

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ІВАНОВА ЄВГЕНІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 612.127–001.8–053.31–008.9–008.318–073.7(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

ПРОГНОЗУВАННЯ НЕОНАТАЛЬНИХ АРИТМІЙ З УРАХУВАННЯМ ДАНИХ
ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ ЕКГ ТА РІВНІВ КОПЕПТИНУ, ІШЕМІСЮ-
МОДИФІКОВАНОГО АЛЬБУМІНУ

228 – Педіатрія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Є. В. Іванова

Науковий керівник: Гончарь Маргарита Олександрівна,
доктор медичних наук, професор

Харків – 2020

АНОТАЦІЯ

Іванова Є.В. Прогнозування неонатальних аритмій з урахуванням даних добового моніторування ЕКГ та рівнів копептіну, ішемією-модифікованого альбуміну. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 228 «Педіатрія» (спеціалізація «Педіатрія») – Харківський національний медичний університет, МОЗ України, Харків, 2020.

Ураження серцево-судинної системи (ССС) займають одне з провідних місць у структурі неонатальної захворюваності та зустрічаються більше ніж у 40% дітей, які перенесли внутрішньоутробну або перинатальну гіпоксію [12, 81, 219, 250]. В патогенезі цих розладів лежать порушення нейрогуморальної регуляції діяльності серця і судин, енергетичне виснаження кардіоміцитів, вогнищева дистрофія міокарда, які призводять до руйнівних процесів в клітинах синусового вузла та інших відділах провідної системи серця та до зміни процесів постнатальної адаптації ССС [83, 139, 186, 228]. Діагностика аритмій потребує поглибленого вивчення у дітей періоду новонародженості, адже деякі з них є транзиторними і доброякісними, проте, інші можуть бути загрозливими для стану здоров'я новонародженої дитини і призвести до несприятливих наслідків [10, 13, 94, 162, 179, 195]. Таким чином, проблема порушень ритму та провідності у новонароджених є актуальною та потребує вчасної ранньої діагностики та подальшого моніторингу.

Метою дослідження було удосконалення прогнозування розвитку неонатальних аритмій на підставі дослідження електричної активності міокарда, параметрів варіабельності серцевого ритму, показників центральної гемодинаміки, вивчення показників копептіну та ішемією-модифікованого альбуміну.

У дослідження залучено 187 новонароджених (118 хлопчиків та 69 дівчаток) у ранній неонатальний період (перші 168 годин життя). В залежності від наявності порушень серцевого ритму та провідності новонароджені були розподілені на 2 основні групи: 1-а група – 126 новонароджених з порушеннями серцевого ритму та провідності, 2-а група – 61 новонароджений без аритмій. В залежності від терміну гестації діти основних груп були розподілені: 1а група (n = 34) – доношені новонароджені з аритміями, 1б група (n = 92) – передчасно народжені діти з аритміями, 2а група (n = 24) – доношені новонароджені без аритмій, 2б група (n = 37) – передчасно народжені діти без аритмій. В залежності від наявності асфіксії при народженні діти основних груп були розподілені: 1а група (n = 63) – новонароджені з аритміями на тлі асфіксії, 1б група (n = 63) – новонароджені з аритміями без асфіксії, 2а група (n = 14) – діти без аритмій з асфіксією, 2б група (n = 47) – без аритмій та без асфіксії.

Поглиблене дослідження стану ССС включало визначення рівнів копептіну та ішемією-модифікованого альбуміну у співставленні з тропоніном I, електрофізіологічних, морфометричних та гемодинамічних параметрів.

Аналіз даних добового моніторингу ЕКГ з'ясував, що найбільш поширеними видами неонатальних аритмій були тахіаритмії (p<0,05) та суправентрикулярна екстрасистоля (p<0,05). У доношених дітей частіше зустрічалися суправентрикулярна (p<0,05), шлуночкова (p<0,05) та АВ-вузлова (p<0,05) екстрасистолії, у передчасно народжених – тахіаритмії (p<0,05). На тлі асфіксії при народженні вірогідно частіше дебютували брадікардії (p<0,05) та міграція водія ритму. Розвиток гетеротопних розладів у вигляді ектопічної активності передсердь та шлуночків (p<0,05) превалював у новонароджених без доведеного гіпоксичного ураження міокарда.

При співставленні рівнів копептіну та ІМА у новонароджених з аритміями, а також при розподілі за терміном гестації та від наявності

асфіксії при народженні, виявлено вірогідно вищі рівні ІМА у новонароджених з порушеннями серцевого ритму ($p < 0,001$), із найбільшим ураженням міокарда доношених дітей ($H=27,5$, $p < 0,001$) та немовлят з асфіксією при народженні ($H=25,3$, $p < 0,001$). Вірогідно вищі рівні копептіну визначено у дітей з аритміями на тлі перенесеної асфіксії ($H=27,3$, $p < 0,0001$). Для рівнів тропоніну I не встановлено значимих розбіжностей в жодній групі.

Шляхом множинного регресивного аналізу встановлено вірогідні зв'язки показників копептіну у новонароджених з аритміями на тлі асфіксії із оцінкою за Апгар на 1 хвилині, рН, тромбоцитами крові, Са, тривалістю Р, амплітудою T_{V1} , $\min RR$ ($R=0,770$; $R_2=0,594$; $p < 0,001$); ІМА із pCO_2 , ВЕ, КФК-МВ, амплітудою S_{V6} ($R=0,812$; $R_2=0,672$; $p < 0,001$); ІМА у доношених дітей з аритміями із тривалістю T_{III} , дВАП, QTс ($R=0,902$; $R_2=0,814$; $p=0,006$) та ІМА у передчасно народжених з аритміями із pCO_2 , амплітудою Р, ЛДГ, копептіном ($R=0,770$; $R_2=0,592$; $p < 0,001$). Діагностично-прогностичними показниками розвитку неонатальних аритмій є рівні копептіну $>0,1$ нг/мл ($AUC = 0,697$; 95% ДІ [0,593–0,787]) та ІМА $>2633,87$ нг/мл ($AUC = 0,732$; 95% ДІ [0,631–0,818]), на тлі перенесеної асфіксії прогностичним є рівень ІМА $> 2279,96$ нг/мл ($AUC = 0,793$; 95% ДІ [0,694–0,871]). Отримані результати демонструють роль цих біохімічних маркерів ураження міокарда у діагностиці неонатальних аритмій.

За даними добового моніторування ЕКГ діагностовано вірогідні відмінності у показниках електричної активності міокарда у новонароджених з аритміями із статистично вищими значеннями середньодобової ЧСС ($p < 0,05$), максимальної ЧСС ($p < 0,05$), нижчими показниками мінімального RR ($p < 0,01$), вищими значеннями максимального RR ($p < 0,01$) та вищими показниками QTс ($p < 0,01$) у дітей основної групи, зниження параметрів ВСР у передчасно народжених та з аритміями на тлі асфіксії при народженні. З ризиком розвитку загрозливих шлуночкових аритмій у доношених новонароджених, за рахунок впливу на показники QTс, пов'язані рівні АСТ,

КФК, Na, ДдПШ, d ПП, амплітуда T_{V1} та T_{V2} ($R=0,998$; $R_2=0,997$; $p<0,00912$). Стан симпатичної регуляції серцевого ритму (SDANN) у доношених дітей, більшою мірою, пов'язаний із змінами рівнів ЛДГ та ДАТ ($R=0,739$; $R_2=0,546$; $p<0,0006$), у передчасно народжених – від електролітного стану пуповинної крові та сатурацію кисню ($R=0,632$; $R_2=0,40$; $p<0,003$). На стан парасимпатичної ланки ВСР (rMSSD), яка є філогенетично більш незрілою, у передчасно народжених впливає розвиток плацентарної дисфункції ($r_{bs}= 0,3$; $p<0,05$) та аневризма МПП ($r_{bs}= 0,3$; $p<0,05$); серед числових змінних – Са пуповинної крові, СРБ, амплітуда T_{V5} та тривалість T_{V1} ($R=0,618$; $R_2=0,381$; $p<0,001$).

Порівняльний аналіз даних доплерехокардіографії дозволив з'ясувати, що новонароджені з аритміями на тлі асфіксії мали вищі показники тиску в стовбурі легеневої артерії (MW U Test: $p_{1a,16}<0,01$; $p_{1a,26}<0,05$) та зменшення ДдЛШ (MW U Test: $p_{1a,16}<0,01$), яке призводить до менш ефективної його роботи і вимагає залучення компенсаторних механізмів у вигляді позитивного хроно- та інотропного ефекту (MW U Test: $p_{1a,26}<0,01$).

Встановлено, що статистично значущими показниками прогнозу розвитку порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених є наявність асфіксії та параметри стану адаптації при народженні, рівні копептіну, тропоніну I, ГГП, натрію пуповинної крові, показники ЧСС, QTc, амплітуди зубця R, стан сегменту ST.

Ключові слова: неонатальні аритмії, копептін, ішемію-модифікований альбумін, постгіпоксичне ураження міокарда, прогнозування порушень серцевого ритму у новонароджених, рання діагностика порушень серцевого ритму у новонароджених.

ABSTRACT

Ivanova Ye. V. Prognosis of neonatal arrhythmias taking into account daily ECG monitoring data and levels of copeptin, ischemia-modified albumin. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for a scientific degree of doctor of philosophy in the field of knowledge 22 Healthcare in specialty 228 «Pediatrics» (specialization «Pediatrics») - Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2020.

Cardiovascular diseases occupy one of the leading places in the structure of neonatal morbidity and occur in more than 40% of children who have suffered intrauterine or perinatal hypoxia [12, 81, 219, 250]. Pathogenesis of these disorders include impairment of neurohumoral regulation of the heart and blood vessels, energy depletion of cardiomyocytes, focal myocardial dystrophy, which lead to destructive processes in the cells of the sinus node and other parts of the conduction system of the heart and changes in postnatal adaptation of the cardiovascular system [83, 139, 186, 228]. Diagnosis of arrhythmias requires in-depth study in infants, because some of them are transient and benign, however, others can be dangerous to the health of the newborn and lead to adverse consequences [10, 13, 94, 162, 179, 195] . Thus, the problem of arrhythmias and conduction in newborns is relevant and requires timely early diagnosis and further monitoring.

The aim of the study was to improve the prognosis of neonatal arrhythmias based on the study of myocardial electrical activity, heart rate variability parameters, central hemodynamic parameters, the study of copeptin and ischemia-modified albumin.

The study involved 187 newborns (118 boys and 69 girls) in the early neonatal period (the first 168 hours of life). Depending on the presence of cardiac arrhythmias and conduction disorders, the newborns were divided into 2 main groups: Group 1 - 126 newborns with cardiac arrhythmias and conduction

disorders, Group 2 - 61 newborns without arrhythmias. Depending on the gestational age, the children of the main groups were distributed as follows: Group 1a (n = 34) - full-term infants with arrhythmias, Group 1b (n = 92) - premature infants with arrhythmias, Group 2a (n = 24) - full-term infants without arrhythmias, Group 2b (n = 37) - premature infants without arrhythmias. Depending on the presence of asphyxia at birth, children of the main groups were distributed as follows: Group 1a (n = 63) - newborns with arrhythmias secondary to asphyxia, Group 1b (n = 63) - newborns with arrhythmias without asphyxia, Group 2a (n = 14) - children without arrhythmias with asphyxia, Group 2b (n = 47) - without arrhythmias and without asphyxia.

In-depth study included determination of copeptin and IMA levels in comparison with troponin I, electrophysiological, morphometric and hemodynamic parameters of cardiovascular system.

Assessment of daily ECG monitoring data revealed that the most common types of neonatal arrhythmias were tachyarrhythmias ($p < 0.05$) and supraventricular arrhythmias ($p < 0.05$). Supraventricular ($p < 0.05$), ventricular ($p < 0.05$) and AV-nodal ($p < 0.05$) extrasystoles were more common in full-term infants, and tachyarrhythmias ($p < 0.05$) in preterm infants. Bradycardia ($p < 0.05$) and rhythm driver migration are more likely to occur secondary to of asphyxia at birth. The development of heterotopic disorders in the form of ectopic activity of the atria and ventricles ($p < 0.05$) prevailed in neonates without proven hypoxic myocardial damage.

Comparison of the levels of copeptin and IMA in newborns with arrhythmias and the distribution by gestational age and the presence of asphyxia at birth, showed significantly higher levels of IMA in newborns with cardiac arrhythmias ($p < 0.001$), with the greatest myocardial damage in full-term infants, $H = 27.5$, $p < 0.001$) and infants with asphyxia at birth ($H = 25.3$, $p < 0.001$). Statistically significant higher levels of copeptin were found in children with arrhythmias secondary to asphyxia ($H = 27.3$, $p < 0.0001$). No significant differences were found for troponin I levels in any group.

Multiple regression analysis was used to determine probable correlations of copeptin in newborns with arrhythmias secondary to asphyxia with Apgar score at 1 minute, pH, platelets, calcium, P duration, T_{V1} amplitude, min RR ($R = 0.770$; $R_2 = 0.594$; $p < 0.001$); IMA with pCO_2 , BE, CPK-MB, S_{V6} amplitude ($R = 0.812$; $R_2 = 0.672$; $p < 0.001$); IMA in full-term infants with arrhythmias with T_{III} duration, dPDA, QTc ($R = 0.902$; $R_2 = 0.814$; $p = 0.006$) and IMA in premature infants with arrhythmias with pCO_2 , P amplitude, LDH, copeptin ($R = 0.770$; $R_2 = 0.592$; $p < 0.001$). Diagnostic and prognostic indicators of neonatal arrhythmias are levels of copeptin > 0.1 ng/ml (AUC = 0.697; 95% CI [0.593–0.787]) and IMA > 2633.87 ng/ml (AUC = 0.732; 95% CI [0.631–0.818]), the level of IMA secondary to asphyxia of > 2279.96 ng/ml (AUC = 0,793; 95% CI [0,694–0,871]) is prognostic. The obtained results demonstrate the role of these biochemical markers of myocardial damage in the diagnosis of neonatal arrhythmias.

Daily ECG monitoring showed statistically significant differences in the indicators of myocardial electrical activity in newborns with arrhythmias with statistically higher values of average daily heart rate ($p < 0.05$), maximum heart rate ($p < 0.05$), lower values of minimum RR ($p < 0, 01$), higher values of maximum RR ($p < 0.01$) and higher QTc ($p < 0.01$) in children of the main group, decreased HRV parameters in preterm infants and with arrhythmias secondary to asphyxia at birth. The risk of developing threatening ventricular arrhythmias in full-term infants, due to the impact on QTc, is associated with levels of AST, CPK, Na, EDDRV, d RA, T_{V1} and T_{V2} amplitude ($R = 0.998$; $R_2 = 0.997$; $p < 0.00912$). The state of sympathetic heart rate regulation (SDANN) in full-term infants depends to a greater extent on LDG and DBP levels ($R = 0.739$; $R_2 = 0.546$; $p < 0.0006$), in preterm infants - on the electrolyte state of umbilical cord blood and oxygen saturation ($R = 0.632$; $R_2 = 0.40$; $p < 0.003$). The condition of the parasympathetic HRV (rMSSD), which is phylogenetically immature in preterm infants, is influenced by the development of placental dysfunction ($r_{bs} = 0.3$; $p < 0.05$) and IAS aneurysm ($r_{bs} = 0.3$; $p < 0.05$); among the numerical variables - umbilical cord blood Ca, CRP, T_{V5} amplitude and T_{V1} duration ($R = 0.618$; $R_2 = 0.381$; $p < 0.001$).

Comparative analysis of Doppler echocardiography revealed that newborns with arrhythmias with asphyxia had higher rates of neonatal pulmonary hypertension (MW U Test: $p_{1a, 1b} < 0.01$; $p_{1a, 2b} < 0.05$) and a decrease in EDDLV (MW U Test: $p_{1a, 1b} < 0,01$), which leads to less efficient functioning and requires the involvement of compensatory mechanisms in the form of a positive chrono- and inotropic effect (MW U Test: $p_{1a, 2b} < 0,01$).

The study showed that statistically significant indicators of the prognosis of cardiac arrhythmias and conduction in newborns are the presence of asphyxia and parameters of adaptation at birth, levels of copeptin, troponin I, GGP, umbilical cord blood sodium, heart rate, QTc, amplitude of the R wave, ST segment status.

Key words: neonatal arrhythmias, copeptin, ischemia-modified albumin, posthypoxic myocardial damage, prediction of cardiac arrhythmias in newborns, early diagnosis of cardiac arrhythmias in newborns.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Подгалая Е. Совершенствование диагностики постгипоксических изменений миокарда у новорожденных в раннем неонатальном периоде / М. Гончарь, А. Бойченко, І. Кондратова, Т. Тесленко, Е. Подгалая, В. Комова // Охрана здоровья детей и подростков. Украинский межведомственный сборник. – 2016. – № 1. – С. 19-21. *(Здобувачем частково проведено аналіз даних анамнезу та інструментальних досліджень).*

2. Ivanova Ye. Heart rhythm disturbances in newborns in the early neonatal period / M. Gonchar, I. Kondratova, Ye. Ivanova, V. Komova // Inter Collegas. – 2018. – Vol. 5. – №3. – P. 148-152. *(Здобувачем здійснено відбір тематичних хворих, проведено аналіз даних анамнезу та інструментальних досліджень, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).*

3. Иванова Е. В. Диагностическая значимость сердечных биомаркеров у новорожденных с неонатальными аритмиями на фоне асфиксии при рождении / М. А. Гончарь, Е. В. Иванова // Кардиология в Беларуси. – 2019. – Т. 11. – № 4. – С.576-589. *(Здобувач здійснила відбір тематичних хворих, провела оцінку інструментальних параметрів та показників маркерів ураження міокарда, їх порівняння, підготовку статті до друку).*

4. Иванова Є. В. Особливості перинатального анамнезу та стан вегетативної регуляції серцевої діяльності у новонароджених після перенесеної гіпоксії / М. О. Гончарь, Є. В. Иванова, І. Ю. Кондратова, В. О. Комова // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2019. – Т. 4. – № 6 (22). – С. 134-141. *(Здобувачем виконано пошук та аналіз літературних джерел, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та статистична обробка отриманих даних).*

5. Иванова Є. В. Лабораторно-інструментальні співставлення варіабельності серцевого ритму у новонароджених після перенесеної гіпоксії / Є. В. Иванова // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2019. – Т. IX. – №

4(34). – С. 66-74. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз отриманих даних, формування висновків та оформлення статті до друку).*

6.Ivanova Ye. Prognosis of individual risk of heart rhythm disturbances and conductivity in newborns in the early neonatal period / M. Gonchar, Ye. Ivanova, I. Kondratova, V. Komova // Inter Collegas. – 2020. – Vol. 7. – №1. – P. 17-22. *(Здобувачем виконано пошук та аналіз літературних джерел, обстеження пацієнтів, аналіз та статистична обробка отриманих даних).*

7.Ivanova Ye. A possible role of troponin I, copeptin and ischemia-modified albumin in prognosis of the development of post-hypoxic myocardial damage in newborns / M. Gonchar, Ye. Ivanova, I. Kondratova // Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine. – 2020. – №9(1):e090134. – Режим доступа : doi: 10.7363/090134. *(Здобувачем виконано пошук та аналіз літературних джерел, аналіз даних біохімічного та інструментального обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, підготовка статті до друку).*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

8.Подгалая Е.В. Холтеровское мониторирование ЭКГ у новорожденных в раннем неонатальном периоде / Гончарь М.А., Кондратова И.Ю., Подгалая Е.В. // Материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения В.Ю. Ахундова. – Баку, 2016. – С. 97-98. *(Здобувачем виконано клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, оформлення тез до друку).*

9.Подгалая Е. В. Состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Е. В. Подгалая, М. А. Гончарь // Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», 20 січня 2016. Харків, 2016. – С. 264. *(Здобувач здійснила відбір тематичних хворих, провела клініко-інструментальні дослідження, підготовку тез до друку).*

10.Подгала Є. В. Стан серцево-судинної системи у новонароджених із діабетичною фетопатією / Є. В. Подгала, Т. О. Тесленко, А. В. Сенаторова // Матеріали III Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2016. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «ХИСТ». – 2016. – №18. – С.424. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовку матеріалів до друку).*

11.Подгалає Е. В. Информативность Холтеровского мониторинга ЭКГ у новорожденных в раннем неонатальном периоде / Е. В. Подгалає, М. А. Гончарь // Сборник тезисов докладов LXX Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2016», 20-22 апреля. Минск, 2016. – С. 104 – 105. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовку матеріалів до друку).*

12.Ivanova E. Neonatal arrhythmias and indexes of heart rate variability in newborns / M. Gonchar, A. Boichenko [at al.] // Proceedings of the 7th World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. Barcelona, Spain, 16–21.07.2017. – P. 356. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовку матеріалів до друку).*

13.Ivanova E. Extragenital pathology of pregnant women and neonatal arrhythmia / M. Gonchar, E. Ivanova, V. Komova // Сборник тезисов докладов LXXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017». 17-19 апреля. Минск, 2017. – С. 1176. *(Здобувач здійснила аналіз даних анамнезу та узагальнення отриманих результатів, підготовку матеріалів до друку).*

14.Іванова Є. В. Частота виявлення та варіанти порушень серцевого ритму у новонароджених в залежності від типу центральної гемодинаміки / М. О. Гончарь, Є. В. Іванова, В. О. Комова // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Медицина XXI століття», Харків, 23 листопада 2017 р. / Харківська медична академія

післядипломної освіти. – Харків, 2017. – С. 30-32. *(Здобувачем виконано пошук та аналіз літературних джерел, статистична обробка отриманих даних, підготовка тез до друку).*

15.Іванова Є. В. Особливості функціонування серцево-судинної системи у новонароджених з малою вагою при народженні / М. О. Гончарь, Є. В. Іванова, А. Д. Бойченко, І. Ю. Кондратова, В.О. Комова // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні погляди на діагностику, лікування, реабілітацію. Мультидисциплінарний підхід в практиці лікаря-інтерніста, інновації, здобутки, перспективи з позицій доказової медицини та європейського досвіду». 14-15 вересня. Запоріжжя, 2017. – С. 13-14. *(Здобувачем виконано пошук та аналіз літературних джерел, статистична обробка отриманих даних, підготовка тез до друку).*

16.Іванова Є. В. Неонатальні аритмії та показники варіабельності серцевого ритму у доношених та недоношених новонароджених / М. О Гончарь, Є. В. Іванова, О. О. Пашков // Матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття». 22-24 січня. Харків, 2018 р. / Харківський національний медичний університет – С. 196-197. *(Здобувачем виконано відбір тематичних пацієнтів, проаналізовано та узагальнено отримані дані, підготовлено тези до друку).*

17.Іванова Є. В. Серцево-судинні розлади у передчасно народжених дітей / М. О. Гончарь, Є. В. Іванова, А. Д. Бойченко, Н. К. Мацієвська, І. Ю. Кондратова // Матеріали міжнародної мультидисциплінарної конференції «Наука і техніка сьогодення: пріоритетні напрямки розвитку України та Польщі». Університет міжнародного та регіонального співробітництва імені Зигмунта Глогера, 19–20 жовтня 2018, Воломін, Польща. – С.65-68. *(Здобувачем виконано пошук та аналіз літературних джерел, статистична обробка отриманих даних, підготовка публікації до друку).*

18.Іванова Є. В. Маркери ушкодження міокарда у новонароджених після перенесеної асфіксії / М. О. Гончарь, Є. В. Іванова // Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього

тисячоліття», Харків, 29-31 січня 2019 року / Харківський національний медичний університет. – Харків, 2019. – С. 317. *(Здобувачем виконано аналіз даних біохімічного обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, підготовка тез до друку).*

19.Іванова Є. В. Неонатальні порушення серцевого ритму / М. О. Гончарь, Є. В. Іванова І. Ю. Кондратова, В. О. Комова // Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією», Харків, 19-20 березня 2019 р. / ХНМУ, 2019. – С.58-59.

