н. Р. Касянчук // *Світ медицини та біології.* – 2007. – № 4. – С. 55-59.

29. The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy / G. Wassink, E.R. Gunn, P.P. Drury [et al] // *Frontiers in Neuroscience*. – 2014. – Vol. 8. – article 40.

30. Ferriero D.M. The search continues for the elusive biomarkers of neonatal brain injury / D.M. Ferriero, S.L. Bonifacio // *Journal of Pediatrics*. – 2014. – Vol. 164, No 3. – P. 438-440.

**ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ДИАГНОСТИКИ
ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОГО
ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ
АСФИКСИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ**

*О.В. Коробка, А.И. Белорус, Н.И. Гасюк,
В.А. Ковалев, Е.М. Ковалева*

**ВДНЗУ «Украинская медицинская
стоматологическая академия»**

Резюме.

Цель. Определить частоту ГИПМ у новорожденных с асфиксией, а также идентифицировать ранние клинико-метаболические маркеры ее развития.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование, в которое включено 107 доношенных новорожденных с диагнозом умеренной или тяжелой асфиксии. В первую группу (n = 90) вошли дети без ГИПМ, во вторую группу (n = 17) – дети с ГИПМ. Определяли основные биомаркеры, которые могут быть связаны с развитием ГИПМ: активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), метаболизм оксида азота по величине суммарного количества анионов NO_2^- и NO_3^- в моче, газы крови, уровень мочевины, глюкозы в сыворотке крови в первые сутки жизни.

Результаты исследования. Из 107 детей, которые были включены в исследование, 19 (17,8%) имели диагностические критерии ГИПМ. Течение раннего послеродового периода у детей обследованных групп не выявил достоверных различий в таких показателях как оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах и частота проведения первичной реанимации новорожденных, кроме введения бикабоната натрия. Средние значения ЧСС, систолического АД, среднего АД, медианного показателя диастолического АД, а также частота олигоурии, артериальной гипотензии (АД <40 мм рт. ст.), тяжелых дыхательных расстройств в группах детей были почти одинаковыми.

При множественном логистическом регрессионном анализе достоверными факторами риска явились: глюкоза <3,3 ммоль / л (ОШ 6,65; p = 0,03), $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^- < 21$ мкмоль / л (ОШ 4,21; p = 0,017) и повышенный уровень мочевины (ОШ 1,38; p = 0,03). Площадь под ROC кривой составляла 0,8206.

Выводы. Выявлено значительно ниже частоту ГИПМ среди детей с асфиксией, по сравнению с частотой приведенной другими учеными. Уровень глюкозы < 3,3 ммоль / л, $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^- < 21$ мкмоль / л и повышение мочевины могут быть полезными маркерами для подозрения развития ГИПМ.

**DEBATING ISSUES AS
TO THE PROGNOSIS AND DIAGNOSIS
OF HYPOXIC-ISCHEMIC MYOCARDIAL
INJURY BY ASPHYXIA
IN NEWBORNS**

*O.V. Korobka, A.I. Bielorus, N.I. Hasiuk,
V.O. Kovaliov, O.M. Kovaliova*

**HSEEU «Ukrainian Medical
Stomatological Academy»**

Summary.

Introduction. Perinatal asphyxia is one of the three most significant causes of neonatal morbidity and mortality in the world. Due to cessation of blood flow and gas exchange, an infant develops hypoxia of tissues and cells which results in failure of many organs, including the heart and kidneys – two major extracerebral target organs. Scientific sources indicate that myocardial injury which occurs in 28-65% and even 73% of infants with asphyxia may have adverse long-term consequences.

However, it is quite difficult to diagnose and predict hypoxic-ischemic myocardial injury (HIMI) in the early stages due to the lack of standard diagnostic criteria and sensitive laboratory tests.

Over the last decade, there is a growing interest among scientists is searching sensitive biomarkers to reflect the rapid changes taking place in the metabolism of an infant with perinatal asphyxia, and for the purpose of accurate prediction of the severity of injury.

The aim of the research is to determine the frequency of HIMI in neonates with asphyxia and identify the early clinical and metabolic markers of development.

Materials and methods. A prospective cohort study which included 107 full-term newborns diagnosed with moderate or severe asphyxia was conducted. The first group (n = 90) consisted of infants without HIMI, the second group (n = 17) – infants with HIMI. The biomarkers that may be associated with the development of HIMI have been determined: activity of lactate dehydrogenase (LDH); metabolism of nitric oxide according to total number of anions NO_2^- and NO_3^- in urine, blood gases, levels of urea, serum glucose in the first days of life.

Research results. Out of 107 children included in the study, 19 (17.8%) had diagnostic criteria of HIMI which were significantly lower than the frequency of this pathology, as suggested by other scientists. We believe this is conditioned by low detection of HIMI due to the lack of clear criteria for its diagnosis.