(Здобувачем виконано аналіз даних інструментального обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, підготовка публікації до друку).

20.Іванова Є. В. Ускладнення акушерсько-гінекологічного анамнезу як фактор розвитку неонатальних аритмій / М. О. Гончарь, Є. В. Іванова // Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених «БІМКО 2019», 2-5 квітня 2019 року, Чернівці / ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет». – Чернівці, 2019. – С. 252. *(Здобувачем виконано відбір тематичних пацієнтів, проаналізовано та узагальнено отримані дані, підготовлено тези до друку).*

21.Іванова Е. В. Маркеры повреждения миокарда у новорожденных с нарушениями сердечного ритма и проводимости / М. А. Гончарь, Е. В. Иванова // Сборник тезисов докладов LXXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2019». – Минск, 17-19 апреля 2019. – С. 1188. *(Здобувачем виконано відбір тематичних пацієнтів, проаналізовано та узагальнено отримані дані, підготовлено тези до друку).*

22.Ivanova Ye. Condition of Vegetative Regulation of Cardiac Activity in Newborns with Heart Rhythm Disorders / M. Gonchar, Ye. Ivanova, T. Teslenko, M. Strelkova // European Journal of Pediatrics. – 2019. – November 2019, Vol. 178, Issue 11: European Academy of Paediatrics (EAP) 2019 Congress and Master

Course, Porto, September 19–22, 2019. – pp. 1613–1800; 274; <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03466-w>. *(Здобувачем виконано клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, оформлення тез до друку).*

23.Ivanova Ye. Prediction of the development of neonatal arrhythmias / M. Gonchar, Ye. Ivanova, I. Kondratova, V. Komova // Medical sciences: history, modernity, future, EU experience: International scientific and practical conference, Wloclawek, September 27-28, 2019 : abstract book / Kujawska Szkoła Wyższa in Wloclawek. – Wloclawek, 2019. – P.37-40. *(Здобувачем виконано пошук та аналіз літературних джерел, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та статистична обробка отриманих даних).*

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

24.Патент України на корисну модель № 138539, МПК (2019.01) А 61В 8/00, G 01 N 33/48 (2006.01). Спосіб прогнозування ризику розвитку постгіпоксичного ураження міокарда у новонароджених після перенесеної асфіксії / Іванова Є. В., Гончарь М. О., Кондратова І. Ю. (UA); заявка № u 2019 06648 заяв. 13.06.2019; опубл. 25.11.2019, Бюл. № 22. 3 с. *(Здобувачем запропоновано ідею, проведено аналіз інформаційно-літературних джерел, обстеження пацієнтів, підготовку опису корисної моделі для експертизи)*

25. Патент України на корисну модель № 143472, UA, МПК G 01 N 33/50, А 61В 5/0402 (2006.01). Спосіб прогнозування ризику розвитку порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених в ранній неонатльний період/ Іванова Є. В., Гончарь М. О., Бойченко А. Д., Кондратова І. Ю. (UA); заявка № u 2020 01828 заяв. 16.03.2020; опубл. 27.07.2020, Бюл. № 14. *(Здобувачем запропоновано ідею, проведено аналіз інформаційно-літературних джерел, обстеження пацієнтів, підготовку опису корисної моделі для експертизи)*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	18
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	33
1.1 Об'єкт дослідження	33
1.2 Методи дослідження	35
1.2.1 Клінічні методи дослідження	35
1.2.2. Інструментальні методи дослідження	35
1.2.3. Біохімічні методи дослідження	39
1.2.4. Методи статистичного аналізу	42
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОНАРОДЖЕНИХ	45
2.1 Загальна характеристика новонароджених	45
2.2 Особливості перинатального анамнезу та клініко-лабораторна характеристика стану новонароджених з аритміями в залежності від терміну гестації	49
2.3 Особливості перинатального анамнезу та клініко-лабораторна характеристика новонароджених з аритміями після перенесеної асфіксії при народженні	55
РОЗДІЛ 3. РОЛЬ КАРДІАЛЬНИХ МАРКЕРІВ У ХАРАКТЕРИСТИЦІ СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З ПОРУШЕННЯМИ РИТМУ ТА ПРОВІДНОСТІ	62
3.1 Характеристика рівнів тропоніну I у новонароджених з аритміями	62
3.2 Характеристика рівнів копептіну у новонароджених з аритміями	64
3.3 Характеристика рівнів ішемією-модифікованого альбуміну у новонароджених з аритміями	69
РОЗДІЛ 4. ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З ПОРУШЕННЯМИ РИТМУ ТА ПРОВІДНОСТІ	80

	17
4.1 Стан електричної активності міокарда у новонароджених з аритміями за даними стандартної ЕКГ	82
4.1.1 Стан електричної активності міокарда у новонароджених різної гестаційної зрілості за даними ЕКГ	84
4.1.2 Стан електричної активності міокарда у новонароджених на тлі асфіксії при народженні за даними ЕКГ	85
4.2 Структура порушень серцевого ритму та аналіз вегетативної регуляції серцевої діяльності за даними добового моніторингу ЕКГ	87
4.2.1 Стан електричної активності міокарда у новонароджених різної гестаційної зрілості за даними Холтерівського моніторингу ЕКГ	94
4.2.2 Стан електричної активності міокарда у новонароджених на тлі асфіксії при народженні за даними Холтерівського моніторингу ЕКГ	111
РОЗДІЛ 5. ГЕМОДИНАМІЧНІ АСПЕКТИ СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З ПОРУШЕННЯМИ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА ПРОВІДНОСТІ	124
5.1 Аналіз показників гемодинаміки у новонароджених різної гестаційної зрілості	124
5.2 Аналіз показників гемодинаміки у новонароджених на тлі асфіксії при народженні	130
РОЗДІЛ 6. МАТЕМАТИЧНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА ПРОВІДНОСТІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ	137
ВИСНОВКИ	157
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	159
СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	160

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AB	– аргінін-вазопресин
AB-блокада	– атріо-вентрикулярна блокада
АГП	– акушерсько-гінекологічна патологія
Ао	– аорта
АТФ	– аденозинтрифосфорна кислота
АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
ВВС	– вроджена вада серця
ВСР	– варіабельність серцевого ритму
ВШ	– відношення шансів
ГГТ	– γ -глутамілтрансфераза
д Ао	– діаметр аорти
д ВАП	– діаметр відкритої артеріальної протоки
д ВОВ	– діаметр відкритого овального вікна
ДдЛШ	– кінцево-діастолічний діаметр лівого шлуночка
ДдПШ	– кінцево-діастолічний діаметр правого шлуночка
ДсЛШ	– кінцево-систолічний діаметр лівого шлуночка
дЛП	– діаметр лівого передсердя
дПП	– діаметр правого передсердя
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ЗПСО	– загальний периферичний судинний опір
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КЛС	– кислотно-лужний стан
КСІ	– кінцево-систолічний індекс
КСО	– кінцево-систолічний об'єм
КФК	– креатинфосфокіназа
КФК-МВ	– креатинфосфокіназа міокардіальна

КТІ	– кардіоторокальний індекс
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа
ЛА	– легенева артерія
НСГ	– нейросонографія
ПЕС	– передсердна екстрасистолія
ПРПО	– передчасний розрив плодових оболонок
ПФК	– персистуючий фетальний кровообіг
РДС	– респіраторний дистрес-синдром
СЗВУР	– синдром затримки внутрішньоутробного розвитку
СІ	– серцевий індекс
СН	– серцева недостатність
срАТ	– середній артеріальний тиск
СРБ	– С-реактивний білок
УІ	– ударний індекс
УО	– ударний об'єм
ФВ	– фракція викиду
ХМ-ЕКГ	– холтеровське моніторування ЕКГ
ХОК	– хвилинний об'єм кровообігу
ЦІ	– циркадний індекс
ШЕС	– шлуночкова екстрасистолія
ВЕ	– дефіцит буферних основ
Са	– кальцій пуповинної крові
Lq	– нижній кuartиль
Max RR	– максимальний RR інтервал
Min RR	– мінімальний RR інтервал
Me	– медіана
Na	– натрій пуповинної крові
pCO ₂	– парціальний тиск вуглецю
pH	– кислотність пуповинної крові

P_{mean} ЛА	– середній тиск в легеневій артерії
pNN50	– показник співвідношенням активності парасимпатичної і симпатичної ланок регуляції серцевого ритму
QTc	– корегований до ЧСС інтервал QT
RR	– довжина серцевого циклу
RMSSD	– показник оцінки активності парасимпатичної ланки регуляції серцевого ритму
SDNN	– показник оцінки загальної варіабельності серцевого ритму
SDANN	– показник оцінки активності симпатичної ланки регуляції серцевого ритму
SpO ₂	– сатурація (насичення гемоглобіну киснем)
Uq	– верхній квартиль
Δp кл. ЛА	– градієнт тиску на клапані легеневої артерії

ВСТУП

Актуальність теми. Період новонародженості є визначальним періодом постнатального існування з точки зору виживання та якості подальшого життя. У зв'язку з інтенсивними перебудовами в організмі, особливо високі вимоги висуваються до ССС, яка забезпечує постнатальну адаптацію новонародженого до умов позаутробного життя та функціонування всіх інших систем організму [68, 122]. Своєчасна діагностика змін міокарда дає можливість якомога раніше розпочати терапію та визначити ефективність її проведення.

Дані численних досліджень з'ясували, що під впливом акушерської та соматичної патологій матері, ускладнень, які виникають під час вагітності та пологів, ССС плоду та новонародженої дитини зазнає уражень, що створює фундамент для формування патології кардіоваскулярної системи та впливає на функціональний стан міокарда [219, 250].

Порушення серцевого ритму та провідності у новонароджених, за світовими даними, розвиваються у 1 – 5% новонароджених [10, 13, 94]. Неонатальні аритмії можуть виникати як у новонароджених без структурних серцевих розладів, так і у немовлят із вродженими вадами серцево-судинної системи [10, 13, 94]. Так само як і у дітей інших вікових груп, розлади електричної активності серця можуть носити спадковий, уроджений та набутий характер [10]. Аритмії у новонароджених, на відміну від більш дорослих дітей, мають велику частоту і залежність від екстракардіальних чинників [243]. Поява порушень серцевого ритму може свідчити про напруження фізіологічної адаптації, неблагополуччя вітальних функцій, а також набувати самостійного значення [41, 79, 243]. Дана ситуація обумовлена анатомо-фізіологічними особливостями провідної системи серця у плодів і новонароджених дітей, яка набуває подальшого розвитку у постнатальному періоді.

Провідна системи серця у новонароджених має більшу кількість Р-клітин в синусовому вузлі та відносно малу кількість проміжних клітин і колагену, що призводить до обмеження міжклітинного контакту [243, 249]. Після народження дитини продовжується поступова міграція атріовентрикулярного вузла з повільною резорбцією окремих його елементів, формування ніжок пучка Гіса та внутрішньошлуночкових провідних шляхів [243, 249].

У порівнянні з дітьми старших вікових груп, новонароджені діти мають низку кардіальних факторів розвитку аритмій. До них відноситься наявність вогнищ «резорбтивної дегенерації» ембріональної провідної системи, що є елементом електричної нестабільності міокарду, аберрантні провідні шляхи, подовження інтервалу QT, вегетативний дисбаланс з гіперсимпатикотонією на тлі функціональної незрілості вагуса [243]. Ці фактори обумовлені активним диференціюванням структур серця, дісхронією у дозріванні зірчастих гангліїв симпатичної системи, дисбалансом ланок вегетативної іннервації. У порівнянні з дорослими, серце плода та новонародженого має вищу частоту серцевих скорочень, структурно та функціонально незрілий міокард, шлуночки якого виконують близьке до максимуму функціональне навантаження [58, 79, 243, 249]. Через обмежений енергетичний запас у неонатальному міокарді будь-яка суттєва зміна частоти серцевих скорочень для підтримки насосної функції призводить до порушень функції міокарду [79].

До інтракардіальних причин виникнення неонатальних аритмій відносять органічні ураження серця та судин із порушенням центральної гемодинаміки та цілісності електричних провідних шляхів [57, 91, 210], дилатаційну кардіоміопатію, пухлини серця [49, 104], вроджені аномалії провідних шляхів та іонних каналів [67, 162, 195], вплив хронічного гемодинамічного стресу [26, 179, 195, 243, 245], запальні ураження серця з формуванням аритмогенних вогнищ [38], вплив материнських антикардіальних антитіл [25, 200] та ін.

Серед екстракардіальних причин аритмій виділяють наявність патології щитоподібної залози у матері, розвиток внутрішньочерепної гіпертензії у новонародженого, вади розвитку центральної нервової системи, наявність електролітного дисбалансу [69, 239, 245], порушення кислотно-лужної рівноваги [58, 239, 245].

Відомо, що неонатальний міокард може переживати періоди неадекватної подачі кисню та дисбалансу між наданням кисню та його попитом, яке пов'язано з гіпоксемією [41]. Пристосувальний механізм захисту серцевого м'язу плоду та новонародженого від гіпоксії та дефіциту субстратів реалізується шляхом швидкого переходу на анаеробний гліколіз, окиснення жирних кислот та підвищення рівня ЛДГ. При тривалій гіпоксії відбувається гальмування анаеробного гліколізу з накопиченням кінцевих продуктів обміну, прогресуванням внутрішньоклітинного ацидозу та поглиблення енергодефіциту у кардіоміоцитах [83, 95, 100, 139, 166].

Постгіпоксичні ураження міокарда є однією з основних причин неонатальної смертності та призводять до СС розладів в подальшому [81, 161]. Ураження міокарда виникають у 28 – 73% новонароджених після перенесеної асфіксії при народженні [12, 81]. Ацидоз, гіперкатехоламінемія, гіпоглікемія, погіршення реологічних властивостей крові є визначальними в патогенезі гіпоксичного ураження міоцитів провідної системи серця. Внаслідок цих процесів у клітинах синусового вузла та інших відділах провідної системи серця розвиваються явища апоптозу і дистрофії, критичні зміни електричної активності кардіоміоцитів, що, в свою чергу, є причиною розвитку різних видів аритмій [83, 139, 186, 228].

Порушення серцевого ритму у новонароджених можуть спричинити порушення насосної функції міокарда зі зниженням серцевого викиду, утворення внутрішньосерцевих тромбів, розвиток серцевої недостатності, апное та синкопальних станів, судом, кардіоміопатії, зупинки серця та раптової малюкової смерті. Ці ускладнення можуть трапитися будь-коли під

час перебігу аритмії та виникнути як у ранньому неонатальному періоді, так і мати більш відстрочене формування [44, 58, 79, 243].

Клінічні прояви аритмій в неонатальний період мінливі та, на відміну від дітей більш старших вікових груп, мають деякі особливості клінічної маніфестації. У новонароджених наявність розладів серцевого ритму може виявлятися порушенням стану дитини під час годування, поганим приростом ваги, млявістю, дратівливістю, блідістю шкіри та слизових, діафорезом [13, 58, 79].

Неонатальні аритмії можуть бути як доброякісними, так і тими, що здатні призводити до загрозливих для життя станів. До доброякісних аритмій у неонатальний період відносять синусову аритмію, передчасне скорочення передсердь, передчасне скорочення шлуночків та вузловий ритм. Суправентрикулярна тахікардія, шлуночкова тахікардія, атріо-вентрикулярна тахікардія та подовження інтервалу QT класифікуються як недоброякісні неонатальні порушення серцевого ритму [10, 13, 94].

Провідними дослідниками було встановлено, що чим частіше серцебиття та менший термін гестації, тим більша імовірність формування несприятливих перинатальних подій у вигляді розвитку водянки плода, передчасних пологів та перинатальної смерті дитини [79].

Передчасні передсердні, шлуночкові та вузлові ектопічні комплекси є поширеними розладами серцевого ритму у новонароджених та можуть виникати у вигляді ізольованих та парних комплексів, а також з явищами алоритмії. Ізольовані передсерді екстрасистоли (ПЕС) у новонароджених асоціюються з порушеннями електролітів, гіпоглікемією, гіпоксією та гіпертиреозом [13].

Шлуночкові аритмії мають більш несприятливий прогноз у порівнянні з передсердними екстрасистолами, оскільки вони призводять до порушення скоротливої функції міокарду шлуночків, який виконує основну насосну функцію серця та забезпечує ефективну гемодинаміку [13, 58, 79, 110, 162, 200].

Епізоди апное, вторинної асфіксії або раптові судомні стани у новонароджених можуть бути результатом затяжних нападів синусової брадікардії (СБ), яка, іноді, закінчується зупинкою синусового вузла та дебютом замісних шлуночкових ритмів [228, 243, 249].

Таким чином, неонатальні порушення серцевого ритму та провідності впливають на якість життя дитини та можуть призводити до захворюваності та смертності немовлят. На розвиток неонатальних аритмій чинить вплив низка факторів перинатального анамнезу. Проте, домінуючий вплив належить перинатальній гіпоксії та асфіксії при народженні, які призводять до ураження міокарду та провідної системи серця, порушення його електричної активності з дебютом неонатальних аритмій [83, 139].

Серед вивчених на даний час біохімічних маркерів, які асоційовані з різними патофізіологічними процесами в міокарді [6, 144, 202, 224], найбільш часто використовують визначення рівнів серцевих тропонінів та КФК-МВ [35, 82, 93]. Проте, підвищення рівнів цих маркерів відбувається лише через кілька годин від початку дії гіпоксичного фактора на серцевий м'яз, що потребує пошуку додаткових, більш ранніх, діагностично значущих маркерів гіпоксичного ураження міокарду [28, 149].

Копептін - це С-термінальний фрагмент попередника аргінін-вазопресину, синтез якого пов'язаний із реакцією на стрес через неосмотичні подразники (базорецептори) в судинах [20]. Сучасні дослідження свідчать, що за допомогою копептіну у поєднанні з негативним результатом на тропонін можна виключити гостре ушкодження міокарда в ранньому періоді, тому що копептін виробляється негайно під час розвитку гострого ушкодження міокарда, а тропонін починає вироблятися лише через 6 годин [149]. Існують дані щодо впливу копептіну на прогноз перебігу серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду у дорослих [107, 130, 146]. Даних щодо використання копептіну для діагностики гострого ушкодження міокарду у новонароджених немає.

В останні роки до числа маркерів ішемії, які найбільш активно досліджуються відноситься ішемічно-модифікований альбумін (ІМА), який утворюється при контакті нормального альбуміну з ішемізованою тканиною та піддається модифікації в осередку ішемії [56, 233, 234]. Вимірювання концентрації ІМА дозволяє виявити ішемію міокарда в ранні терміни – ще за відсутності змін ЕКГ і до підвищення рівня маркерів некрозу міокарда, оскільки рівень ІМА підвищується вже через 6-10 хвилин від моменту розвитку ішемії [39]. До цього маркера прикута увага дослідників-неонатологів, адже доведено, що рівень ІМА вищий у новонароджених, які перенесли перинатальну гіпоксію [58, 150], проте, причино-значущі взаємозв'язки з ураженням міокардіальної тканини у новонароджених ще не встановлено.

Серед інструментальних методів дослідження ССС електрокардіографія (ЕКГ) є об'єктивним методом оцінки серцевої діяльності [118, 181], проте не завжди може надати повну інформацію щодо стану серцевого ритму та провідності у новонародженого, у зв'язку з мінливістю адаптаційних процесів та непостійністю патологічних змін у серцевому ритмі новонародженої дитини. Добове моніторування ЕКГ (Холтерівське моніторування ЕКГ, ХМ-ЕКГ) дозволяє проводити реєстрацію електрокардіограми в умовах вільної активності новонародженого з подальшим аналізом отриманих результатів за допомогою математико-статистичної програми та дозволяє виявити транзиторні зміни, які не завжди реєструються на стандартній ЕКГ спокою, розширює можливість встановлення топіки аритмій, розрахунку їх числа і характеристик, моно- / поліморфності [1, 17, 36, 103].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи (НДР) кафедри педіатрії № 1 та неонатології, виконаної у межах комплексної НДР кафедр педіатричного профілю Харківського національного медичного

університету «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (державний реєстраційний номер 0114U003393).

Здобувачем здійснено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою, проведено інформаційно-патентний пошук, проведено обстеження й формування груп дітей з неонатальними аритміями, виконано систематизацію та аналіз отриманих результатів.

Мета дослідження. Удосконалити прогнозування розвитку неонатальних аритмій на підставі дослідження електричної активності міокарда, параметрів варіабельності серцевого ритму, показників центральної гемодинаміки, вивчення показників копептіну та ішемією-модифікованого альбуміну.

Для досягнення визначеної мети було сформульовано такі **завдання дослідження:**

1. Дослідити структуру порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених в залежності від гестаційної зрілості та перенесеної асфіксії при народженні.

2. Вивчити рівні копептіну, ішемією-модифікованого альбуміну, тропоніну I в пуповинній крові у новонароджених з аритміями й з'ясувати їх інформативність у дітей різного терміну гестації та за наявності або відсутності асфіксії при народженні.

3. Уточнити механізми розвитку неонатальних аритмій шляхом вивчення взаємозв'язків копептіну та ішемією-модифікованого альбуміну з анамнестичними, клініко-лабораторними, інструментальними показниками.

4. Визначити електрофізіологічні та ультразвукові особливості стану ССС у новонароджених з аритміями, при розподілі за терміном гестації та від наявності асфіксії, а також вивчити їх взаємозв'язки із анамнестичними, клініко-лабораторними, інструментальними показниками.

5. На основі комплексного аналізу та математичного моделювання встановити діагностично-прогностичні предиктори для ранньої діагностики та прогнозу розвитку неонатальних аритмій.

Об’єкт дослідження: порушення серцевого ритму та провідності у новонароджених.

Предмет дослідження: показники копептіну, ішемією-модифікованого альбуміну, тропоніну I, показники електричної активності міокарду, варіабельності серцевого ритму, параметри ехокардіографії, центральної гемодинаміки.

Методи дослідження: загально-клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, аналітико-статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів.

Доповнено наукові дані щодо структури аритмій у новонароджених в залежності від терміну гестації та впливу асфіксії при народженні.

Уперше запропоновано дослідження показників копептіну та ІМА у новонароджених після перенесеної асфіксії та при значеннях копептіну вище ніж 0,1 нг/мл, ІМА вище ніж 2279,96 нг/мл прогнозують високий ризик розвитку постгіпоксичного ураження міокарда у вигляді неонатальних аритмій.

Уперше запропоновано науково обґрунтовану модель математичного прогнозування ризику розвитку аритмій у новонароджених в ранній неонатальний період з урахуванням показників електричної активності серця та визначення рівнів копептіну. Наукова новизна отриманих результатів підтверджена 2 державними патентами України на корисну модель «Спосіб прогнозування ризику розвитку постгіпоксичного ураження міокарда у новонароджених після перенесеної асфіксії» № 138539, UA, МПК (2019.01) А 61В 8/00, G 01 N 33/48 (2006.01) від 25.11.2019, Бюл. №22. та «Спосіб прогнозування ризику розвитку постгіпоксичного ураження міокарда у новонароджених після перенесеної асфіксії» № 143472, UA, МПК G 01 N 33/50, А 61В 5/0402 (2006.01) від 27.07.2020, Бюл. №14.

Доповнено наукові дані щодо визначення факторів ризику формування неонатальних аритмій, якими є екстрагенітальна патологія (RR=1,3; 95 % ДІ [1,026–1,564]) матерів, ускладнення перебігу вагітності

(RR=1,6; 95 % ДІ [1,100–2,274]) та перенесена асфіксія при народженні (RR=1,4; 95 % ДІ [1,178–1,732]).

Доведено, що у новонароджених з порушеннями серцевого ритму, особливо у доношених дітей та у немовлят з асфіксією при народженні підвищення ІМА та копептіну відображає розвиток ураженням міокарда та порушення його електричної активності.

Набули подальшого розвитку питання механізмів розвитку неонатальних аритмій. З'ясовано залежність рівнів біохімічних маркерів ураження міокарда із станом адаптації при народженні, ступенем порушення кислотно-лужного та електролітного стану пуповинної крові, морфометричними показниками структур серця та станом електричної систоли шлуночків, що демонструє роль копептіну та ІМА у діагностиці неонатальних аритмій.

Доповнено наукові дані щодо існування відмінностей структурно-функціональних змін серцевих камер та показників центральної гемодинаміки у пацієнтів різної гестаційної зрілості та у новонароджених з аритміями на тлі перенесеної асфіксії при народженні. Встановлено зниження показників варіабельності серцевого ритму у новонароджених з аритміями, при розподілі за терміном гестації та від наявності асфіксії при народженні. Визначено, що на стан симпатичної регуляції серцевого ритму (SDANN) у доношених дітей має доведений вплив стан енергетичного забезпечення кардіоміоцитів та показники діастолічного артеріального тиску, у передчасно народжених – електролітний стан пуповинної крові та сатурація кисню. На стан парасимпатичної ланки ВСР у передчасно народжених, яка є філогенетично більш незрілою структурою вегетативної регуляції серцевого ритму, впливає розвиток плацентарної дисфункції, аневризми МПП, електролітний стан пуповинної крові, рівні прозапальних протеїнів та стан кінцевої фази реполяризації міокарда шлуночків.

Практичне значення отриманих результатів. З метою раннього виявлення постгіпоксичного ураження міокарда та оптимізації системи

моніторингу дітей з аритміями у новонароджених від вагітності з патологічним перебігом, з порушеннями адаптації при народженні, асфіксією, у передчасно народжених дітей рекомендується проводити визначення показників ураження міокарда (копептін та ІМА) з подальшим контролем стану електричної активності міокарда та вегетативної регуляції серцевого ритму шляхом скринінгового проведення добового моніторування ЕКГ.

Обґрунтовано та запропоновано методи ранньої діагностики розвитку неонатальних порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених груп перинатального ризику. Для діагностики та прогнозування ризику розвитку неонатальних аритмій рекомендується використовувати показники рівнів копептіну $> 0,1$ нг/мл та ІМА $> 2633,87$ нг/мл; на тлі перенесеної асфіксії прогностичним вважати рівень ІМА $> 2279,96$ нг/мл.

Для визначення індивідуального ризику розвитку неонатальних аритмій у практиці закладів охорони здоров'я рекомендується використовувати розроблений алгоритм з урахування таких чинників, як наявність асфіксії та параметри стану адаптації при народженні, рівні копептіну, тропоніну I, ГГП, натрію пуповинної крові, показники ЧСС, QTc, амплітуди зубця R, стан сегменту ST, який за рівнянням біноміальної регресії суттєво поліпшує результативність прогнозу у новонароджених груп перинатального ризику. Результати дисертаційної роботи впроваджено в 9 регіонах України: Харківському регіональному перинатальному центрі, КЗ «Київська міська дитяча клінічна лікарня №1» (м. Київ), КЗ «Обласний перинатальний центр» (м. Запоріжжя), КУ «Сумська міська дитяча клінічна лікарня» (м. Суми), КНП «Міський клінічний пологовий будинок № 2 Чернівецької міської ради» (м. Чернівці), КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини» імені проф. М. Ф. Руднева (м. Дніпро), КУ «Запорізька міська багатoproфільна дитяча лікарня № 5» (м. Запоріжжя), дитячій міській клінічній лікарні (м. Полтава), у Стрийській міській дитячій лікарні Львівської обл., КП «Дитяча міська

клінічна лікарня Полтавської міської ради» (м. Полтава), у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно розробила карти дослідження, сформуvalа групи обстежених, виконала клінічне обстеження, проаналізувала отримані результати лабораторних, біохімічних, інструментальних досліджень. Особисто виконано статистичне опрацювання даних, проаналізовано матеріал, здійснено аналіз та узагальнення результатів досліджень, сформульовано висновки, практичні рекомендації та підготовлено матеріали до публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на LXX, LXXI, LXXIII міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Мінськ, Білорусь, 20-22.04.2016, 17-19.04.2017, 2019), III міжнародному фармацевтичному конгресі «Пріоритети та перспективи молодіжної науки» ВІМСО (Чернівці, 6-8.04.2016, 2019), науковому симпозіумі з міжнародною участю «Стандарти медичної допомоги новонародженим – реалії практики та перспективи впровадження» (Київ, 24-25.05.2016), науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей із соматичною патологією» (Харків, 18.03.2016, 14–15.03.2017, 22-23.03.2018, 19-20.03.2019), XVII, XVIII, XIX, XX Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниковські читання), на міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 23-24.01.2018, 30-31.01.2019, 20-22.01.2020), V регіональній науково-практичній конференції «Маленькими кроками до великого майбутнього» (Полтава, 15.11.2016), всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні погляди на діагностику, лікування, реабілітацію. Мультидисциплінарний підхід в практиці лікаря інтерніста, інновації, здобутки, перспективи з позиції доказової медицини та європейського досвіду» (Запоріжжя, 14-15.09.2017), науково-практичній

конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 11–12.05.2017), 7th World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (Barcelona, Spain, 16–21.07.2017), міжнародній мультидисциплінарній конференції «Science And Technology Of Present Time: Priority Development Directions Of Ukraine And Poland» (Воломін, Польща, 19-20.10.2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні педіатричні питання громадського здоров'я» (Полтава, 31.10-1.11.2019), міжнародній науково-практичній конференції «Medical sciences: History, The Present time, The Future, EU Experience» (Влоцлавек, Польща, 27-28.09.2019), 7th Annual International Congress of Pediatrics – Pedia Egypt Congress 2019 (Каїр, Єгипет, 10-13.04.2019), Конгрес Європейської Академії педіатрії, EAPS 2019 (Порто, Португалія, 19-22.09.2019).

Публікації. Основні результати дисертаційної роботи викладено у 25 публікаціях. Опубліковано 7 статей: 5 статей – у наукових фахових виданнях України (з них 1 – моноосібно) та 2 статті – у закордонних наукових фахових виданнях (2 – у закордонних наукометричних у виданнях, індексованих у базі даних Scopus, з них 1 – у періодичному науковому виданні іншої держави, яка входить до Європейського союзу, з напрямку, за яким підготовлено дисертацію); 16 тез доповідей у матеріалах міжнародних та вітчизняних конгресів, науково-практичних конференцій і симпозіумів, отримано 2 деклараційні патенти України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація у вигляді рукопису викладена українською мовою на 188 сторінках друкованого тексту, містить вступ, 6 розділів власних досліджень, висновки, практичні рекомендації. Робота містить 32 таблиці, 7 рисунків, 3 клінічних спостереження. Список використаних джерел наукової літератури містить 250 найменувань: 32 – кирилицею, 218 – латиницею, що складає 28 сторінок.

РОЗДІЛ 1

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відповідно до мети та задач дослідження проведено комплексне обстеження 187 новонароджених, які перебували в Харківському регіональному перинатальному центрі у складі КНП ХОР «ОКЛ», який є базовим лікувальним закладом кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету, та в центральній науково-дослідній лабораторії ХНМУ.

Перед проведенням усіх процедур дослідження, всім батькам пацієнтів була надана інформація щодо мети дослідження, процедур, переваги та ризику, пов'язані з дослідженням і можливі незручності. Усім батькам пацієнтів було повідомлено, що вони можуть взяти участь у цьому дослідженні, якщо вони самі цього забажають, а також відмовитися від участі, або припинити участь у дослідженні в будь-який час, без будь-яких штрафних санкцій або втрати переваг. Після чого вони підписали інформовану згоду на участь у проекті.

1.1. Об'єкт дослідження

Комісією з біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 2 від 10 червня 2020 р.) встановлено, що проведені дослідження відповідали етичним принципам медичних досліджень, які проводяться на людях. Роботу було виконано відповідно до вимог Європейської конвенції з захисту хребетних тварин (Страсбург, 08.03.1986 р.), директиви Ради Європейського економічного товариства з захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986), закону України «Про лікарські засоби», 1996, ст. 7,8,12, настанов ICH GCP (2008 р.), GLP (2002 р.), відповідно до вимог та норм, типових положень з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Згідно вимог відповідних нормативних документів і законів України дослідження виконано з мінімальними психологічними

втратами з боку пацієнтів. Дана дослідницька робота була проведена із залученням неповнолітніх пацієнтів та не включала заходи, які могли б заподіяти шкоду здоров'ю. Батьки пацієнтів були проінформовані щодо методів та об'єму досліджень і давали згоду на участь своїх дітей у даному дослідженні.

З урахуванням поставлених завдань та в залежності від наявності або відсутності патології новонароджені були розподілені на групи: до 1-ої групи (основної) увійшли 126 ($67,4 \pm 3,4\%$) новонароджених з порушеннями серцевого ритму та провідності, до 2-ї групи (порівняння) – 61 ($32,6 \pm 3,4\%$) новонароджений без порушень серцевого ритму та провідності того самого віку.

У відповідності з поставленою метою і завданнями, при підборі пацієнтів для дослідження, визначилися критерії включення та виключення.

Критерії включення для основної групи:

- вік обстежених від 0 до 7 днів життя;
- доношені діти та передчасно народжені діти, які мали порушення серцевого ритму та провідності за даними ХМ-ЕКГ
- новонароджені, які мали оцінку за Апгар 6 та менше балів наприкінці 1-ої хвилини життя та порушення серцевого ритму та провідності за даними ХМ-ЕКГ

Критерії включення для групи порівняння:

- вік обстежених від 0 до 7 днів життя;
- доношені діти та передчасно народжені діти, які не мали порушень серцевого ритму та провідності за даними ХМ-ЕКГ
- новонароджені, які мали оцінку за Апгар 6 та менше балів наприкінці 1-ої хвилини життя та не мали порушень серцевого ритму та провідності за даними ХМ-ЕКГ

Критерії виключення із дослідження для обох груп:

- наявність важких і множинних вроджених вад розвитку;

- передбачувані і підтверджені вроджені вади серця, магістральних судин та кардіомегалія;
- відмова батьків пацієнтів від участі у дослідженні.

1.2. Методи дослідження

1.2.1. Клінічні методи дослідження

Набір пацієнтів проводився протягом 2015 – 2018 років. Спостереження проводилось протягом раннього неонатального періоду – впродовж перших 168 годин життя [236]. В рамках дослідження було проведено вивчення перинатального анамнезу (перебіг вагітності, наявність та структура екстрагенітальної патології вагітної, характеристика інтранатального періоду, оцінка адаптації новонародженого за шкалою Апгар), оцінка даних об'єктивного огляду дитини (фізичний розвиток, стан шкірних покривів та слизових оболонок, перкусія та аускультация легень, визначення ЧД), клінічне обстеження стану ССС (аускультация серця з характеристикою тонів, наявності та інтенсивності шуму, наявності та характеру аритмії, визначення ЧСС, вимірювання артеріального тиску, визначення тривалості симптому «білої плями»), оцінка стану ЦНС (характеристика безумовно-рефлекторної діяльності з визначенням рефлексів періоду новонародженості, оцінка м'язового тону).

Використані у роботі анамнестичні дані були отримані шляхом вкопіювання відомостей з медичної документації - історії пологів та історії розвитку новонароджених.

1.2.2. Інструментальні методи дослідження

Для оцінки біоелектричної активності міокарда проводили реєстрацію поверхневої ЕКГ з використанням апарату Мідас-ЕК1Г (Україна) за стандартною методикою шляхом реєстрації даних у 12 загальноприйнятих

відведеннях (стандартні відведення, посилені відведення від кінцівок та грудні відведення) зі швидкістю руху стрічки 50 мм/с в положенні дитини лежачі на спині з реєстрацією не менше 4 серцевих циклів у кожному відведенні.

Результати ЕКГ-дослідження аналізувались згідно сучасних рекомендацій й з урахуванням нормативних параметрів ЕКГ у новонароджених [54, 167].

Діагностика показників добової ЕКГ проводилась комплексно з використанням Холтерівського моніторингу ЕКГ з аналізом варіабельності серцевого ритму. Метод базувався на реєстрації біоелектричної активності серця за допомогою апаратно-програмного комплексу електрокардіографічного «ECGpro» (розробник IMESC, Німеччина) впродовж доби в фізіологічних умовах, не створюючи додаткових навантажень на пацієнта, за допомогою гідрогелевих електродів, які безпосередньо фіксувалися на грудній клітці новонародженої дитини. Реєстрували 3 канали ЕКГ із системою типових модифікованих відведень – V3mod, II mod, V5mod. Електроди позиціонували у центрі рукоятки грудини, у V по середньо-ключичній лінії та у VI по передньо-пахвовій лінії ліворуч та у V міжребер'ї по середньо-ключичній лінії та у VI по передньо-пахвовій лінії праворуч [36, 103, 181]. Інтерпретація отриманих даних проводилась за допомогою ліцензованого програмного забезпечення ECGproHolter v.7.44.7-S12.

За даними добового моніторингу ЕКГ проводилась оцінка середньодобових параметрів ЧСС (середньої, мінімальної та максимальної), оцінка довжини серцевого циклу (мінімальний та максимальний RR, мінімальний синусовий та максимальний синусовий RR), середньодобові параметри QT (середньодобовий інтервал QT та QTc), оцінка варіабельності серцевого ритму. Оцінка варіабельності серцевого ритму проводилась шляхом аналізу часових параметрів SDNN, SDANN, RMSSD та PNN50 [163, 66].

SDNN (standard deviation of the all NN (normal to normal) interval) є мірою потужності високо-, низько-, ультранизькочастотних та роботи всього спектра нейрогуморальних впливів на роботу серця та використовувався для оцінки загальної варіабельності серцевого ритму [66].

SDANN (standard deviation of the averaged NN interval) – це стандартне відхилення (SDNN) використовувався для оцінки низькочастотного компоненту варіабельності серцевого ритму як характеристики впливу симпатичної регуляції та активності підкоркового вазомоторного центру центральної нервової системи [66].

RMSSD (the square root of the mean squared differences of successive NN intervals) використовувався для оцінки високочастотного компоненту варіабельності серцевого ритму, є мірою потужності високочастотних нейрогуморальних впливів та є ототожненням активності парасимпатичної ланки автономної нервової системи [66].

PNN50 (number of pairs of adjacent NN intervals) є мірою співвідношення потужностей високочастотних і низькочастотних нейрогуморальних впливів та є ототожненням співвідношенням активності парасимпатичної і симпатичної ланок автономної нервової системи [66].

З метою визначення структурного стану серцево-судинної системи та оцінки стану гемодинаміки проводилась двомірна ехокардіографія з доплерівським кольоровим картуванням за стандартними методиками з використанням ультразвукового сканеру «ESAOTE MyLab25Gold» (Італія). [40]. В ході дослідження використовували кардіологічний датчик фазованна решітка та мікроконвексний датчик. Визначали розміри лівого та правого шлуночків та передсердь, товщину та характер руху міжшлуночкової перетинки і задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ) у різні фази серцевого циклу (кінцево-діастолічний діаметр лівого шлуночка (ДдЛШ), кінцево-сistolічний діаметр лівого шлуночка (ДсЛШ), товщина задньої стінки лівого шлуночка (Тзслш), товщина міжшлуночкової перетинки (Тмшп), кінцево-діастолічний діаметр правого шлуночка (ДдПШ), діаметр лівого передсердя

(дЛП), діаметр правого передсердя (дПП), стан клапанного апарату серця та магістральних судин, проводили оцінку кровотоку в магістральних судинах згідно стандартних методик [21, 86]. На базі отриманих ехометричних величин проводилося обчислення кінцево-діастолічного та кінцево-сistolічного об'ємів лівого шлуночка за стандартними формулами [222]. Оцінка об'ємних характеристик шлуночків серця проводилася за модифікованим біплановим методом з застосуванням апікальної чотирикамерної позиції [101, 175].

На базі отриманих ехометричних величин проводилися обчислення основних показників центральної гемодинаміки (ударний (УО) та хвилинний об'єми крові (ХОК), серцевий індекс (СІ), фракція викиду (ФВ), ступінь скорочення передньозаднього розміру лівого шлуночка у систолу (ΔД), які визначалися за формулами, пропонуваними у посібниках з ехокардіографії [189, 222].

Загальний периферичний судинний опір (ЗПСО, $\text{дин}\times\text{с}\times\text{см}^{-5}$), обчислювали за формулою [229]:

$$\text{ЗПСО} = 79,92 \times \text{ср АТ} / \text{ХОК} \quad (1.1)$$

де ср АТ – середній артеріальний тиск.

Для отримання порівняльних даних щодо функціональний стану міокарда у новонароджених обстежуваних груп деякі параметри центральної гемодинаміки було наведено як індекси, які представляють величини в перерахунку на 1 м^2 поверхні тіла:

$$\text{ударний індекс (УІ)} = \text{УО} / \text{S} \quad (1.2)$$

$$\text{кінцево-сistolічний індекс (КСІ)} = \text{КСО} / \text{S} \quad (1.3)$$

$$\text{кінцево-діастолічний індекс (КДІ)} = \text{КДО} / \text{S} \quad (1.4)$$

де S – площа поверхні тіла, яка визначалася з урахуванням маси тіла та довжини [119].

З метою визначення структурного стану центральної нервової системи проводилось НСГ-дослідження за стандартними методиками.

Рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини проводилося за стандартною методикою. Додатково оцінювалися характер легеневого малюнка та кардіоторакальний індекс (КТІ). При значеннях КТІ більше 55% діагностували кардіомегалію [72, 147].

1.2.3. Біохімічні методи дослідження

Визначення рівнів тропоніну I, копептіну та ішемією-модифікованого альбуміну проводили у пуповинній крові, яку брали відразу після народження дитини з вени пуповинного канатика. Кількісне визначення вмісту біохімічних аналітів проводили у ЦНДЛ ХНМУ імуноферментними методами, що базуються на сендвіч-технології, в основу яких покладено принцип подвійного зв'язування біотінмечених антитіл з досліджуваним аналітом. Методики проводились з використанням комерційних тест-систем та імуноферментного аналізатора «Labline-90» (Австрія). Хід визначення рівнів аналітів проводили відповідно до доданої до набору інструкції виробника. Оцінка газового складу і кислотно-лужного стану крові, рівень КФК, КФК-МВ плазми крові, ЛДГ, ГГТ, глюкози крові, електролітів проводились на базі клініко-біохімічної лабораторії КНП ХОР «ОКЛ» згідно стандартних методик.

Визначення рівня тропоніну I в сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом за допомогою комерційної тест-системи фірми «BIOMERICA» (США) на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) згідно інструкції, яка надається до набору виробником. Хід визначення. У відповідні лунки спеціального планшета, що входить до складу набору, додавали по 100 мкл підготовлених стандартів, зразків і сироватки, після

чого в кожному лунку додавали по 100 мкл ензимного кон'югату. Планшет ретельно струшували. Проби інкубували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі без шейкера (струшувач). Надалі лунки 5 разів промивали дистильованою водою, після чого до кожної лунки додавали по 100 мкл субстратного розчину. Планшет інкубували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі в темряві і реакцію зупиняли, додаючи в кожному лунку по 100 мкл стоп-реагенту. Через 10 хвилин визначали оптичну щільність кожної проби при довжині хвилі 450 нм. Кількість тропоніна I в пробі визначали за допомогою калібрувального графіку, який будували паралельно з визначенням в пробах, використовуючи стандарти, які наведені в наборі виробника. Кількість тропоніна I висловлювали в нанограмах в мілілітрі сироватки (нг / мл).

Визначення рівня копептіна в сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом за допомогою комерційної тест-системи фірми «PHOENIX PHARMACEUTICAL» (США) на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) згідно інструкції, яка надається до набору виробником. Хід визначення. У відповідні лунки спеціального планшета, що входить до складу набору, додавали по 50 мкл контролів, стандартів і зразків сироватки. Надалі в кожному лунку додавали по 25 мкл розчинених перших антитіл і по 25 мкл розчиненого біотинільованого пептиду. Планшет інкубували протягом 2 годин при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі (шейкері). Потім лунки 4 рази промивали спеціальним промивним буфером і в кожному лунку додавали по 100 мкл підготовленого стрептовідінового реагенту SA-NRP. Мікропланшет інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі (шейкері), після чого лунки знову промивали 4 рази спеціальним промивним буфером. Надалі в кожному лунку додавали по 100 мкл субстратного розчину і планшет інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі. Після чого реакцію зупиняли, додаючи в кожному лунку по 100 мкл стоп-реагенту (2 N HCl). Через 20 хвилин визначали оптичну щільність всіх проб при довжині хвилі 450 нм. Кількість копептіна в

пробі визначали за калібрувальним графіком, який будували паралельно з визначенням в пробах, використовуючи стандарти, що знаходяться в наборі. Кількість копептіна висловлювали в нанограммах в мілілітрі сироватки (нг / мл).

Визначення рівня ішемією - модифікованого альбуміну (ІМА) в сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом за допомогою комерційної тест-системи фірми «ELISA» (США) на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) згідно інструкції, яка надається до набору виробником. Хід визначення. Перед тестуванням зразки сироватки поетапно розводили в 5 000 разів фізіологічним розчином. У відповідні лунки спеціального планшета, що входить до складу набору, додавали по 50 мкл кожного стандарту, підготовлених (розведених) зразків сироватки та додавали по 50 мкл робочого розчину детектуючого реагенту А в кожен лунку. Планшет інкубували 1 годину при температурі 37⁰С. Після цього лунки 3 рази промивали спеціальним промивним буфером і додавали по 100 мкл робочого розчину детектуючого реагенту В. Інкубували планшет 30 хвилин при температурі 37⁰С. Потім лунки знову промивали 5 разів спеціальним промивним буфером і в кожен лунку додавали по 90 мкл субстратного розчину. Планшет інкубували 20 хвилин при температурі 37⁰С в темряві і реакцію зупиняли, додаючи в кожен лунку по 50 мкл стоп-реагенту. Відразу ж визначали оптичну щільність кожної проби при довжині хвилі 450 нм. Кількість ІМА в пробі визначали за калібрувальним графіком, який будували паралельно з визначенням в пробах, використовуючи стандарти, що знаходяться в наборі виробника. Кількість ІМА висловлювали в нанограммах в мілілітрі сироватки (нг / мл).

Оцінка кислотно-лужного стану пуповинної або венозної крові проводилась на апараті Medica Easy Stat (США-Нідерланди, 2011) з метою визначення наявності змін кислотно-лужного стану пуповинної крові та ознак метаболічного ацидозу, що є критерієм верифікації діагнозу асфіксія в пологах [237]. Проводився забір крові в об'ємі 1 мл за допомогою

гепаринізованих шприців з тонкою голкою, з подальшим розміщенням крові у літій-гепариновій пробирці.

Верифікація діагнозу «Порушення ритму серця у новонародженого» здійснювалася відповідно до Міжнародної статистичної класифікації хвороб X перегляду (1995), де відповідна категорія належить до XVI класу, блок Р 29 - серцево-судинні розлади, що виникли в перинатальному періоді, Р 29.1 – порушення серцевого ритму у новонародженого [235]. Діагноз «асфіксія при народженні» (Р21.0, Р21.1, Р21.9) визначався відповідно до встановлених критеріїв тяжкості, надання первинної реанімації та обсягу медичної допомоги у пологовій залі [237].

1.2.4. Методи статистичного аналізу

Матеріали дослідження були піддані статистичній обробці з використанням методів параметричного і непараметричного аналізу. Накопичення, коригування, систематизація вихідної інформації і візуалізація отриманих результатів здійснювалися в електронних таблицях Microsoft Office Excel 2010. Статистичний аналіз проводився з використанням програми STATISTICA 10 (розробник - StatSoft.Inc).

Кількісні показники оцінювалися на предмет відповідності нормальному розподілу, для цього використовувався критерій Шапіро-Уїлкі (при числі досліджуваних менше 50) або критерій Колмогорова-Смирнова (при числі досліджуваних більше 50), а також показники асиметрії і ексцесу.

Для опису кількісних показників, що мають нормальний розподіл, отримані дані об'єднувалися в варіаційні ряди, в яких проводився розрахунок середніх арифметичних величин (M) і стандартних відхилень (SD), меж 95% довірного інтервалу (95% ДІ). Сукупності кількісних показників, розподіл яких відрізнялося від нормального, описувалися за допомогою медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (Lq – нижній квартиль; Uq – верхній квартиль). Номінальні дані описувалися із зазначенням абсолютних значень і

процентних часток. Для порівняння незалежних сукупностей у випадках відсутності ознак нормального розподілу даних використовувався U-критерій Манна-Уїтні. Різницю параметрів, що порівнювали за двома точками, вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Під час зіставлення показників, які характеризувалися порівнянням більше ніж 2 точок, використовували дисперсійний аналіз Краскла-Уолліса, а відмінності вважали вірогідними з урахуванням поправки Бонферроні (при $p^{\wedge} = p/k$, де k – кількість парних порівнянь).

Порівняння номінальних даних проводилося за допомогою критерію χ^2 Пірсона, що дозволяє оцінити значимість відмінностей між фактичною кількістю випадків або якісних характеристик вибірки, що потрапляють до кожної категорії, і теоретичною кількістю, яку можна очікувати в досліджуваних групах при справедливості нульової гіпотези. Спочатку розраховувалася очікувана кількість спостережень в кожній з комірок таблиці спряженості за умови справедливості нульової гіпотези про відсутність взаємозв'язку. Для цього перемножували суми рядів і стовпців (маргінальних підсумків) з наступним розподілом отриманого результату на загальне число спостережень, з наступним розрахунком значення критерію χ^2 . Значення критерію χ^2 порівнювався з критичними значеннями для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа ступенів свободи. У тому випадку, коли отримане значення критерію χ^2 перевищувало критичне, робився висновок про наявність статистичного взаємозв'язку між досліджуваним фактором ризику і результатом при відповідному рівні значущості. У разі аналізу чотирьохпольних таблиць при очікуваному явищі хоча б в одній комірці менше 10, нами розраховувався критерій χ^2 з поправкою Йейтса, що дозволяє зменшити ймовірність помилки першого типу, тобто виявлення відмінностей там, де їх немає [64, 97, 223].

В якості кількісної міри ефекту при порівнянні відносних показників нами використовувався показник відношення шансів (ВШ), який визначається як відношення ймовірності настання події в групі, яка

піддавалася впливу фактора ризику, до ймовірності настання події у групі порівняння [64, 97, 223]. Для чинників, що мали статистичну значущість ($p < 0,05$), було розраховано відносний ризик (RR) виникнення події з визначенням 95 % інтервалу надійності [64, 97, 223].

Оцінку зв'язку між рядами показників проводили за допомогою методів рангової кореляції Спірмана (r). Бісеріальний коефіцієнт кореляції (r_{bs}) використовували для оцінки зв'язку між якісними та кількісними ознаками [140].

Для побудови функціональної залежності між числовими змінними використовували процедуру множинного регресійного аналізу з покроковим усуненням незначущих змінних з регресійної моделі з подальшою оцінкою коефіцієнта множинної кореляції (R – характеризує тісноту лінійного зв'язку між залежною та всіма незалежними змінними) та коефіцієнта детермінації (R^2 – чисельно виражає частку варіації залежної змінної, що пояснена за допомогою рівняння регресії). Побудова логістичної регресійної моделі здійснювалося методом покрокового виключення прогностичних факторів [64, 97, 223] з визначенням мінімального набору предикторів за оцінкою квадрата Нейджелкерка (значення коефіцієнта детермінації R^2 , що показує частку впливу всіх предикторів моделі на дисперсію залежної змінної). Якість створеної моделі перевіряли за допомогою процента конкордації (Percent Concordant - PC).

Для відображення співвідношення між часткою об'єктів від загальної кількості носіїв ознаки використану процедуру ROC-аналізу.

Використані різноманітні статистичні методи й показники дозволили досить детально проаналізувати багато взаємозв'язків (чи їх відсутність) з високим ступенем статистичної значущості одержаних результатів. Логіка математично-статистичного аналізу, інтерпретація конкретних кількісних параметрів базувалися на загальноприйнятих положеннях медичної та біологічної статистики [64, 97, 223].

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОНАРОДЖЕНИХ

2.1. Загальна характеристика новонароджених

Було обстежено 187 новонароджених у ранній неонатальний період, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених та відділенні постінтенсивного догляду, реабілітації і виходжування передчасно народжених дітей. До основної групи увійшли 126 ($67,4 \pm 3,4\%$) новонароджених з аритміями за даними добового моніторування ЕКГ, до групи порівняння сформували 61 ($32,6 \pm 3,4\%$) новонароджений без аритмій.

З урахуванням того, що асфіксія та гестаційна зрілість при народженні мають доведений вплив на процеси розвитку й формування кардіоваскулярної системи дитини, [59, 79, 123, 230] та з метою подальшого виявлення факторів ризику розвитку неонатальних аритмій, обстежені пацієнти в подальшому були розподілені в залежності від терміну гестації та наявності асфіксії при народженні.

Для вивчення статевих закономірностей обстежених немовлят було проведено розподіл дітей основної групи та групи порівняння за статтю (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл новонароджених за статтю

	Основна група (n=126)		Група порівняння (n=61)		Загальна кількість (n=187)	
	Абс.	p%±s _p %	Абс.	p%±s _p %	Абс.	p%±s _p %
Хлопчики	83	65,9±4,2	35	57,4±6,3	118	63,1±3,5
Дівчатка	43	34,1±4,2	26	42,6±6,3	69	36,9±3,5
Усього	126	100	61	100	187	100

Статистичної різниці за гендерним розподілом між основною групою та групою порівняння не встановлено. Проте, визначено достовірне превалювання осіб чоловічої статі як в групі з порушеннями серцевого ритму та провідності – 83 (65,9±4,2%) дитини ($p < 0,01$), так і в групі порівняння – 35 (57,4±6,3%) немовлят ($p < 0,05$). За літературними даними, у новонароджених дітей жіночої статі частота виникнення ускладнень перебігу захворювань перинатального періоду менша, ніж немовлят чоловічої статі [55, 77, 171].

Статистично значимого зв'язку між паспортним віком жінки, номером вагітності, видом ведення пологової діяльності та розвитком неонатальних аритмій не встановлено ($p > 0,05$).

Порівняльна характеристика перебігу вагітності з'ясувала, що ускладнення акушерсько-гінекологічного профілю (АГП) мали 109 (86,5±3,0%) матерів новонароджених 1 групи та 41 (67,2±6,0%) матерів дітей 2 групи, що стало фактором ризику розвитку неонатальних порушень серцевого ритму та провідності ($RR=1,582$; 95 % ДІ [1,100–2,274], $\chi^2=9,641$; $p=0,002$). Таким чином, у жінок з наявною АГП під час вагітності в 1,5 частіше народжуються діти з аритміями в неонатальному періоді.

Згідно наявних досліджень соматичний стан організму матері та тип наявної екстрагенітальної патології (ЕГП) відносяться до перинатальних факторів ризику розвитку несприятливих подій щодо перебігу вагітності та впливають на стан здоров'я її майбутньої дитини [185, 215, 230, 248].

За результатами аналізу структури патології акушерсько-гінекологічного профілю (АГП) матерів новонароджених обох груп встановлено, що на гестози вагітних припадає 19,0±3,2% патології АГП, яка є наслідком нездатності адаптаційних механізмів організму жінки адекватно забезпечувати потреби плоду, що розвивається, та призводить до розвитку різного ступеню вираженості перфузійно-дифузійної недостатності в системі мати-плацента-плід. Даний патологічний механізм, у свою чергу, може призводити до низької ваги дитини при народженні, передчасним пологам та

загибелі плода [24, 105, 158]. Викладане вище мало підтвердження у частоті плацентарної дисфункції у $19,0\pm 3,5\%$ матерів дітей основної групи.

З'ясовано, що значний відсоток обтяжіння перебігу вагітності в основній групі належить анеміям вагітних ($23,8\pm 3,8\%$), інфекційній патології пологових шляхів жінки та оболонки плода різної етіології ($25,4\pm 3,4\%$), аномаліям розташування плаценти ($9,5\pm 2,6\%$), олігогідроамніону ($15,1\pm 3,2\%$). Дані нозологічні групи можуть формувати несприятливий фон перебігу вагітності та бути факторами ризику розвитку предчасного її переривання [33, 108, 158]. Отримані нами дані узгоджуються з результатами світових досліджень та підтверджуються високою часткою наявності загрози передчасного викидню ($14,3\pm 3,1\%$) та пологів ($23,8\pm 3,8\%$) у новонароджених основної групи та, в подальшому, розвитком передчасного розриву плідних оболонок ($41,7\pm 4,4\%$) та початком передчасної пологової діяльності.

При аналізі наявності та структури ЕГП встановлено, що порушення структури та/або функції різних органів та систем мали 76 ($60,3\pm 4,4\%$) матерів новонароджених з порушеннями серцевого ритму та провідності та 26 ($42,6\pm 6,3\%$) матерів дітей групи порівняння, що було достовірно значимим фактором ризику розвитку неонатальних аритмій ($RR=1,267$; 95 % ДІ [1,026–1,564], $\chi^2=5,190$; $p=0,02$). Таким чином, неонатальні аритмії майже в 1,3 рази частіше зустрічаються у дітей від жінок з екстрагенітальною патологією.

В структурі соматичних порушень у матерів немовлят основної групи найбільш часто зустрічалися порушення серцево-судинної ($28,6\pm 4,02\%$), ендокринної ($23,8\pm 3,8\%$) та сечовивідної ($19,8\pm 3,6\%$) систем, шлунково-кишкового тракту ($11,9\pm 2,9\%$), без достовірної різниці між групами щодо зустрічаємості окремого виду патології.

При аналізі груп обстежених новонароджених за вагою та терміном гестації встановлено, що в групі немовлят з порушеннями серцевого ритму термін гестації при народженні був нижчим, ніж в групі дітей без аритмій ($32,5$ [30,0; 37,0] тижні для основної групи та $34,0$ [33,0; 39,0] тижні для групи порівняння; $p<0,001$). За ваговим критерієм при народженні діти

основної групи також мали менші показники (1900,0 г [1440,0; 2950], $p < 0,05$), ніж діти групи порівняння (2375,0 г [1940; 3125]).

Зіставлення показників оцінки ступеню порушення адаптації при народженні за шкалою Апгар з'ясувало наступне. Немовлята основної групи мали більш виражені розлади адаптації з оцінкою за шкалою Апгар на 1-й хвилині 5 [4; 6] балів, що було статистично нижче оцінки в групі порівняння – 6 [5; 8] балів; $p < 0,001$. При оцінці за Апгар на 5-й хвилині бальна характеристика адаптації при народженні в основній групі також була нижчою – 7 [6; 7] балів, ніж в групі порівняння – 7 [7; 9] балів; $p < 0,001$.

При характеристиці аритмій стосовно термінів маніфестації, зникнення і методів лікування встановлено, що $4,0 \pm 1,7\%$ від усіх аритмій маніфестували внутрішньоутробно та були представлені загрозливими аритміями – тріпотінням передсердь ($1,6 \pm 1,1\%$) та пароксизмальною суправентрикулярною тахікардією ($2,4 \pm 1,4\%$), що стало причиною проведення ургентного переривання вагітності. Під час пологів маніфестували $6,3 \pm 2,2\%$ всіх аритмій, які були представлені екстрасистоліями і брадіаритміями та мали однакову частку в структурі ($3,2 \pm 1,6\%$). В перші 3-и доби життя маніфестували $74,6 \pm 3,9\%$ аритмій, після 3-х діб життя – $15,1 \pm 3,2\%$. Всі ці розлади були представлені різними видами порушень серцевого ритму та провідності. Новонародженим з тріпотінням передсердь в 1-у добу життя було проведено електричну кардіоверсію, після якої було відновлено синусовий ритм. Новонародженим з пароксизмальною суправентрикулярною тахікардією проводилось лікування препаратами аденозінтрифосфornoї кислоти, за неефективності – застосовувались препарати кардорону. При наявності кардиту новонароджені отримували етіотропну антибактеріальну та противірусну терапію. Також всі новонароджені з аритміями отримували препарати L-карнітину у якості підтримуючої метаболічної терапії міокарда.

З урахуванням отриманих даних, подальший логіко-статистичний аналіз мав на меті визначення наявності та оцінки взаємоз'язків та сили

впливу анте-/перинатальних факторів на розвиток неонатальних порушень серцевого ритму та провідності.

2.2. Особливості перинатального анамнезу та клініко-лабораторна характеристика стану новонароджених з аритміями в залежності від терміну гестації

У залежності від терміну гестації при народженні дітей основної групи та групи порівняння було розділено на підгрупи доношених та передчасно народжених. До 1а групи ($n = 34$) включені доношені новонароджені з аритміями, до 1б групи ($n = 92$) – передчасно народжені діти з аритміями, до 2а групи ($n = 24$) – доношені новонароджені без аритмій, до 2б групи ($n = 37$) – передчасно народжені діти без аритмій.

За результатами порівняння відповідних за терміном гестації підгруп новонароджених з наявними порушеннями серцевого ритму та без них було з'ясовано, що доношені діти основної групи суттєво не відрізнялися від доношених новонароджених групи порівняння (39,0 [38,0; 39,0] тижні та 39,0 [38,0; 40,0] тижнів відповідно) за цим критерієм. Значуща різниця за віковою градацією встановлена в підгрупах передчасно народжених дітей, де малюки основної групи мали нижчі показники терміну гестації (31,0 [30,0; 33,0] тиждень), ніж передчасно народжені діти з групи порівняння (33,0 [32,0; 34,0] тижні, $p < 0,01$). Отримані результати співпадають з світовими даними щодо наявності більш високих ризиків розвитку несприятливих перинатальних подій у передчасно народжених дітей з кореляцією відповідно показникам гестаційної зрілості [213].

Вага при народженні доношених новонароджених з неонатальними аритміями (3222,5 [2885,0; 3515,0] грамів) суттєво не відрізнялася від ваги при народженні доношених дітей основної групи (3272,5 [3032,5; 3492,5] грами, $p > 0,05$). Значуща різниця за вагою встановлена в підгрупах

передчасно народжених дітей, де немовлята основної групи були меншими (1650,0 [1300,0; 2055,0] грам) від дітей відповідного віку з групи порівняння (1950,0 [1600,0; 2250,0 грам]), $p < 0,05$.

Аналіз анамнестичних даних щодо наявності АГП у матерів дітей, які мали порушення серцевого ритму та провідності в неонатальному періоді встановив, що ускладнення вагітності (загроза переривання вагітності, плацентарна дисфункція, гестози вагітних) мали 110 (87,3±3,1%) матерів немовлят основної групи, з яких 73,0±3,9% жінок народили передчасно.

Оцінка репродуктивного віку матерів обстежених підгруп дітей значущої різниці за цим критерієм не встановила ($N=1,4$; $p > 0,05$).

Встановлено, що найбільшій частка немовлят, народжених від 2-ої та подальших вагітностей, спостерігалась серед передчасно народжених дітей з аритміями, у порівнянні з доношеними тієї ж групи (67,4% проти 44,1%; $RR=1,315$; 95 % ДІ [1,026–1,686], $\chi^2=5,658$; $p=0,018$).

Аналіз номеру пологів та способу ведення пологової діяльності в досліджуваних групах з'ясував, що найбільшу частку дітей, народжених від 3-х та подальших пологів, сформували передчасно народжені немовлята з порушеннями серцевого ритму та провідності у співставленні з доношеними без аритмій (56,5% проти 20,8%, $p < 0,01$). Шляхом оперативних пологів народилося 60,9±5,4% передчасно народжених дітей основної групи та 62,2±7,9% групи порівняння.

Таким чином, порядковий номер вагітності, пологів та спосіб ведення пологової діяльності можуть чинити вплив на формування неонатальних порушень серцевого ритму та провідності, особливо серед передчасно народжених малюків. Ці діти мають мають структурно та функціонально більш незрілі системи органів, в тому числі, й серцево-судинну систему, що впливає на стан механізмів регуляції, контролю та адекватної відповіді на несприятливі чинники перинатального періоду.

Порівняльна характеристика методом Краскела-Уолліса підтвердила високий ступінь міжгрупових відмінностей оцінки за шкалою Апгар на 1-й

хвилині ($H=61,2$, $p<0,0001$), на 5-й хвилині ($H=61,8$, $p<0,0001$), показника рН ($H=15,9$, $p<0,01$) та ВЕ пуповинної крові ($H=19,02$, $p<0,001$) у новонароджених дітей з аритміями різних термінів гестації. Насамперед зазначимо, що критерій Н за всіма параметрами високозначущий, який дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп статистично значущо відрізняються між собою, а рівні означених показників, що досліджувалися, залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи. Доношені основної групи мали оцінку за Апгар на 1-й хвилині 7 [4; 8] балів, діти відповідного терміну гестації групи порівняння – 8 [8; 8] балів (MW U Test: $p_{1a2a}<0,05$). Передчасно народжені основної групи мали найменші показники за тим самими критерієм – 5 [4; 5] балів (MW U Test: $p_{1a1b}<0,001$; $p_{2a1b}<0,001$). При оцінці за Апгар на 5-й хвилині доношені основної групи мали також більш низький стан адаптації (8 [6; 9] балів) у співставленні з доношеними діти групи порівняння (9 [9; 9] балів, MW U Test: $p_{1a2a}<0,05$). Передчасно народжені основної групи мали найменшу оцінку за тим самим критерієм – 7 [6; 7] балів (MW U Test: $p_{1a1b}<0,001$; $p_{2a1b}<0,001$).

Найбільш виражене порушення кислотно-лужного стану встановлено у доношених дітей основної групи, показники рН яких (7,2 [6,9; 7,3]) були найменшими у співставленні як з передчасно народженими дітьми своєї групи (7,3 [7,2; 7,4], MW U Test: $p_{1a1b}<0,01$), так і з передчасно народженими дітьми групи порівняння (7,3 [7,3; 7,4], MW U Test: $p_{1a2b}<0,01$). Між підгрупами доношених та підгрупами передчасно народжених дітей статистичних розбіжностей не встановлено. Найбільш виражені метаболічні порушення з дефіцитом буферних основ також встановлено у доношених дітей основної групи, показники ВЕ яких (-9,1 [-12,1; -3,7]) були найменшими у співставленні як з передчасно народженими дітьми своєї групи (-3,7 [-6,6; -0,9], MW U Test: $p_{1a1b}<0,01$), так і з передчасно народженими дітьми групи порівняння (-1,5 [-5,1; 0,7], MW U Test: $p_{1a2b}<0,01$).

Таким чином, передчасно народжені діти основної групи мали доведено виражені порушення процесів адаптації при народженні за шкалою Апгар, що було обумовлено гестаційною незрілістю та формувало фон для розвитку порушень серцевого ритму та провідності. В той же час, аритмогенним чинником у доношених дітей були порушення кислотно-лужного стану й виражені метаболічні розлади, що підтверджено різницею у зіставленні із відповідними показниками у немовлят групи порівняння.

Аналіз структури супутньої патології, яка зустрічалась у підгрупах немовлят з аритміями в залежності від терміну гестації встановив наступне (табл. 2.2). У 51 (55,4±5,2%) передчасно народженої дитини з групи немовлят з порушеннями серцевого ритму та провідності після народження встановлено діагноз «респіраторний дистрес-синдром» [238]. Діагноз «асфіксія» при народженні з клініко-лабораторним та інструментальним підтвердженням мали 12 (32,4±7,7%) доношених та 51 (55,4±5,2%) передчасно народжена дитина з неонатальними аритміями [237]. Високий відсоток розвитку респіраторних розладів у категорії передчасно народжених дітей пов'язаний з фізіологічно незрілою сурфактантною системою легень, коли поверхнево-активні речовини та антиоксидантні системи все ще розвиваються. Даний факт обумовлює високі показники респіраторної захворюваності у неонатальний період серед малюків цієї вікової категорії [18].

У 12 (32,4±7,7%) доношених та 66 (77,7±4,7%) передчасно народжених немовлят основної групи діагностовано гіпоксично-ішемічне/гіпоксично-геморагічне ураження ЦНС, яке підтверджувалось даними клінічного та інструментального обстеження (нейросонографія). Домінуюча частка передчасно народжених немовлят основної групи (93,5±2,6%, $p < 0,001$) мала функціонуючі фетальні комунікації у вигляді ВОВ та ВАП.

Таблиця 2.2

Структура супутньої патології у новонароджених з неонатальними аритміями

Захворювання	Група 1а (n=34)		Група 1б (n=92)		p
	абс.	p%±s _p %	абс.	p%±s _p %	
Асфіксія	12	32,4±7,7	51	55,4±5,2	p<0,05
Гіпоксично-ішемічне/гіпоксично-геморагічне ураження ЦНС	12	32,4±7,7	66	77,7±4,7	p<0,05
Респіраторний дистрес-синдром	0	0,00±0,0	51	55,4±5,2	p<0,05
Вроджена пневмонія	5	14,7±6,1	2	2,8±1,7	p<0,05
Неонатальний сепсис	3	8,8±4,9	4	4,3±2,1	p>0,05
Синдром аспірації меконію	1	2,9±1,7	0	0,00±0,0	p>0,05
Затримка фетальної рідини	2	5,9±4,0	0	0,00±0,0	p>0,05
Діабетична фетопатія	3	8,8±4,9	13	14,1±3,6	p>0,05
Анемія недоношених	0	0,00±0,0	15	16,3±3,8	p>0,05
Апное недоношених	0	0,00±0,0	24	26,1±4,6	p>0,05
Зтяжна неонатальна жовтяниця	10	29,4±7,8	36	39,1±5,1	p>0,05
Геморагічні розлади	1	2,9±1,7	3	3,3±1,9	p>0,05
СЗВУР	4	11,8±5,5	8	8,7±2,9	p>0,05
Персистуючий фетальний кровообіг (ВОВ, ВАП)	19	55,9±8,5	86	93,5±2,6	p<0,001

Відомо, що у передчасно народженої дитини перебудова системи кровообігу відбувається значно довше, що призводить до більш тривалого функціонування фетальних комунікацій, які ускладнюють процеси адаптації до позаутробного життя, створюють додаткове об'ємне навантаження на міокард та

пов'язані із збільшенням смертності та несприятливими довгостроковими наслідками [90, 96, 115, 178].

Під час клінічного дослідження новонароджених основної групи специфічних ознак дисфункції міокарду, окрім наявності аритмічного пульсу аскультативно, не діагностовано. При зовнішньому огляді мікроциркуляторні розлади у вигляді позитивного симптому «білої плями» виявлено у 9 (24,3±7,1%) доношених новонароджених та майже у кожній третій передчасно народженої дитини – у 28 (30,4±4,8%) немовлят, наявність періорального ціанозу – у 5 (16,5±6,1%) доношених новонароджених та у 17 (18,5±4,0%) передчасно народжених, тахіпное – у 2 (5,4±3,7%) доношених новонароджених та у 21 (22,8±4,4%) передчасно народженого, участь допоміжної мускулатури в акті дихання – у 2 (5,4±3,7%) доношених та у 45 (48,9±5,2%) передчасно народжених пацієнтів. Ці клінічні ознаки, більшою мірою, свідчили про наявність респіраторних розладів та мікроциркуляторних порушень на тлі перинатального ушкодження центральної нервової системи.

При аускультатії серця у 12 (32,4±7,7%) доношених та у 40 (43,5±5,2%) передчасно народжених дітей основної групи встановлено наявність порушення ритму серця у вигляді тахі- та брадіаритмії, екстрасистолії та пауз ритму. У 32 (34,8±7,8%) передчасно народжених дітей з порушеннями серцевого ритму та провідності вислуховувався систолічний шум у II-III міжребер'ї зліва від краю грудини, інтенсивність якого залежала від наявності та діаметру ВАП, середнього тиску в легеневій артерії та динаміки РДС.

Таким чином, у новонароджених з порушеннями серцевого ритму та провідності сукупність перинатальних факторів, таких як особливості перебігу вагітності, термін гестації та ступінь зрілості при народженні, наявність екстрагенітальної патології у матері, стан адаптації при народженні та ступінь метаболічних розладів були причиною не тільки виникнення

передчасних пологів, але й можливими факторами формування аритмій у ранній неонатальний період.

2.3. Особливості перинатального анамнезу та клініко-лабораторна характеристика новонароджених з аритміями після перенесеної асфіксії при народженні

Після перенесеної асфіксії новонароджені мають коротко- і довгострокові наслідки, вираженість яких залежить від тривалості і тяжкості метаболічних розладів. Розвиток порушень серцевого ритму після перенесеної асфіксії, особливо важкого ступіню, розглядається як первинний фактор виявлення несприятливих подій у дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку, в тому числі, після проведеної процедури лікувальної гіпотермії, оскільки головний мозок і серце - це тканини, найбільш чутливі до гіпоксії [121, 214, 216]. Було проведено розподіл новонароджених основної групи й групи порівняння в залежності від перенесеної асфіксії при народженні [237]: до 1а групи (n = 63) включені новонароджені з аритміями на тлі асфіксії при народженні, до 1б групи (n = 63) – новонароджені з аритміями без асфіксії при народженні, до 2а групи (n = 14) – включені пацієти без аритмій з асфіксією при народженні, до 2б групи (n = 47) – увійшли діти без аритмій та без асфіксії.

Встановлено, що серед усіх новонароджених, які увійшли у дослідження, 77 (41,2±3,6%) дитини перенесли асфіксію при народженні. Найбільший відсоток таких немовлят – 63 (50,0±4,5%), мали постгіпоксичне ураження серцевого-судинної системи у вигляді неонатальних порушень серцевого ритму та провідності (RR=1,429; 95 % ДІ [1,178–1,732], $\chi^2=12,416$; $p<0,001$). Таким чином, неонатальні аритмії майже в 1,5 рази частіше зустрічаються у новонароджених дітей, які перенесли асфіксію при народженні.

Оцінка ступеню гестаційної зрілості ($N=25,6$, $p<0,001$) та вагового критерію ($N=23,3$, $p<0,0001$) методом множинного порівняння Краскела-Уолліса встановила наявність міжгрупових відмінностей за означеними критеріями у обстежених. Отже, статистичні характеристики різних груп статистично значущо відрізняються між собою, а рівні означених показників, що досліджувався, впливають на належність пацієнтів до тієї чи іншої групи. Діти основної групи з асфіксією були меншого терміну гестації (31,0 [28,0; 35,0] тиждень), ніж діти без асфіксії тієї ж групи (34,0 [31,0; 38,0] тижні, MW U Test: $p<0,01$) та новонароджені без асфіксії групи порівняння (35,0 [33,0; 39,0] тижнів, MW U Test: $p<0,01$). Малюки основної групи, які перенесли асфіксію при народженні, народилися з вагою 1650,0 [1110,0; 2400,0] грамів. Даний показник був значно нижчим від ваги дітей без асфіксії тієї ж групи – 2380,0 [1670,0; 3200,0, MW U Test: $p<0,01$] грамів та нижчим від показників дітей без асфіксії з групи порівняння – 2470,0 [1990,0; 3145,0, MW U Test: $p<0,01$] грамів.

Аналіз перебігу вагітності у матерів немовлят з порушеннями серцевого ритму та провідності показав, що частка дітей, які народилися від обтяженої вагітності, була домінуючою саме в групі з асфіксією при народженні й склала $95,2\pm 2,7\%$ ($RR=2,9$; 95 % ДІ [1,03–8,18], $\chi^2=7,16$, $p<0,05$). Отримані дані свідчать на користь того, у матерів з патологією вагітності майже в 3 рази частіше народжуються діти з асфіксією, які мають неонатальні порушення серцевого ритму.

Проведена оцінка репродуктивного віку матерів обстежених груп дітей не встановила значущих розбіжностей.

Шляхом операції кесаревого розтину народилось 36 ($57,1\pm 6,2\%$) дітей з порушеннями серцевого ритму на тлі асфіксії при народженні, що було обумовлено наростанням ознак порушення життєдіяльності плода, а також розвитком аномальної пологової діяльності на тлі наявності екстрагенітальної патології у жінок.

Проведений аналіз Краскела-Уолліса підтвердив високий ступінь міжгрупових відмінностей за даними оцінки за шкалою Апгар на 1-й хвилині ($N=83,1$, $p<0,0001$), на 5-й хвилині ($N=85,4$, $p<0,0001$), за показниками рН ($N=17,0$, $p<0,001$) та ВЕ пуповинної крові ($N=39,9$, $p<0,001$) у обстежених пацієнтів. Виходячи з того, що критерій H за всіма параметрами високозначущий, який дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп статистично значущо відрізняються між собою, а рівень означених показників, що досліджувалися, залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи. Новонароджені з аритміями на тлі перенесеної асфіксії мали найбільш виражені порушення фізіологічної адаптації при народженні за шкалою Апгар наприкінці 1-ї хвилини (4,0 [3,0; 5,0] бали) як у співставленні з дітьми своєї групи (6,0 [5,0; 8,0], MW U Test: $p_{1a,16}<0,0001$), так і дітьми з асфіксією (5,0 [5,0; 5,0] бали) та без асфіксії з групи порівняння (7,0 [6,0; 8,0] бали, MW U Test: $p_{1a,26}<0,0001$).

За шкалою Апгар наприкінці 5-ї хвилини діти із неонатальними аритміями на тлі асфіксії також мали найменшу оцінку (6,0 [5,0; 6,0] бали) як у співставленні з новонародженими своєї групи (7,0 [7,0; 8,0] бали, MW U Test: $p_{1a,16}<0,0001$), так і з дітьми без асфіксії з групи порівняння (8,0 [7,0; 9,0] бали, MW U Test: $p_{1a,26}<0,0001$). Слід зазначити, що оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар наприкінці 5-ї хвилини є важливою складовою у прогнозі розвитку ускладнень з боку різних оргнів та систем організму дитини. Низькі показники за Апгар мають доведений зв'язок з розвитком тривалої респіраторної захворюваності [48] та підвищеним ризиком розвитку неврологічних ускладнень [190, 194].

У дітей основної групи з асфіксією медіана та міжквартильний показник рН були нижчими (7,2 [7,1; 7,3]) як у співставленні з немовлятами своєї групи без асфіксії – 7,3 [7,3; 7,4], так й з дітьми без асфіксії з групи порівняння – 7,3 [7,3; 7,4] (MW U Test: $p_{1a,16}<0,05$; $p_{1a,26}<0,05$). Новонароджені основної групи з асфіксією мали глибокі метаболічні розлади (ВЕ = -6,3 [-10,8; -3,0]) як у співставленні з немовлятами своєї групи без асфіксії – ВЕ = -

2,2 [-4,0; -0,5], так й з новонародженими без асфіксії з групи порівняння – BE = -0,2 [-3,4; 1,4] (MW U Test: $p_{1a,1b} < 0,001$; $p_{1a,2b} < 0,0001$).

Усім новонародженим проведено ЕКГ, добове моніторування електрокардіографії за Холтером, ультразвукове дослідження серця з використанням доплерографії, НСГ та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.

Клініко-інструментальні ознаки перинатального ураження ЦНС різного ступіню мали 56 (88,9±4,0%) новонароджених основної групи з асфіксією. Проведені дослідження доводять, що більшість немовлят, які потребували реанімаційних заходів в пологовій залі та отримали своєчасну кваліфіковану допомогу при народженні, швидко відновлювалися і не мали в подальшому ознак постгіпоксичної енцефалопатії. Зазвичай, діти цієї когорти мають нормальний нервово-психічний розвиток та відповідний до своїх однолітків академічний рівень знань та вмінь [128].

На тлі перенесеної асфіксії 41 (65,1±6,0%) дитина мала ознаки дизадаптації у ранньому неонатальному періоді (порушення становлення самостійного дихання, ціанотичність шкіряних покривів, синдром пригнічення центральної нервової системи), 58 (92,1±3,4%) новонароджених потребували респіраторної підтримки, третині всіх немовлят з асфіксією (21 (33,3±5,9%) дитині) проводилось інвазивне протезування функції зовнішнього дихання – штучна вентиляція легень з подальшою ступеневою зміною виду респіраторної підтримки.

Клінічні прояви постгіпоксичної дисфункції міокарда з дебютом неонатальних аритмій були неспецифічними, у більшості випадків перебіг був з мінімальною клінічною симптоматикою у вигляді аускультативних змін серцевого ритму – у 30 (47,6±6,3%) малюків. У 16 (25,4±5,5%) обстежених дітей у перші три доби життя фіксувалася блідість шкіряних покривів, у 14 (22,2±5,2%) – мікроциркуляторні розлади у вигляді позитивного симптому «білої плями», у 29 (46,0±6,3%) новонароджених – тахіпное у першу добу життя. Систолічний шум у проекції мітрального

та/або трикуспідального клапанів вислуховувався у 27 (42,9±6,2%) дітей, у 10 (15,9±4,6%) новонароджених зареєстрований акцент II тону над легеневою артерією.

На підставі проведеного аналізу можна констатувати, що для новонароджених, які перенесли асфіксію, характерними є зміни функціонального стану серцево-судинної системи у вигляді дебюту неонатальних порушень серцевого ритму та провідності, що ускладнює та пролонгує етап гемодинамічної адаптації, а також потребує активного інструментального моніторингу.

Висновки до розділу 2

За даними анамнезу серед найбільш вагомих антенатальних факторів ризику розвитку неонатальних аритмій були екстрагенітальна патологія (RR=1,267; 95 % ДІ [1,026–1,564], $\chi^2=5,190$; $p=0,02$) матерів та ускладнення перебігу вагітності (RR=1,582; 95 % ДІ [1,100–2,274], $\chi^2=9,641$; $p=0,002$), які призводили до народження передчасно народженої дитини ($p<0,001$), низької її ваги при народженні ($p=0,01$) та обумовлювали поєднаний негативний вплив гіпоксії ($p=0,002$) на фізіологічно незрілий міокард і вегетативні механізми регуляції серцевого ритму. Даний факт мав підтвердження в порушенні адаптації при народженні та низькій оцінці за шкалою Апгар (на 1-й – $p<0,001$ та 5-й хвилині – $p<0,001$) у даної когорти немовлят. У новонароджених з аритміями на тлі перенесеної асфіксії ступінь порушення фізіологічної адаптації при народженні мав доведений прямий зв'язок з рівнем метаболічних розладів при народженні (рН: $N=17,0$, $p<0,001$, MW U Test: $p_{1a,16}<0,05$, $p_{1a,26}<0,05$ та ВЕ пуповинної крові: $N=39,9$, $p<0,001$, MW U Test: $p_{1a,16}<0,01$, $p_{1a,26}<0,01$). Встановлено статистично значущий зв'язок між народженням передчасно народженої дитини з неонатальними аритміями та номером вагітності та пологів (RR=1,315; 95 % ДІ [1,026–1,686], $\chi^2=5,658$; $p=0,018$ та $p<0,01$ відповідно). У передчасно народжених дітей частота

порушення серцевого ритму зростала з $26,9 \pm 3,9\%$ до $73,0 \pm 3,9\%$ ($p=0,001$), за умов наявності ускладненого перебігу вагітності у матері.

Серед усіх новонароджених, які увійшли у дослідження, $41,2 \pm 3,6\%$ перенесли асфіксію при народженні. Половина цих пацієнтів немовлят – $50,0 \pm 4,5\%$, мала постгіпоксичне ураження серцевого-судинної системи у вигляді неонатальних порушень серцевого ритму та провідності ($RR=1,429$; 95% ДІ $[1,178-1,732]$, $\chi^2=12,416$; $p<0,001$). Таким чином, неонатальні аритмії майже в 1,5 рази частіше зустрічаються у новонароджених дітей, які перенесли асфіксію при народженні.

Серед порушень серцевого ритму та провідності, які були діагностовано у обстежених дітей, $4,0 \pm 1,7\%$ маніфестували внутрішньоутробно та були представлені загрозливими аритміями – тріпотінням передсердь ($1,6 \pm 1,1\%$) та пароксизмальною суправентрикулярною тахікардією ($2,4 \pm 1,4\%$). Під час пологів маніфестували $6,3 \pm 2,2\%$ всіх аритмій, які були представлені екстрасистоліями і брадіаритміями та мали однакову частку в структурі ($3,2 \pm 1,6\%$). Домінуюча частка аритмій ($74,6 \pm 3,9\%$) маніфестувала в перші 3-и доби життя і лише $15,1 \pm 3,2\%$ – після 3-ої доби життя.

Отже, проведений аналіз дозволив зробити висновки про те, що наявність несприятливих перинатальних факторів (обтяжений акушерський анамнез, наявність захворювань під час вагітності та ЕГП у матерів, вікові особливості репродуктивного віку жінок, номер вагітності та перебіг пологів, стать та гестаційна зрілість немовлят, стан їх адаптації при народженні та ступінь метаболічних розладів) є чинниками щодо формування постгіпоксичних серцево-судинних розладів у новонароджених. На користь цього свідчить наявність порушень серцевого ритму та провідності у $67,4 \pm 3,4\%$ обстежених новонароджених в ранній неонатальний період, що потребує динамічного спостереження та моніторингу гемодинамічного статусу з метою своєчасної корекції виявлених змін.

Сьогодні особливого значення набуває пошук ранніх біохімічних маркерів постгіпоксичного ураження міокарда та рання неінвазивна інструментальна діагностика з визначенням специфічних електрокардіографічних критеріїв, раннє виявлення клінічних симптомів важких аритмій, раціональна тактика ведення таких пацієнтів, що може запобігти виникненню ускладнень, сприяти виходжуванню передчасно народжених дітей. Дане питання потребує уваги, з метою проведення лікувально-профілактичних заходів, динамічного спостереження для запобігання виникненню ускладнень та загрозових щодо стану здоров'я станів.

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1. Heart rhythm disturbances in newborns in the early neonatal period / M. Gonchar, Ye. Ivanova, I. Kondratova, V. Komova // *Inter Collegas*. – 2018. - Vol. 5. - № 3. - P. 148-152.

2. Ivanova E. Extragenital pathology of pregnant women and neonatal arrhythmia / M. Gonchar, E. Ivanova, V. Komova // *Сборник тезисов докладов LXXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017»*. 17-19 апреля. Минск, 2017. – С. 1176.

3. Иванова Є. В. Ускладнення акушерсько-гінекологічного анамнезу як фактор розвитку неонатальних аритмій / М. О. Гончарь, Є. В. Іванова // *Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених «БІМКО 2019»*, 2-5 квітня 2019 року, Чернівці / ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет». – Чернівці, 2019. – С. 252.

РОЗДІЛ 3

РОЛЬ КАРДІАЛЬНИХ МАРКЕРІВ У ХАРАКТЕРИСТИЦІ СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З ПОРУШЕННЯМИ РИТМУ ТА ПРОВІДНОСТІ

В останні роки триває пошук більш ранніх маркерів постгіпоксичного ураження міокарда, діагностичних критеріїв та предикторів розвитку неонатальних аритмій [110, 117, 173, 187].

З метою вдосконалення ранньої діагностики постгіпоксичного ураження міокарда та розвитку неонатальних порушень серцевого ритму і провідності було проведено дослідження рівнів тропоніну I, копептіну та ішемією модифікованого альбуміну (ІМА) пуповинної крові та співставлення їх рівнів з даними анамнезу, лабораторно-інструментальними параметрами стану ССС. Було обстежено 90 дітей, з яких 54 новонароджених ($60,0 \pm 5,2\%$) мали порушення серцевого ритму та провідності та увійшли до основної групи та 36 новонароджених без неонатальних аритмій ($40,0 \pm 5,2\%$), що сформували групу порівняння. Визначення рівнів тропоніну I, копептіну та ІМА проводилось одноразово – відразу після народження.

3.1. Характеристика рівнів тропоніну I у новонароджених з аритміями

Тропоніни відносяться до найбільш давніх, добре вивчених та часто застосовуваних біохімічних маркерів ураження міокарда, в тому числі, і в неонатальній практиці [81]. Є публікації, присвячені стану міокарду у новонароджених із вродженими вадами серця [126], прогнозуванню перебігу післяопераційного періоду у дітей із вродженими вадами серця після хірургічної корекції [125, 141], особливо діагностуванню синдрому низького серцевого викиду [142] та стану міокарда при синдромі гіпоплазії лівого серця [45]. Також визначення тропоніну I проводять в якості можливого

предиктору летального виходу у дітей, які знаходяться у відділенні інтенсивної терапії [138, 204] та у новонароджених із тяжкою асфіксією [217], при оцінюванні динаміки міокардіальної дисфункції у немовлят із тяжкою асфіксією після лікувальної гіпотермії [148]. Порівняльний аналіз рівнів тропоніну І у новонароджених основної групи та групи порівняння з'ясував, що показники даного біохімічного маркера ураження міокарда у новонароджених з аритміями не відрізнялися від даних у немовлят без аритмій (1,1 [0,7; 1,4] нг/мл та 0,9 [0,6; 1,4] нг/мл відповідно, $p < 0,05$). Аналіз методом міжгрупового попарного порівняння Краскела-Уолліса в підгрупах немовлят при розподілі за терміном гестації ($H=1,85$, $p > 0,05$) та в залежності від наявності асфіксії при народженні ($H=3,5$, $p > 0,05$) також не встановив міжгрупових відмінностей за показниками означеного маркера (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Показники тропоніну І в підгрупах новонароджених основної групи та групи порівняння (Me [Lq; Uq]), нг/мл

Основна група		Група порівняння		p>0,05
Доношені 1а група (n=12)	Передчасно народжені 1б група (n=42)	Доношені 2а група (n=17)	Передчасно народжені 2б група (n=19)	
1,3 [0,7; 1,6]	1,0 [0,7; 1,3]	1,0 [0,6; 1,4]	0,8 [0,6; 1,4]	
Основна група		Група порівняння		
з асфіксією 1а група (n=38)	без асфіксії 1б група (n=16)	з асфіксією 2а група (n=8)	без асфіксії 2б група (n=28)	
1,2 [0,7; 1,4]	0,6 [0,5; 1,4]	1,3 [0,6; 3,0]	0,9 [0,6; 1,3]	

З огляду на те, що статистичні характеристики тропоніну I відповідних різних груп статистично значущо не відрізнялися між собою, таким чином, його рівень не залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи.

3.2. Характеристика рівнів копептіну у новонароджених з аритміями

Відомо, що ізоформи тропоніну звільняються з кардіоміоцитів приблизно через 4 години після виникнення ураження міокарда та досягають пікових значень лише через 12 годин [37]. Така необхідність 12-годинного очікування діагностично значущого рівня тропоніну є природним обмеженням його діагностичної цінності в ранній неонатальній практиці – одразу після народження дитини.

У зв'язку з цим, важливим для неонатальної клінічної практики є пошук ранніх діагностично-прогностичних маркерів, які будуть надійно виявляти ішемічно-гіпоксичний вплив на міокард новонароджених у ранні терміни, ще до підвищення рівнів тропоніну I.

Багато дослідників за останні роки привертають увагу до копептіну, який є 39-амінокислотним глікопептидом, С-термінальним фрагментом попередника аргінін-вазопресину. Відомо, що аргінін - вазопресин є одним з основних гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та здійснює центральну функцію регулювання водного балансу за допомогою осмотичних подразників (через осморцептори в мозку). Таким чином, стимулом для секреції аргінін-вазопресину (АВ) є зміна осмоляльності плазми крові. АВ також бере участь у реакції й адаптації організму до стресу через неосмотичні подразники в судинах. Вважається, що після гострого ураження міокарда вазопресин підсилює периферичну вазоконстрикцію, тим самим збільшуючи навантаження і напругу в стінці шлуночка, підвищує синтез білка в клітині, що призводить до гіпертрофії лівого шлуночка і звуження коронарних артерій. Проте, достовірне визначення рівню АВ має певні складнощі, причиною яких є той факт, що більше 90% АВ зв'язано з

тромбоцитами. Тому оцінка вмісту АВ залежить від вихідної кількості тромбоцитів, у необхідності неповного видалення тромбоцитів або проведення попередніх аналітичних етапів їх обробки. Копептін є стабільним похідним аргінін-вазопресину та секретується до кровотоку із задньої долі гіпофіза в еквімолярних з АВ кількостях у відповідь на активацію системи АВ. Копептін безпосередньо відображає концентрацію АВ і може бути використаний в якості сурогатного біомаркера його секреції, оскільки його рівень залишається стабільним кілька днів [20, 154].

У багатьох дослідженнях копептін представляє рівні АВ у відповідь на зміни осмоляльності плазми в результаті стресу і різних патологічних станів. Сучасні дослідження показують, що за допомогою копептіну у поєднанні з негативним результатом на тропонін можна виключити гостре ураження міокарда в ранньому періоді, тому що копептін синтезується через 5-20 хвилин, а тропонін – як найшвидше, через 6 годин при розвитку гострого ураження міокарда [20, 37, 149]. При цьому, тропонін є біомаркером кардіонекрозу, а копептін - ендогенного стресу [99]. Існують дані щодо впливу копептіну на секрецію глюкагону [98], використання його як маркера тяжкості і прогнозу аневризматичного субарахноїдального крововиливу [41], у діагностиці та прогнозі перебігу сепсису [42], а також як довгостроковий прогностичний маркер при серцевій недостатності із зниженою фракцією викиду [11, 146] та гострого коронарного синдрому у дорослих [1, 9, 107]. За останні роки підвищилась кількість досліджень, які підтверджують значення копептіну як біомаркеру розвитку раннього гестозу [209], у якості прогнозування розвитку гострого ураження нирок у новонароджених з асфіксією [16], як маркеру прогнозування смертності у тяжкохворих дітей [156], як маркеру неонатального дистресу та для визначення довгострокових результатів розвитку нервової системи у дітей [88]. Також, науковці наводять дані досліджень з використанням даного біохімічного аналізу як маркеру асфіксії при народженні [184], як маркеру стану серцево-судинної системи матері та новонародженого під час пологів

[19]. Вивчається зв'язок копептіну з постнатальною адаптацією дитини стосовно терморегуляції, адаптації судин, обміну глюкози, функції легень, макросомією плода [22, 23].

Порівняльний аналіз рівнів копептіну у новонароджених з порушеннями серцевого ритму та без аритмій не виявив суттєвої різниці між рівнями означеного біохімічного маркера в групі новонароджених з аритміями в співставленні з немовлятами групи порівняння (0,2 [0,1; 0,6] нг/мл та 0,2 [0,1; 0,3] нг/мл відповідно, $p > 0,05$). Аналіз методом міжгрупового попарного порівняння Краскела-Уолліса в підгрупах немовлят при розподілі за терміном гестації ($H=4,83$, $p > 0,05$) також не встановив міжгрупових відмінностей за показниками означеного маркера, що свідчить про те, що його рівень не залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Показники копептіну в підгрупах новонароджених основної групи та групи порівняння (Me [Lq; Uq])

Основна група		Група порівняння		p
Доношені 1а група (n=12)	Передчасно народжені 1б група (n=42)	Доношені 2а група (n=17)	Передчасно народжені 2б група (n=19)	
0,3 [0,2; 0,7]	0,2 [0,1; 0,4]	0,1 [0,1; 0,3]	0,2 [0,1; 0,4]	
Основна група		Група порівняння		$p_{1a,2b} < 0,01$
з асфіксією 1а група (n=38)	без асфіксії 1 б група (n=16)	з асфіксією 2а група (n=8)	без асфіксії 2б група (n=28)	
0,2 [0,1; 0,6]	0,2 [0,1; 0,3]	0,2 [0,2; 0,4]	0,1 [0,05; 0,3]	

В той же час, при порівнянні рівнів копептіну в групах новонароджених з розподілом в залежності від наявності асфіксії при народженні (табл. 3.2), встановлено наявність міжгрупових відмінностей ($N=27,3$, $p<0,0001$). Під час міжгрупового попарного порівняння найвищі значення копептіну діагностовано у немовлят з порушеннями серцевого ритму та провідності на тлі асфіксії при народженні у співставленні з групою немовлят без асфіксії та аритмій (MW U Test: $p_{1a,2b}<0,01$). Отже, статистичні характеристики копептіну різних груп статистично значущо відрізняються між собою, а рівень копептіну, що досліджувався, залежить від належності пацієнта до групи з наявними аритміями на тлі перенесеної асфіксії при народженні.

Враховуючи отримані результати порівняльного аналізу рівнів копептіну у новонароджених основної групи та групи порівняння, а також наявність достовірних розбіжностей між показниками даного кардіального маркера в підгрупах немовлят з асфіксією при народженні, було проведено поглиблене вивчення кореляційних зв'язків копептіну в даній когорті пацієнтів. Пошук взаємозв'язків копептіну проводився з даними перинатального анамнезу, параметрами кислотно-лужного та електролітного стану пуповинної крові, показниками клінічного та біохімічного аналізу крові, параметрами ЕКГ, добового моніторингу ЕКГ та доплерехокардіографії. Шляхом визначення бісереального коефіцієнту кореляції було встановлено, що підвищення рівню копептіну корелювало з тяжкістю асфіксії ($r_{bs}= 0,4$; $p<0,01$) та зниженням вольтажу комплексу QRS ($r_{bs} = -0,3$; $p<0,05$).

Для побудови функціональної залежності між рівнем копептіну у пуповинній крові та іншими параметрами (числовими змінними) використовували процедуру множинного регресивного аналізу з покроковим вилученням незначущих змінних із регресивної моделі, в результаті якого була одержана математична модель:

$$\begin{aligned} \text{копептін крові} = & 10,683 - (0,002 * \text{Tp}) - (0,005 * \text{Ca}) - (1,178 * \text{pH}) - \\ & (1,147 * \text{Ап.1}) + (9,512 * \text{P}) - (0,071 * \text{T}_{\text{V1}}) + (0,002 * \text{min RR}) - (0,004 * \text{min} \\ & \text{sin RR}) \end{aligned} \quad (3.1)$$

Таблиця 3.3

Множинний регресійний аналіз щодо рівня копептіну у новонароджених з аритміями на тлі асфіксії

(R=0,770; R₂=0,594; AdjR₂=0,474; F=4,947; p<0,001)

Параметри	Бета (β)	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	p
Вільний член			10,683	3,496	0,501
Рівень тромбоцитів (Tp)	-0,317	0,130	-0,002	0,001	0,022
Са пуповинної крові (Ca)	-0,077	0,134	-0,005	0,009	0,045
pH	-0,379	0,136	-1,178	0,422	0,010
Апгар на 1 хвилині (Ап.1)	-0,386	0,144	-0,147	0,055	0,013
Тривалість P (P)	0,165	0,137	9,512	7,892	0,044
Амплітуда T у V ₁ (T _{V1})	-0,197	0,140	-0,071	0,050	0,017
min RR	0,233	0,175	0,002	0,002	0,02
min sin RR	-0,385	0,168	-0,004	0,002	0,03

Коефіцієнт множинної регресії (R=0,77) відображає наявність сильного статистично значущого зв'язку між рівнем копептіну та низкою лабораторно-інструментальних параметрів. У той самий час, коефіцієнт детермінації (R₂) дає можливість говорити, що підвищення рівня копептіну у крові пацієнтів з аритміями після перенесеної асфіксії пояснюється зміною рівня незалежних складових цього рівняння регресії. Таким чином, у патогенезі підвищення копептіну в крові новонароджених дітей з аритміями на тлі перенесеної

асфіксії (табл. 3.3) відіграє істотну роль стан адаптації при народженні (оцінка за Апгар на 1 хвилині, $p=0,013$) та рівень порушення КЛС (рН, $p=0,01$).

Доведено, що розвиток гіпоксичних змін в міокарді викликає метаболічні порушення та енергодефіцит у кардіоміоцитах з розвитком ендогенного стресу [83, 145]. Даний процес підтверджується зв'язком копептіну із станом кінцевої фази реполяризації міокарда шлуночків у правих грудних відведеннях (амплітуда Т у відведенні V_1) та дилатаційними змінами передсердь, з огляду збільшення часу охопту їх збудженням (тривалість Р). Описані зміни призводять до активації судинорухового центру та компенсаторному підвищенню хронотропної функції серця [83, 145], що виявляється у зв'язку копептіну із параметрами довжини серцевого циклу саме у немовлят з аритміями на тлі асфіксії (з мінімальним RR; з мінімальним синусовим RR, $p=0,03$). Цей механізм адаптаційної відповіді на асфіксію підтверджується результатами нашого дослідження, які представлені в розділі 4 та свідчать про домінування відсотку саме тахіаритмій серед діагностованих порушень серцевого ритму (табл. 4.10), а також, в свою чергу, про наявність вищих цифр ЧСС як у дітей основної групи в цілому (табл. 4.3), так і у немовлят з асфіксією (табл. 4.19).

Окремої уваги заслуговує зв'язок рівнів копептіну з показниками Ca пуповинної крові та рівнями тромбоцитів ($p=0,022$) у новонароджених з аритміями на тлі асфіксії при народженні, оскільки ці параметри мають доведений вплив на розвиток порушень серцевого ритму та провідності [239, 74, 114].

3.3. Характеристика рівнів ішемією-модифікованого альбуміну у новонароджених з аритміями

В якості потенційного маркера для ранньої діагностики та прогнозування розвитку неонатальних порушень серцевого ритму, як прояву

гіпоксичного ураження міокарда, доцільно розглянути ішемією модифікований альбумін (ІМА), який є одним з активно досліджуваних маркерів ураження міокарда в останні десятиліття.

ІМА - це форма людського сироваткового альбуміну (ЛСА), в якій N-кінцеві амінокислоти не можуть зв'язуватися з перехідними металами, оскільки цей білок піддається модифікації в вогнищах ішемії, в тому числі, й при ішемії міокарда. N-кінцева частина ЛСА є місцем для зв'язування іонів перехідних металів, таких як кобальт, мідь та нікель. Багато інших двовалентних металів також пов'язуються з ЛСА в крові, але в концентраціях значно нижче ніж це потрібно для безпосереднього їх впливу на концентрацію альбуміну. N-термінальна частина ЛСА чутлива до біохімічних змін і більш стійка, ніж альбуміни інших видів. Сучасне визначення рівнів ІМА ґрунтується на зменшенні спорідненості кобальту з альбуміном, що пов'язано переважно з нездатністю зв'язування кобальту з модифікованим N-кінцем альбуміну [56, 130]. Вимірювання концентрації ІМА дозволяє виявляти ішемію в ранні терміни – у відсутності змін ЕКГ та підвищення рівня маркерів некрозу міокарда. Згідно літературних даних, рівень ІМА підвищується вже через 6 – 10 хвилин від моменту розвитку ішемії міокарда, ще до підвищення серцевих тропонінів, КФК-МВ або міоглобіну [56, 233, 234].

Використання ІМА знайшло досить широке використання у дорослій практиці. Так, вивчається роль ІМА у прогнозуванні гострого коронарного синдрому [111], розвитку оксидативного стресу при різних захворюваннях [78, 89, 152, 153], зв'язок ІМА з запальними захворюваннями кишківника [62]. У неонатальній практиці описано спроби використання рівнів ІМА у пошуку взаємозв'язку із гемодинамічно значимою відкритою артеріальною протокою [84] та розвитком респіраторного дістрес-синдрому у передчасно народжених [85], транзиторним тахіпноє новонароджених [134], некротизуючим ентероколітом [206], для діагностики та прогнозування лікування неонатального сепсису [211]. Дослідники приводять дані, щодо

доцільності використання ІМА як маркера перенесеної гіпоксії у доношених та передчасно народжених немовлят [42].

Порівняльний аналіз рівнів ІМА у новонароджених з порушеннями серцевого ритму та без з'ясував, що показники даного біохімічного маркера ураження міокарда були достовірно вищими в групі новонароджених з порушеннями серцевого ритму та провідності, ніж у немовлят без аритмій (3117,8 [2195,7; 4610,5] нг/мл та 1691,6 [1087,1; 2394,9] нг/мл відповідно, $p < 0,001$).

Проведений аналіз Краскела-Уолліса підтвердив високий ступінь міжгрупових відмінностей рівнів ІМА у немовлят основної групи та групи порівняння при розподілі за терміном гестації ($H=27,5$, $p < 0,001$) та в залежності від наявності асфіксії при народженні ($H=25,3$, $p < 0,001$). Отже, статистичні характеристики ІМА різних груп статистично значущо відрізняються між собою, а його рівень залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи (табл. 3.4).

Найвищі показники ІМА мали доношені діти з аритміями, як у порівнянні з передчасно народженими, так і з доношеними немовлятами без аритмій (MW U Test: $p_{1a,2a} < 0,001$, $p_{1a,16} < 0,001$). Серед передчасно народжених дітей дещо вищі рівні ІМА мали новонароджені з аритміями, особливо у співставленні з доношеними групи порівняння (MW U Test: $p_{2a,16} < 0,001$). Між групами передчасно народжених дітей статистично значущих відмінностей за значеннями ІМА не встановлено. Таким чином, доношені немовлята з аритміями мали найбільш виражене ураження міокарда, у порівнянні з дітьми інших груп.

Таблиця 3.4

Показники ІМА в підгрупах новонароджених основної групи та групи порівняння (Me [Lq; Uq])

Основна група		Група порівняння		p
Доношені 1а група (n=12)	Передчасно народжені 1б група (n=42)	Доношені 2а група (n=17)	Передчасно народжені 2б група (n=19)	
4733,8 [3159,9; 5454,5]	2821,6 [1872,6; 3739,5]	1374,3 [885,8; 1902,6]	2370,9 [1624,9; 3861,1]	$p_{1a,2a} < 0,001$ $p_{2a,1b} < 0,001$ $p_{1a,2b} < 0,05$ $p_{2a,2b} < 0,05$
Основна група		Група порівняння		
з асфіксією 1а група (n=38)	без асфіксії 1 б група (n=16)	з асфіксією 2а група (n=8)	без асфіксії 2б група (n=28)	
3145,6 [2092,5; 4670,9]	2832,8 [2040,3; 3434,0]	3228,3 [2387,0; 5469,6]	1511,3 [1003,0; 2106,7]	$p_{1a,2b} < 0,001$ $p_{1b,2b} < 0,05$ $p_{2a,2b} < 0,01$

Найвищі показники ІМА серед новонароджених основної групи мали діти з асфіксією у співставленні з немовлятами без асфіксії та аритмій (MW U Test: $p_{1a,2b} < 0,001$). Серед новонароджених без асфіксії діти з аритміями також мали достовірно вищі значення ІМА, ніж немовлята групи порівняння (MW U Test: $p_{1b,2b} < 0,05$).

Таким чином, при наявності порушень серцевого ритму та провідності, більшого ураження зазнає міокард доношених немовлят та дітей, які перенесли асфіксію при народженні.

Враховуючи отримані результати порівняльного аналізу рівнів ІМА у новонароджених основної групи та групи порівняння, а також наявність

достовірних розбіжностей між його значеннями в підгрупах немовлят різної гестаційної зрілості та з асфіксією при народженні, було проведено поглиблене вивчення кореляційних зв'язків ІМА.

Шляхом визначення бісеріального коефіцієнту кореляції було встановлено, що рівні ІМА у новонароджених з аритміями на тлі асфіксії при народженні мають зв'язок із ступенем тяжкості асфіксії ($r_{bs} = 0,3$; $p < 0,05$). Особливої уваги заслуговує наявність кореляції ІМА із гестозами ($r_{bs} = 0,3$; $p < 0,05$), олігогідроамніоном ($r_{bs} = 0,3$; $p < 0,05$) та анеміями вагітних ($r_{bs} = 0,3$; $p < 0,05$), які призводять до формування кисневого дефіциту в організмі плода з подальшим розвитком оксидативного стресу та метаболічних порушень в кардіоміоцитах. Даний патологічний процес сприяє формуванню ураження серцевого м'язу, що проявляється порушеннями серцевого ритму і провідності та корелює з підвищенням рівнів ІМА у даної групи новонароджених. Розвиток оксидативного стресу в кардіоміоцитах обумовлює розвиток дихальних розладів з необхідністю проведення сурфактантної терапії новонародженим з аритміями на тлі перенесеної асфіксії (сурфактант-терапія : $r_{bs} = 0,3$; $p < 0,05$).

Для визначення функціональної залежності між рівнем ІМА крові та іншими параметрами у новонароджених з аритміями на тлі асфіксії проведено множинний регресивний аналіз із покроковим вилученням незначущих змінних з регресивної моделі, в результаті якого була одержана математична модель:

$$\begin{aligned} \text{ІМА крові} = & -25,396 + (65,54 * p\text{CO}_2) - \\ & (103,61 * \text{ВЕ}) + (25,62 * \text{КФК-МВ}) + (109,91 * S_{\text{V6}}) \end{aligned} \quad (3.2)$$

Високий рівень коефіцієнту множинної кореляції та коефіцієнту детермінації (табл. 3.5) демонструють наявність «тісного» зв'язку між рівнем ІМА та станом КЛС із ступенем залученості механізмів компенсації організму новонароджених з аритміями ($p\text{CO}_2$, $p = 0,001$; ВЕ , $p = 0,026$).

Таблиця 3.5

Множинний регресійний аналіз щодо рівня ІМА у новонароджених з аритміями на тлі асфіксії

($R=0,812$; $R_2=0,672$; $AdjR2=0,631$; $F=16,396$; $p<0,001$)

Параметри	Бета (β)	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	p
Вільний член			-25,366	9,035	0,843
pCO ₂	0,495	0,118	65,54	15,637	0,001
BE	-0,274	0,118	-103,61	44,456	0,026
КФК-МВ	0,221	0,1026	25,62	11,910	0,039
амплітуда S у V ₆ (S _{V6})	0,265	0,103	109,91	42,55	0,015

Перенесена асфіксія призводить до ураження кардіоміоцитів (КФК-МВ, $p=0,039$) та порушення поширення хвилі збудження в базальних відділах лівого шлуночка (амплітуда S у V₆, $p=0,015$).

Отже, ІМА корелює із ризиком розвитку електричної нестабільності міокарда шлуночків та може бути корисним маркером ризику розвитку аритмій у новонароджених після перенесеної асфіксії.

Порівняльний аналіз кореляційної матриці ІМА у новонароджених з аритміями при розподілі групи за терміном гестації при народженні виявив певні відмінності у формуванні зв'язків у новонароджених різної гестаційної зрілості. У доношених рівні ІМА мали тісний зв'язок із формуванням асфіксії ($r_{bs} = 0,6$; $p<0,05$) та обумовлювали важкість стану новонародженого з необхідністю проведення реанімаційних заходів у пологовій залі ($r_{bs} = 0,6$; $p<0,01$).

Для побудови функціональної залежності між рівнем ІМА у пуповинній крові та числовими змінними у доношених дітей з аритміями використовували процедуру множинного регресивного аналізу, в результаті якого була одержана математична модель:

$$\text{ІМА крові} = 10952,55 - (1329,97 * T_{\text{III}}) + (932,26 * d \text{ ВАП}) - (12,07 * QTc). \quad (3.3)$$

Високий рівень коефіцієнту множинної кореляції та коефіцієнту детермінації (табл. 3.6) демонструють наявність «тісного» зв'язку між рівнем ІМА як маркера формування оксидативного стресу в кардіомиоцитах, та розвитком у доношених дітей персистування фетальних комунікацій з об'ємним навантаженням на мале коло кровообігу та, отже, до порушенням постнатальної гемодинамічної перебудови камер серця.

Таблиця 3.6

**Множинний регресійний аналіз щодо рівня ІМА у доношених
новонароджених з аритміями
($R=0,902$; $R_2=0,814$; $AdjR2=0,734$; $F=10,202$; $p=0,006$)**

Параметри	Бета (β)	Стандартна похибка β	В	Стандартна похибка В	р
Вільний член			10952,55	5159,128	0,071
Тривалість Т у III (T_{III})	-0,632	0,233	-1329,97	490,878	0,030
Діаметр ВАП (д ВАП)	0,455	0,253	932,26	519,383	0,012
QTc	-0,209	0,205	-12,07	11,855	0,034

Наявність зв'язків ІМА із станом кінцевої фази реполяризації (тривалість Т у III, $p=0,03$), тривалістю сумарного часу деполяризації і реполяризації міокарда шлуночків (QTc, $p=0,034$) та діаметром ВАП ($p=0,012$) свідчить на користь того, що ІМА може бути використаний у прогнозування ризику розвитку загрозливих життю аритмій у доношених дітей з аритміями. Серед факторів анамнезу у передчасно народжених дітей вплив на формування кардіальних розладів у вигляді порушень серцевого ритму формувала наявність гестозу під час вагітності ($r_{\text{bs}} = -0,3$; $p < 0,05$).

Для побудови функціональної залежності між рівнем ІМА у пуповинній крові та числовими змінними у передчасно народжених дітей з аритміями використовували процедуру множинного регресивного аналізу, в результаті якого була одержана математична модель:

$$\begin{aligned} \text{ІМА крові} = & -1601,59 + (0,32 * \text{ЛДГ}) + (851,4 * P) + (56,93 * p\text{CO}_2) \\ & + (1352,95 * \text{копептін}) \end{aligned} \quad (3.4)$$

Коефіцієнт множинної регресії ($R=0,770$) відображає наявність сильного статистично значущого зв'язку між рівнем ІМА та ЛДГ, амплітудою P, $p\text{CO}_2$ та копептіном (табл. 3.7). У той самий час, коефіцієнт детермінації (R^2) дає можливість говорити, що підвищення рівня ІМА у крові передчасно народжених дітей з аритміями пояснюється зміною рівня незалежних складових цього рівняння регресії.

Таблиця 3.7

Множинний регресійний аналіз щодо рівня ІМА у передчасно народжених дітей з аритміями

($R=0,770$; $R^2=0,592$; $\text{Adj}R^2=0,546$; $F=12,719$; $p<0,001$)

Параметри	Бета (β)	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	p
Вільний член			-1601,59	878,247	0,077
ЛДГ	0,193	0,112	0,32	0,184	0,049
амплітуда P (P)	0,269	0,110	851,40	347,491	0,019
$p\text{CO}_2$	0,402	0,135	56,93	19,078	0,005
копептін	0,307	0,131	1352,95	577,112	0,025

Отже, в патогенезі підвищення рівню ІМА у передчасно народжених з неонатальними аритміями відіграє істотну роль стан енергозабезпечення клітин (ЛДГ, $p=0,049$), ступінь залученості респіраторної ланки компенсаторного механізму підтримки оптимальної клітинної кислотно-

лужної рівноваги ($p\text{CO}_2$, $p=0,005$). Поряд з цим, у передчасно народжених дітей підвищення рівнів ІМА є відображенням ступіню розвитку ендogenous стресу (копептін, $p=0,025$) та пов'язано із швидкістю розповсюдження електричного імпульсу міокардом передсердь (тривалість P, $p=0,019$).

Висновки до розділу 3

Таким чином, порівняльний аналіз рівнів біохімічних маркерів ураження міокарда встановив наступні результати. Тропонін I, хоча і є давно вивченим специфічним маркером ураження міокарда та досить широко застосовується в клінічній практиці, не виявив статистичних відмінностей у новонароджених з аритміями у співставленні з групою порівняння та при розподілі дітей основної групи за терміном гестації та в залежності від перенесеної асфіксії. На нашу думку, така ситуація пояснюється замалим часом від початку дії факторів ураження міокарда до суттєвого підвищення рівнів цього маркеру при визначенні у пуповинній крові.

Результати паралельного визначення рівнів копептіну та ІМА продемонстрували більш широкі можливості застосування цих досить нових біохімічних маркерів в неонатальній практиці, а саме з метою ранньої діагностики ураження міокарда та прогнозування розвитку постгіпоксичних ускладнень у вигляді порушень серцевого ритму та провідності як у новонароджених в цілому, так і у немовлят різного терміну гестації при народженні.

Копептін виявив статистично значиме підвищення своїх рівнів ($N=27,3$, $p<0,0001$) у немовлят з аритміями на тлі перенесеної асфіксії (MW U Test: $p_{1a,26}<0,01$). Підвищення рівня копептіну корелювало з тяжкістю асфіксії ($r_{bs}=0,4$; $p<0,01$) та зниженням вольтажу ($r_{bs} = -0,3$; $p<0,05$) в даній когорті дітей. Доведено, що в патогенезі підвищення копептіну у новонароджених дітей з аритміями на тлі перенесеної асфіксії відіграє істотну роль стан адаптації при народженні (оцінка за Апгар на 1 хвилині, $p=0,013$), порушення КЛС (рН, $p=0,01$) та показники Са пуповинної крові ($p=0,045$). Ці процеси, поряд із

змінами реологічних властивостей крові (рівень тромбоцитів, $p=0,022$), призводять до електрофізіологічних порушень роботи міокарда, що підтверджується зв'язком копептіну із станом кінцевої фази реполяризації міокарда шлуночків у правих грудних відведеннях (амплітуда T у відведенні V_1 , $p=0,017$), із дилатаційними змінами передсердь, з огляду збільшення часу охопту їх збудженням (тривалість P, $p=0,044$) та параметрами довжини серцевого циклу (з мінімальним синусовим RR, $p=0,03$).

Визначення рівнів ІМА встановило високо його значиме підвищення як у новонароджених з порушеннями серцевого ритму ($p<0,001$), так і при розподілі дітей основної групи за терміном гестації ($N=27,5$, $p<0,001$; MW U Test: $p_{1a,2a}<0,001$; $p_{2a,16}<0,001$), із найбільшим ураженням міокарда доношених дітей ($p_{1a,26}<0,05$) та у немовлят з асфіксією при народженні ($N=25,3$, $p<0,001$; MW U Test: $p_{1a,26}<0,001$). Було отримано широкий спектр корелятивних відносин ІМА із даними анамнезу та лабораторно-інструментальними показниками стану ССС. Підвищення його рівнів у новонароджених з аритміями на тлі асфіксії співвідносилось із розвитком гестозів ($r_{bs} = 0,3$; $p<0,05$), олігогідроамніоном ($r_{bs} = 0,3$; $p<0,05$), анеміями вагітних ($r_{bs} = 0,3$; $p<0,05$) та із необхідністю проведення сурфактантної терапії ($r_{bs} = 0,3$, $p<0,05$). В даній групі пацієнтів отримані функціональні залежності рівнів ІМА пуповинної крові від метаболічних порушень (pCO_2 , $p=0,001$; BE, $p=0,026$), ступеня ураження кардіоміоцитів (КФК-МВ, $p=0,039$) та порушення поширення хвилі збудження в базальних відділах лівого шлуночка (амплітуда S у V_6 , $p=0,015$). У доношених дітей ІМА корелював із формуванням асфіксії ($r_{bs} = 0,6$, $p<0,05$) та обумовлював важкість стану новонародженого з необхідністю проведення реанімаційних заходів у пологовій залі ($r_{bs} = 0,6$; $p<0,01$). Встановлено зв'язок підвищення ІМА від стану кінцевої фази реполяризації (тривалість T у III, $p=0,03$), персистування фетальних комунікацій (d ВАП, $p=0,012$) та від тривалості електричної систоли міокарда шлуночків (QTc, $p=0,034$).

У передчасно народжених дітей з порушеннями серцевого ритму ІМА співвідносився із наявністю гестозів під час вагітності ($r_{bs} = -0,3$; $p < 0,05$). Серед функціональних зв'язків в даній групі пацієнтів методом множинної регресії встановлено залежності ІМА із ЛДГ ($p = 0,049$), амплітудою Р ($p = 0,019$), pCO_2 ($p = 0,005$) та копептіном ($p = 0,025$).

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1.Іванова Є. В. Діагностична значимість серцевих біомаркерів у новонароджених з неонатальними аритміями на тлі асфіксії при народженні / М. О. Гончарь, Є. В. Іванова // Кардіологія в Білорусі. – 2019. – Т. 11. – № 4. – С.576-589.

2.Ivanova Ye. A possible role of troponin I, copeptin and ischemia-modified albumin in prognosis of the development of post-hypoxic myocardial damage in newborns / M. Gonchar, Ye. Ivanova, I. Kondratova // Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine. – 2020. – №9(1):e090134. – Режим доступа : doi: 10.7363/090134.

3.Іванова Е. В. Маркеры повреждения миокарда у новорожденных с нарушениями сердечного ритма и проводимости / М. А. Гончарь, Е. В. Иванова // Сборник тезисов докладов LXXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2019». – Минск, 17-19 апреля 2019. – С. 1188.

4.Ivanova Ye. Prediction of the development of neonatal arrhythmias / M. Gonchar, Ye. Ivanova, I. Kondratova, V. Komova // Medical sciences: history, modernity, future, EU experience: International scientific and practical conference, Wloclawek, September 27-28, 2019 : abstract book / Kujawska Szkoła Wyższa in Wloclawek. – Wloclawek, 2019. – P.37-40 .

РОЗДІЛ 4

ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З ПОРУШЕННЯМИ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА ПРОВІДНОСТІ

Неінвазивними методами дослідження стану електричної активності серця прийнято вважати стандартну поверхневу електрокардіографію та добове моніторування ЕКГ.

Стандартна поверхнева ЕКГ дозволяє провести аналіз показників серцевого ритму та провідності в конкретному проміжку часу шляхом реєстрації серії коротких послідовних одноканальних записів. Слід зазначити, що на якість отриманих електрокардіограм часто впливає психоемоційний стан новонародженої дитини на момент запису, обумовлюючи наявність великої кількості артефактів та незручності у фіксації електродів. До того ж, записи ЕКГ, за рахунок своєї невеликої тривалості, не дають в повному обсязі інформації щодо електричної активності серця та варіабельності серцевого ритму.

Холтерівське (амбулаторне, добове) моніторування ЕКГ не призводить до суттєвого втручання в життєдіяльність новонародженого та дозволяє документувати зміни параметрів електрокардіографії під час нормальної життєдіяльності дитини (сон, годування, неспокій, медичні маніпуляції та ін.). ХМ-ЕКГ забезпечує точність вимірювання основних параметрів електричної активності серця та параметрів варіабельності серцевого ритму протягом тривалого періоду часу з наступним їх програмним аналізом. Внаслідок своєї безпечності, а також високої чутливості та специфічності холтерівське моніторування є стандартною методикою діагностики та диференційної діагностики різних видів неонатальних аритмій [36, 103, 181].

Слід зазначити, що аналіз варіабельності серцевого ритму є однією з неінвазивних методик оцінки стану автономної регуляції серцевої діяльності,

механізмів регуляції фізіологічних функцій [80, 131], визначення стану яких особливо важливо в неонатальному періоді, коли організм дитини налаштовується на позаутробне існування, та саме тому може бути корисним інструментом для прогнозування розвитку несприятливих кардіальних подій.

Визначення стану вегетативної регуляції серцевої діяльності знайшло широке використання при різній патології в неонатальній практиці. На сьогодні тривають пошуки нових методик та показань для проведення аналізу ВСР. Літературні дані свідчать про вивчення ВСР з метою характеристики вегетативної регуляції, діагностики порушень ритму серця у новонароджених з різним терміном гестації та вагою [59, 137, 241, 242] та визначення ризику розвитку раптової малюкової смертності [124]. Наявні дані щодо доцільності визначення ВСР для оцінки впливу особливостей пологової діяльності [93], інфекційного процесу [3, 5] на автономну регуляцію та визначення стану дитини при народженні [43]. Залишаються актуальними питання пошуку залежності змін ВСР від характеру постгіпоксичного ураження ЦНС [112], впливу лікувальної гіпотермії [197] та прогнозування ступеня неврологічного ураження або несприятливого неврологічного розвитку у новонароджених з неонатальною енцефалопатією [129]. Визначення ВСР застосовується для оцінки впливу стероїдної терапії під час проведення штучної вентиляції легень [2] та для прогнозування невдалої екстубації у передчасно народжених дітей, в тому числі, з екстремально низькою масою тіла при народженні [174]. Недавні дослідження вказують на роль ВСР в оцінці впливу тривалого больового синдрому [27], ефективності анестезії та потреби в анальгетиках у новонароджених та дітей раннього віку [201]. Характеристика ВСР знайшла своє застосування для визначення змін ЧСС як міри результату втручання при годуванні у передчасно народженої дитини [135], визначення затримки розвитку ланок вегетативної регуляції під час сну [188] та формування групи ризику щодо розвитку дезадаптивних реакцій на події догляду [61]. Тривають дослідження щодо вивчення ВСР для характеристики стану вегетативної

регуляції у новонароджених від матерів з екстрагенітальною патологією [160], впливу рівню багатоланцюгових жирних кислот на розвиток ЦНС [45] та некон'югованої гіпербілірубінемії на вегетативні функції у немовлят [133].

З літературних джерел відомо, що характеристика часових параметрів варіабельності ритму серця є простим методом статистичного аналізу даних ЕКГ, яка розділяє серцево-судинні зміни на специфічні частотні компоненти, надаючи кількісну інформацію щодо симпатичних та парасимпатичних впливів на роботу ССС, тому знайшла своє використання для безпосередньої кількісної оцінки ВСР [129]. На процеси вегетативної регуляції серцевого ритму у новонароджених впливають багато факторів, серед яких домінуючий несприятливий вплив чине саме перинатальна гіпоксія [93, 214].

4.1. Стан електричної активності міокарда у новонароджених з аритміями за даними стандартної електрокардіографії

Порівняльна характеристика стану електричної активності міокарда у новонароджених проводилась шляхом аналізу показників ЧСС, положення електричної осі, параметрів зубців Р, R, S, Т, інтервалів PQ, QRS, QT, співвідношення R/S у V₁ та у V₆, аналізу показників SV₁ + RV₆ та SV₄ + RV₄. Статистичні відмінності було отримано лише за значеннями амплітуди зубця R у відведенні V₆, які були меншими від таких в групі порівняння (5,0 [4,0; 8,0] та 7,0 [4,0; 10,5] відповідно, p<0,01). Це свідчить, що у новонароджених з аритміями міокард лівого шлуночка є електрично менш активним та, таким чином, виконує менше систолічне навантаження.

Порушення процесів реполяризації міокарда шлуночків встановлено у 84 (66,7±4,2%) новонароджених основної групи. З них 37 (44,0±5,4%) немовлят мали елевацію сегменту ST більше 1 мм, у 47 (56,0±5,4%) дітей діагностовано депресію сегменту ST більше 1 мм.

За даними поверхневої ЕКГ порушення серцевого ритму та провідності було встановлено у 87 (69,0±4,1%) новонароджених основної групи. Таким

чином, у порівнянні з даними добового моніторингу ЕКГ, чутливість стандартної поверхневої ЕКГ склала 69,0 %.

Серед діагностованих порушень серцевого ритму та провідності доведено частіше зустрічалася блокада правої ніжки пучка Гісса $-55,2 \pm 5,3\%$ ($p < 0,05$). Спостерігалася тенденція до домінування порушень автоматизму синусового вузла у вигляді тахіаритмій та формування передсердної ектопічної активності з дебютом суправентрикулярної екстрасистоїї. Серед патології проведення імпульсу через атріо-вентрикулярний вузол дещо частіше діагностувалася атріо-вентрикулярна блокада 1 ступеню.

Аналіз вікових відмінностей порушень серцевого ритму та провідності в неонатальний період (рис. 4.1) показав, що у доношених дітей частіше зустрічалися брадіаритмії ($p < 0,05$) та передсердна екстрасистоїя ($p < 0,05$) у порівнянні з передчасно народженими немовлятами.

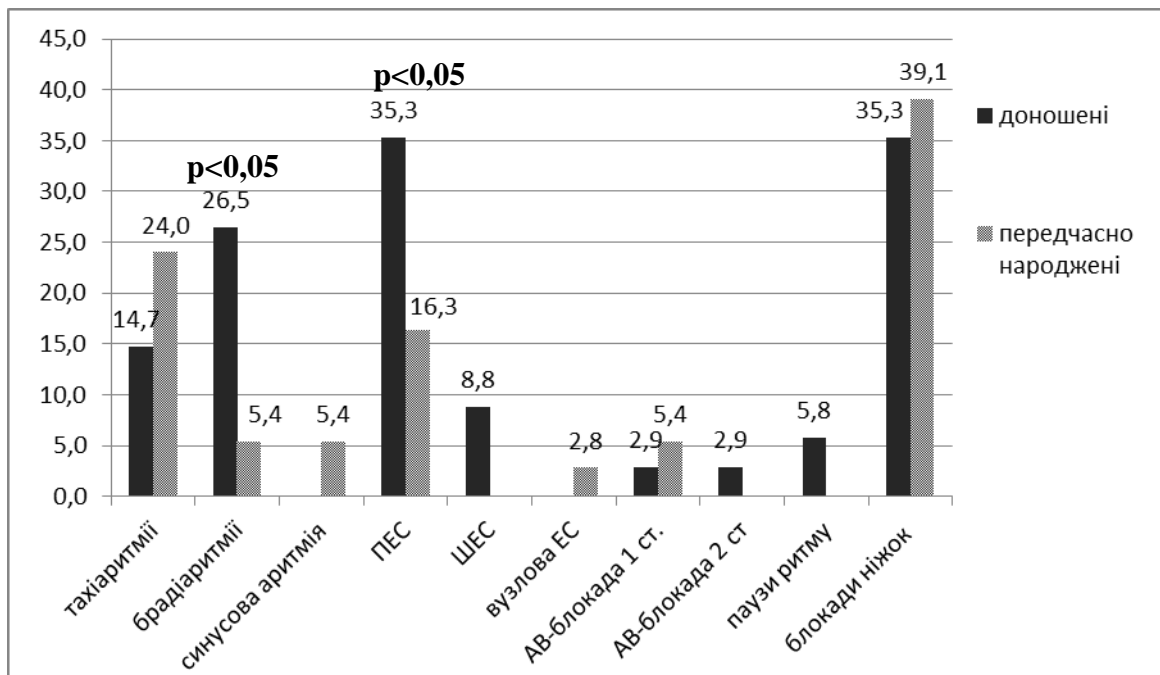


Рис. 4.1 Структура неонатальних аритмій при розподілі новонароджених основної групи за терміном гестації.

Передчасно народжені дещо частіше мали тахіаритмії, синусову аритмію, порушення атріо-вентрикулярної провідності 1 ступеню та блокаду правої ніжки пучка Гісса. Тенденція до превалювання цих розладів серцевого ритму у передчасно народжених немовлят пояснюється наявністю гестаційної залежності у дозріванні центральних структур вегетативної регуляції серцевої діяльності з переважанням симпатичних впливів, а також анатомічним і функціональним переважанням правого шлуночка.

4.1.1. Стан електричної активності міокарда у новонароджених з аритміями різної гестаційної зрілості за даними ЕКГ

Проведений аналіз Краскела-Уолліса підтвердив наявність міжгрупових відмінностей за значеннями ЧСС ($N=13,018$; $p<0,01$), амплітудою P ($N=3,3$; $p<0,05$), R у V_6 ($N=7,2$; $p<0,05$), S у V_4 ($N=10,07$; $p<0,05$) та сумою $S_{V_4} + R_{V_4}$ ($N=9,3$; $p<0,05$) у обстежених пацієнтів. Це дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп статистично значущо відрізняються між собою, а значення окреслених параметрів залежать від належності новонародженого до тієї чи іншої групи (табл. 4.1). Передчасно народжені діти основної групи мали вищі показники ЧСС у співставленні з доношеними тієї ж групи (MW U Test: $p_{1a,16}<0,05$). Значення електричної активності передсердь мали найвищі значення у доношених новонароджених без аритмій, особливо у співставленні з передчасно народженими основної групи (MW U Test: амплітуда P: $p_{2a,16}<0,01$).

Встановлено, що міокард лівого шлуночка як доношених, так і передчасно народжених дітей з аритміями є більш вразливим, що знайшло своє підтвердження у статистично меншій його електричній активності (R у V_6), у порівнянні з доношеними дітьми основної групи (MW U Test: $p_{1a,2a}<0,01$, $p_{2a,16}<0,05$).

Таблиця 4.1

Показники ЕКГ в підгрупах новонароджених основної групи та групи порівняння (Me [Lq; Uq])

Параметри ЕКГ	Основна група		Група порівняння		p
	Доношені 1а група (n=34)	Передчасно народжені 1б група (n=92)	Доношені 2а група (n=24)	Передчасно народжені 2б група (n=37)	
ЧСС, уд./хв.	144,0 [105,0; 155,0]	150,0 [140,0; 170,0]	141,0 [128,0; 154,0]	146,0 [135,0; 165,0]	$p_{1a,1б} < 0,05$ $p_{2a,2б} > 0,05$ $p_{2б,1б} > 0,05$
Амплітуда P, мм	1,5 [1,0; 2,0]	1,5 [1,0; 2,0]	1,7 [1,5; 2,0]	1,5 [1,0; 2,0]	$p_{2a,1б} < 0,01$
Амплітуда R у V ₆ , мм	5,0 [3,0; 8,0]	5,5 [4,0; 8,0]	8,0 [6,0; 11,5]	6,0 [4,0; 10,0]	$p_{1a,2a} < 0,01$ $p_{2a,1б} < 0,05$
Амплітуда S у V ₄ , мм	13,0 [12,0; 20,0]	12,0 [9,5; 14,0]	12,0 [7,5; 14,0]	13,0 [12,0; 15,0]	$p_{1a,1б} < 0,05$
S _{V4} + R _{V4} , мм	30,0 [21,0; 32,0]	22,0 [18,0; 31,0]	23,5 [17,0; 26,0]	25,0 [18,0; 31,0]	$p_{1a,2a} < 0,05$

За показниками електричної активності міокарда у перехідній зоні серця (S у V₄) встановлено, що доношені немовлята основної групи мали найвищі показники серед усіх підгруп (MW U Test: $p_{1a,2a} < 0,05$) із статистичної різницею з показниками доношених дітей без аритмій.

4.1.2. Стан електричної активності міокарда у новонароджених з аритміями на тлі асфіксії при народженні за даними ЕКГ

Проведений аналіз методом міжгрупового попарного порівняння Краскела-Уолліса підтвердив наявність міжгрупових відмінностей за

значеннями амплітуди R у V₆ (H=9,2; p<0,05) та амплітуди P (H=15,7; p<0,01) у обстежених пацієнтів (табл. 4.2). Це дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп статистично значущо відрізняються між собою, а амплітуда P та R у V₆ залежать від належності новонародженого до тієї чи іншої групи. У пацієнтів з аритміями на тлі асфіксії при народженні наявна більш висока електрична активність правого передсердя (MW U Test: амплітуда P, p_{1a16}<0,01). З огляду на це, можна припустити, що діти з аритміями на тлі асфіксії можуть мати дисбаланс в постнатальній перебудові центральної гемодинаміки з більш тривалим навантаженням на праві відділи серця.

Таблиця 4.2

Показники ЕКГ в підгрупах новонароджених основної групи та групи порівняння (Me [Lq; Uq])

Параметри ЧСС	Основна група		Група порівняння		p
	з асфіксією 1а група (n=63)	без асфіксії 1б група (n=63)	з асфіксією 2а група (n=14)	без асфіксії 2б група (n=47)	
Амплітуда P, мм	1,8 [1,5; 2,0]	1,0 [1,0; 1,8]	1,5 [1,0; 2,0]	1,5 [1,0; 2,0]	p _{1a16} <0,01
Амплітуда R у V ₆ , мм	6,0 [4,0; 8,0]	4,0 [4,0; 8,0]	6,5 [5,0; 12,0]	7,0 [4,0; 10,5]	p _{16,26} <0,05

Найвищу електричну активність міокарда лівого шлуночка за показниками амплітуди R у V₆ мали новонароджені без аритмії та асфіксії, у співставленні з дітьми з порушеннями ритму та провідності (MW U Test: p_{16,26}<0,05).

4.2. Структура порушень серцевого ритму та аналіз вегетативної регуляції серцевої діяльності за даними добового моніторингу ЕКГ

З метою характеристики порушень серцевого ритму та провідності та уточнення особливостей параметрів електричної активності у новонароджених з аритміями було проведено добове моніторування ЕКГ з розгорнутим аналізом добових показників ЧСС (середня, мінімальна, максимальна, циркадний індекс), параметрів довжини серцевого циклу (мінімальний та максимальний RR), інтервалу QT та аналізом вегетативної регуляції серцевої діяльності (SDNN, індексу SDANN, rMSSD та PNN50.).

Слід зазначити, що аналіз варіабельності серцевого ритму є однією з неінвазивних методик оцінки стану автономної регуляції серцевої діяльності, механізмів регуляції фізіологічних функцій [80, 131], визначення стану яких особливо важливо в неонатальному періоді, коли організм дитини налаштовується на позаутробне існування, та саме тому може бути корисним інструментом для прогнозування розвитку несприятливих кардіальних подій.

Визначення стану вегетативної регуляції серцевої діяльності знайшло широке використання при різній патології в неонатальній практиці. На сьогодні тривають пошуки нових методик та показань для проведення аналізу ВСР. Літературні дані свідчать про вивчення ВСР з метою характеристики вегетативної регуляції, діагностики порушень ритму серця у новонароджених з різним терміном гестації та вагою [59, 137, 241, 242] та визначення ризику розвитку раптової малюкової смертності [124]. Наявні дані щодо доцільності визначення ВСР для оцінки впливу особливостей пологової діяльності [93], інфекційного процесу [3, 5] на автономну регуляцію та визначення стану дитини при народженні [43]. Залишаються актуальними питання пошуку залежності змін ВСР від характеру постгіпоксичного ураження ЦНС [112], впливу лікувальної гіпотермії [197] та прогнозування ступеня неврологічного ураження або несприятливого неврологічного розвитку у новонароджених з неонатальною енцефалопатією

[129]. Визначення ВСР застосовується для оцінки впливу стероїдної терапії під час проведення штучної вентиляції легень [2] та для прогнозування невдалої екстубації у передчасно народжених дітей, в тому числі, з екстремально низькою масою тіла при народженні [174]. Недавні дослідження вказують на роль ВСР в оцінці впливу тривалого больового синдрому [27], ефективності анестезії та потреби в анальгетиках у новонароджених та дітей раннього віку [201]. Характеристика ВСР знайшла своє застосування для визначення змін ЧСС як міри результату втручання при годуванні у передчасно народженої дитини [135], визначення затримки розвитку ланок вегетативної регуляції під час сну [188] та формування групи ризику щодо розвитку дезадаптивних реакцій на події догляду [61]. Тривають дослідження щодо вивчення ВСР для характеристики стану вегетативної регуляції у новонароджених від матерів з екстрагенітальною патологією [160], впливу рівню багатоланцюгових жирних кислот на розвиток ЦНС [45] та некон'югованої гіпербілірубінемії на вегетативні функції у немовлят [133].

З літературних джерел відомо, що характеристика часових параметрів варіабельності ритму серця є простим методом статистичного аналізу даних ЕКГ, яка розділяє серцево-судинні зміни на специфічні частотні компоненти, надаючи кількісну інформацію щодо симпатичних та парасимпатичних впливів на роботу ССС, тому знайшла своє використання для безпосередньої кількісної оцінки ВСР [129]. На процеси вегетативної регуляції серцевого ритму у новонароджених впливають багато факторів, серед яких домінуючий несприятливий вплив чине саме перинатальна гіпоксія [93, 214].

При порівнянні відповідних показників ЧСС в основній групі та в групі порівняння встановлено, що новонароджені з порушеннями серцевого ритму та провідності мали статистично вищі показники як середньодобової ЧСС ($p < 0,05$), так і максимальної ЧСС ($p < 0,05$) у порівнянні з немовлятами без аритмій (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Середньодобові показники ЧСС у новонароджених основної групи та групи порівняння (Me [Lq; Uq])

Параметри ЧСС	Основна група (n=126)	Група порівняння (n=61)	p
Середня ЧСС, уд./хв.	148,0 [135,0; 158,0]	141,0 [132,0; 148]	p<0,05
Максимальна ЧСС, уд./хв.	194,0 [182,0; 206,0]	189,0 [178,0; 200,0]	p<0,05
Мінімальний RR-інтервал, мс	253,5 [226,0; 281, 0]	281,0 [265,0; 304,0]	p<0,01
Максимальний RR-інтервал, мс	875,0 [718,0; 1085,0]	718,0 [648,0; 882,0]	p<0,01
QTc, мс	435,0 [412,0; 475,0]	427,0 [415,0; 435,0]	p<0,01

Показники мінімальної ЧСС та значення циркадного індексу, як міри співвідношення денної ЧСС до нічної ЧСС, мали зіставні за величиною показники. При порівнянні відповідних показників інтервалу RR (табл. 4.3) з'ясовано, що новонародженим з аритміями були притаманні статистично нижчі показники мінімального інтервалу (p<0,01) та вищі значення максимального інтервалу RR (p<0,01). Отримані результати пояснюються превалюванням більш високих значень всіх параметрів ЧСС, наявністю коротких передектопічних RR-інтервалів та постекстрасистолічних пауз, порушеннями провідності електричного імпульсу на різних рівнях провідної системи серця у дітей аритміями.

Довжина інтервалу QT є одним з найбільш клінічно значущих параметрів ЕКГ, оскільки зміни інтервалу QT різного генезу є фактором ризику розвитку шлуночкових тахіаритмій [58, 8]. Новонароджені з порушеннями серцевого ритму та провідності мали вищі показники QTc (p<0,01), що свідчать на користь наявної більш тривалої довжини

електричної систоли шлуночків з формуванням більш тривалого циркулювання електричного імпульсу та ризиком розвитку несприятливих серцевих подій саме у дітей основної групи (табл. 4.3).

При порівнянні відповідних параметрів ВСР в основній групі та в групі порівняння встановлено зіставні значення SDNN, індексу SDANN, rMSSD та PNN50. Проте, встановлені деякі тенденції заслуговують окремої уваги. Діти з аритміями мали тенденцію до зниження значень показників SDNN, індексу SDANN, rMSSD (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Показники варіабельності серцевого ритму у новонароджених
основної групи та групи порівняння (Me [Lq; Uq])**

Параметри ВСР	Основна група (n=126)	Група порівняння (n=61)	p
SDNN, мс	31,5 [26,0; 46,0]	34,0 [24,0; 47,0]	p>0,05
Індекс SDANN, мс	17,0 [13,0; 26,0]	20,0 [13,0; 27,0]	p>0,05
rMSSD, мс	13,0 [9,0; 22,0]	13,0 [10,0; 17,0]	p>0,05
pNN50, %	0,5 [0,2; 2,3]	0,4 [0,2; 1,0]	p>0,05

З огляду на отримані дані можна припустити, що у новонароджені з аритміями мають менш зрілу вегетативну регуляцію серцевого ритму та можуть сформувати групу ризику щодо розвитку ригідності серцевого ритму. Окрім цього, у немовлят з аритміями була визначена тенденція до зниження активності окремо симпатичної та парасимпатичної ланок регуляції роботи ССС. Тобто, новонароджені з аритміями можуть мати зменшену чутливість клітин синусового вузла до нейро-модулюючих впливів. Австралійські вчені доводять, що дана ситуація є вагомим чинником щодо розвитку несприятливих подій перинатального періоду [46], оскільки,

саме зміна ЧСС є пристосувальним механізмом адекватної адаптаційної відповіді організму, фактором компенсації на стресові чинники та несприятливі фактори внутрішнього та зовнішнього середовища за рахунок змін серцевого викиду [80, 183, 87]. Це пояснюється вищим впливом гомеометричного (частотно-залежного) механізму – ефекту Боудича саме у дітей під час внутрішньоутробного розвитку та в неонатальному періоді [80]. Слід зазначити, що значення pNN50, як показника співвідношення парасимпатичної та симпатичної ланок автономної регуляції залишаються дещо вищими, у співставленні із відповідними значеннями групи порівняння. Даний факт може свідчити про порушення взаємодії ланок вегетативного контролю серцевого ритму із зниженням тонуусу симпатичної регуляції.

Аналіз структури діагностованих за даними добового моніторингу ЕКГ неонатальних порушень серцевого ритму та провідності показав наступне. Частіше зустрічалися порушення автоматизму синусового вузла у вигляді тахіаритмії ($70,6 \pm 4,1\%$, $p < 0,05$), суправентрикулярна екстрасистолія ($35,7 \pm 4,3\%$, $p < 0,05$), міграція водія ритму ($27,8 \pm 4,0\%$) та транзиторне подовження інтервалу QT ($28,6 \pm 4,0\%$). Порушення процесів реполяризації мали $53,2 \pm 4,4\%$ новонароджених з аритміями ($p < 0,05$). Таким чином, тахіаритмії та суправентрикулярна екстрасистолія були найбільш частими видами неонатальних аритмій.

Для визначення функціональної залежності між тривалістю максимального інтервалу RR та числовими параметрами проведено процедуру множинного регресивного аналізу, в результаті якого була одержана математична модель:

$$\begin{aligned} \max RR = & 26,478 + (3,256 * \text{глюкоза}) - (0,286 * QT) - (1,177 * SDNN) + & (5.1) \\ & (1,742 * SDANN) + (0,695 * rMSSD) - (1,641 * pNN50) + (0,361 * dAo) \end{aligned}$$

Таблиця 4.5

Множинний регресійний аналіз щодо тривалості максимального інтервалу RR у новонароджених з аритміями (R=0,709; R₂=0,503; AdjR₂=0,441; F=8,097; p<0,001)

Параметри	Бета (β)	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	p
Вільний член			26,478	2,635	0,536
Глюкоза крові	0,159	0,098	3,256	2,0	0,041
QT	-0,475	0,118	-0,286	0,071	0,0002
SDNN	-1,255	0,566	-1,177	0,531	0,031
SDANN	0,963	0,339	1,742	0,614	0,006
rMSSD	1,024	0,415	0,695	0,282	0,02
pNN50	-0,727	0,358	-1,641	0,807	0,04
Діаметр аорти (дАо)	0,020	0,095	0,361	0,171	0,048

Високий рівень коефіцієнту множинної кореляції та коефіцієнт детермінації (табл. 4.5) демонструють наявність «тісного» зв'язку між змінами тривалості максимальної довжини серцевого циклу та довжиною QT (p=0,0002), показниками варіабельності серцевого ритму SDNN (p=0,031), SDANN (p=0,006), rMSSD (p=0,02), pNN50 (p=0,04), діаметром аорти (p=0,048) та показниками глюкози крові (p=0,041). Відомо, що такі біохімічні речовини як ЛДГ, ГГП, АЛТ та глюкоза мають важливе значення в забезпеченні клітин організму енергією [224]. Зміна рівнів глюкози на тлі респіраторних та метаболічних порушень різного генезу призводить до енергодефіциту в кардіоміоцитах провідної системи серця з розвитком порушень серцевого ритму та провідності, що знайшло своє підтвердження у впливі рівня даної речовини в крові на тривалість серцевого циклу. Вплив показників варіабельності серцевого циклу на довжину максимального RR пояснюється моделюючим впливом центральних вегетативних структур регуляції серцевої діяльності на ЧСС та тривалість серцевого циклу.

Важливою складовою загального аналізу даних ХМ-ЕКГ є показники корегованого інтервалу QT, оскільки зміни саме цього параметру є предикторами розвитку несприятливих серцевих подій перинатального періоду [195, 179, 159, 162]. Тому визначення чинників, які впливають на зміни цього показника посідає важливе місце в прогнозуванні розвитку неонатальних аритмій. Для визначення функціональної залежності між довжиною інтервала QTc та іншими числовими параметрами у новонароджених з аритміями проведено множинний регресивний аналіз із покроковим вилученням незначущих змінних з регресивної моделі, в результаті якого була одержана математична модель:

$$QTc = 67,614 + (1,331 * P_{\text{mean}} \text{ ЛА}) + (0,063 * \text{КФК}) + (3,52 * \text{Sat O}_2) \quad (4.2)$$

Таблиця 4.6

Множинний регресійний аналіз щодо показників QTc у новонароджених з аритміями (R=0,744; R₂=0,619; AdjR₂=0,516; F=8,10; p<0,001)

Параметри	Бета (β)	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	p
Вільний член			67,614	12,779	0,598
Середній тиск в ЛА (P _{mean} ЛА)	0,20	0,092	1,331	0,615	0,033
КФК	0,280	0,091	0,063	0,020	0,003
Сатурація кисню (Sat O ₂)	0,244	0,092	3,52	1,326	0,009

Коефіцієнт множинної регресії (R=0,744) відображає наявність сильного статистично значущого зв'язку між QTc та середнім тиском в ЛА, КФК та сатурацією кисню (табл. 4.6). У той самий час, коефіцієнт детермінації (R₂) дає можливість говорити, що зміни тривалості

корегованого інтервалу QT у новонароджених з порушеннями серцевого ритму та провідності пояснюється зміною рівня незалежних складових цього рівняння регресії. Всі ці чинники можуть приводити до пролонгації електричної систоли з формування циркуляції електричного імпульсу міокардом шлуночків. Це, в свою чергу, викликає електричну нестабільність кардіоміоцитів та підвищує ризик розвитку порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених.

4.2.1. Стан електричної активності міокарда у новонароджених з аритміями різної гестаційної зрілості за даними добового моніторингу ЕКГ

Проведений аналіз міжгрупового попарного порівняння Краскела-Уолліса підтвердив високий ступінь міжгрупових відмінностей за показниками середньої ЧСС ($N=37,65$, $p<0,001$), мінімальної ЧСС ($N=24,57$, $p<0,001$) та максимальної ЧСС ($N=15,3$, $p<0,01$) при розподілі новонароджених за терміном гестації (табл. 4.7). Насамперед зазначимо, що критерій H за всіма параметрами ЧСС високозначущий, який дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп статистично значущо відрізняються між собою, а параметрами ЧСС, що досліджувалися, залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи.

Найвищі показники середньої ЧСС (MW U Test: $p_{1a,16}<0,01$; $p_{2a,16}<0,01$) та мінімальної ЧСС (MW U Test: $p_{1a,16}<0,01$; $p_{2a,16}<0,01$) зареєстровано у передчасно народжених дітей з неонатальними аритміями, як у співставленні з доношеними тієї ж групи, так і з доношеними групи порівняння. Значення максимальної ЧСС також були найвищими у передчасно народжених дітей основної групи у співставленні з немовлятами інших підгруп, із статистичною різницею із доношеними без аритмій (MW U Test: $p_{2a,16}<0,01$).

Таблиця 4.7

**Середньодобові показники ЧСС в підгрупах новонароджених
основної групи та групи порівняння (Me [Lq; Uq])**

Параметри ЧСС	Основна група		Група порівняння		p
	Доношені 1а група (n=34)	Передчасно народжені 1б група (n=92)	Доношені 2а група (n=24)	Передчасно народжені 2б група (n=37)	
Середня ЧСС, уд./хв.	139,0 [123,0; 144,0]	152,0 [142,0; 160,0]	127,5 [124,0; 141,0]	146,0 [139,0; 155,0]	$p_{1a,2b} < 0,05$ $p_{2a,1b} < 0,01$ $p_{1a,1b} < 0,01$ $p_{2a,2b} < 0,01$
Мінімальна ЧСС, уд./хв.	104,5 [94,0; 114]	119,5 [106,5; 128,5]	103,0 [93,0; 113,0]	116,0 [108,0; 130,0]	$p_{1a,2b} < 0,01$ $p_{2a,1b} < 0,01$ $p_{1a,1b} < 0,01$ $p_{2a,2b} < 0,01$
Максималь на ЧСС, уд./хв.	187,0 [175,0; 203,0]	197,0 [185,5; 206,5]	182,5 [171,5; 193,0]	194,0 [182,0; 202,0]	$p_{2a,1b} < 0,01$

За значеннями циркадного індексу статистичних відмінностей між групами не встановлено ($H=7,2$; $p>0,05$).

Отримані дані щодо наявності вищих показників ЧСС серед передчасно народжених дітей, у порівнянні з доношеними, узгоджуються з даними світової літератури [80]. Передчасно народжені діти мають фізіологічно більш незрілу центральну систему регуляції серцевого ритму, з превалюванням симпатичних впливів, у порівнянні з доношеними дітьми. Цей механізм є компенсаторним та необхідним для покриття більш високі метаболічних потреб передчасно народжених дітей шляхом гомеометричного механізму контролю серцевого викиду [80]. Проте, високі цифри ЧСС

потребують додаткових енерговитрат для забезпечення ефективної інотропної функції. Така ситуація може сформувати порочне коло у передчасно народжені немовлят з порушеннями серцевого ритму та провідності та призвести у цих дітей до розвитку несприятливих гемодинамічних подій [80, 53].

Аналіз показників інтервалу RR при розподілі дітей основних груп за терміном гестації методом міжгрупового попарного порівняння Краскела-Уолліса встановив високий ступінь міжгрупових відмінностей показників мінімального інтервалу RR ($H=23,3$; $p<0,001$), середнього QT ($H=13,7$; $p<0,01$) та QTc ($H=11,0$; $p<0,05$) у обстежених дітей (табл. 4.8). Це доводить, що статистичні характеристики означених показників різних груп статистично значущо відрізняються між собою, а тривалість мінімального інтервалу RR, середнього QT та QTc, що досліджувалися, залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи. Найнижчі значення мінімального інтервалу RR зареєстровано у доношених немовлят основної групи у співставленні із доношеними групи порівняння (MW U Test: $p_{1a,2a}<0,01$). Цей факт пояснюється статистично вищим відсотком передсердної ектопічної активності ($p<0,05$) саме в цій групі дітей (табл. 4.10) з формуванням коротшого передектопічного інтервалу. Передчасно народжені діти мали статистично нижчі значення мінімального інтервалу RR впродовж доби у порівнянні з доношеними дітьми без аритмій (MW U Test: $p_{2a,16}<0,01$). Найвищі показники як середнього QT (MW U Test: $p_{1a,16}<0,01$), так і QTc (MW U Test: $p_{1a,26}<0,01$) мали доношені новонароджені з аритмією. За показником QTc. Серед передчасно народжених отримано співставні значення. За показниками максимального інтервалу RR достовірних розбіжностей не встановлено ($H=9,5$; $p>0,05$).

Таблиця 4.8

**Середньодобові показники інтервалу RR в підгрупах
новонароджених основної групи та групи порівняння (Me [Lq; Uq])**

Параметри	Основна група		Група порівняння		p
	Доношені 1а група (n=34)	Передчасно народжені 1б група (n=92)	Доношені 2а група (n=24)	Передчасно народжені 2б група (n=37)	
Мінімальний RR-інтервал, мс	250,0 [203,0; 281,0]	261,0 [230,0; 281,0]	292,5 [277,0; 312,0]	265,0 [257,0; 281,0]	$p_{1a,2a} < 0,01$ $p_{2a,1б} < 0,01$
Максимальний RR-інтервал, мс	875,0 [757,0; 992,0]	874,0 [714,0; 1085,0]	726,0 [663,0; 867,0]	710,0 [632,0; 937,0]	$p_{1a,1б} > 0,05$ $p_{2a,2б} > 0,05$ $p_{2a,1б} > 0,05$ $p_{2б,1б} > 0,05$
Середній QT, мс	309,0 [294,0; 356,0]	284,0 [261,0; 318,0]	300,0 [288,0; 323,5]	295,0 [265,0; 309,0]	$p_{1a,1б} < 0,01$
QTс, мс	444,0 [424,0; 484,0]	429,5 [411,0; 470,0]	430,5 [418,0; 436,5]	426,0 [409,0; 435,0]	$p_{1a,2б} < 0,01$

Таким чином, доношені новонароджені з порушеннями серцевого ритму та провідності мають статистично більшу тривалість електричної систоли шлуночків серця та можуть формувати групу ризику щодо розвитку загрозливих життю аритмій.

Аналіз часових параметрів ВСР при розподілі дітей основних груп за терміном гестації методом міжгрупового попарного порівняння Краскела-Уолліса підтвердив високий ступінь міжгрупових відмінностей за всіма

показниками стану вегетативної регуляції: SDNN (H=22,1; $p<0,001$), SDANN (H=35,1; $p<0,0001$), rMSSD (10,0; $p<0,01$) та pNN50 (13,2; $p<0,01$). Таким чином, критерій Н за всіма параметрами високозначущий, який дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп статистично значущо відрізняються між собою, а параметри вегетативної регуляції серцевого ритму, що досліджувалися, залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи. Встановлено, що передчасно народжені немовлята мали менші значення всіх показників, у порівнянні з відповідними групами доношених дітей (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

**Показники варіабельності серцевого ритму в підгрупах
новонароджених основної групи та групи порівняння (Me [Lq; Uq])**

Параметри BCP	Основна група		Група порівняння		p
	Доношені 1а група (n=34)	Передчасно народжені 1б група (n=92)	Доношені 2а група (n=24)	Передчасно народжені 2б група (n=37)	
SDNN, мс	46,5 [33,0; 64,0]	29,5 [25,0; 39,0]	46,0 [31,0; 54,0]	32,0 [24,0; 38,0]	$p_{1a,16}<0,01$ $p_{2a,16}<0,01$ $p_{2a,26}<0,05$ $p_{1a,26}<0,01$
Індекс SDANN, мс	28,5 [19,0; 35,0]	16,0 [12,5; 21,0]	27,0 [20,5; 36,0]	17,0 [12,0; 21,0]	$p_{1a,16}<0,01$ $p_{2a,16}<0,01$ $p_{2a,26}<0,01$ $p_{1a,26}<0,01$
rMSSD, мс	16,5 [11,0; 40,0]	12,0 [9,0; 17,0]	15,0 [11,0; 21,0]	15,7 [11,0; 21,0]	$p_{1a,16}<0,05$
pNN50, %	1,01 [0,3; 5,7]	0,4 [0,2; 1,1]	0,8 [0,3; 2,7]	0,4 [0,1; 0,7]	$p_{1a,26}<0,01$

Отримані результати співпадають з даними літератури та пов'язані з фізіологічно більш незрілою системою вегетативного контролю серцевої діяльності у передчасно народжених немовлят [31, 123]. Даний факт підтверджується отриманими самими низькими показниками SDNN, як показника всього спектра нейрогуморальних впливів на роботу серця, в даній групі новонароджених. Фізіологічно більш незрілою є парасимпатична ланка регуляції серцевого ритму, що обумовлює наявність домінації симпатичних впливів на регуляцію ритму серця [31, 123]. Ця фізіологічна особливість передчасно народжених дітей підтверджується отриманими в даних когортах новонароджених низькими значеннями rMSSD, як показника впливу парасимпатичного спектру вегетативної регуляції, та pNN50, як показника співвідношення активності парасимпатичної і симпатичної ланок автономної нервової системи. Слід зазначити, що найменші показники SDNN (MW U Test: $p_{1a,16} < 0,01$; $p_{2a,16} < 0,01$), SDANN (MW U Test: $p_{1a,16} < 0,01$; $p_{2a,16} < 0,01$) та rMSSD (MW U Test: $p_{1a,16} < 0,05$) діагностовано саме у передчасно народжених дітей з неонатальними аритміями, як у співставленні з доношеними тієї ж групи, так і з передчасно народженими немовлятами групи порівняння. Отримані результати свідчать, що саме передчасно народжені діти з порушеннями серцевого ритму є групою ризику щодо розвитку несприятливих серцевих подій з огляду наявного ригідного вегетативного контролю серцевої діяльності з пролонгацією можливості компенсаторної відповіді.

Аналіз вікових відмінностей порушень серцевого ритму та провідності в неонатальний період показав, що у передчасно народжених дітей частіше зустрічалися тахіаритмії ($p < 0,01$), міграція водія ритму та несинусові серцеві ритми (табл. 4.10). Більший відсоток означених розладів серцевого ритму саме у передчасно народжених немовлят пояснюється наявністю гестаційної залежності у дозріванні центральних структур вегетативної регуляції серцевої діяльності, лабільністю їх проявів, наявністю впливу факторів

навколишнього середовища та догляду на вегетативну регуляцію роботи серця у порівнянні з доношеними немовлятами [31, 59, 123, 135, 137, 188].

Таблиця 4.10

**Структура неонатальних порушень серцевого ритму та провідності
в підгрупах в залежності від терміну гестації**

Вид аритмії	Доношені (n=34)		Передчасно народжені (n=92)		p
	Абс.	p%±s _p %	Абс.	p%±s _p %	
Тахіаритмії	15	44,1±8,5	74	80,4±4,1	p<0,01
Брадїаритмії	4	11,8±5,5	5	5,4±2,3	p>0,05
Суправентрикулярна екстрасистолія	17	50,0±8,6	28	30,4±4,8	p<0,05
Шлуночкова екстрасистолія	8	23,5±7,3	6	6,5±2,6	p<0,05
Атріо–вентрикулярна вузлова екстрасистолія	3	8,8±4,9	7	7,6±2,8	p<0,05
Атріо–вентрикулярна блокада 1 ступеню	2	5,9±4,0	3	3,3±1,9	p>0,05
Атріо–вентрикулярна блокада 2 ступеню	6	17,6±6,5	5	5,4±2,3	p>0,05
Блокада правої ніжки пучка Гісса	2	5,9±4,0	4	4,3±2,1	p>0,05
Міграція водія ритму	6	17,6±6,5	29	31,5±4,8	p>0,05
Транзиторне подовження інтервалу QT	11	32,4±8,0	25	27,2±4,6	p>0,05
Паузи ритму	5	14,7±6,1	9	9,8±3,1	p>0,05
Несинусові ритми	1	2,9±2,9	5	5,4±2,3	p>0,05
Порушення реполяризації	14	41,2±8,4	53	57,6±5,2	p>0,05

У доношених немовлят частіше зустрічалися брадіаритмії, екстрасистолії ($p < 0,05$) та порушення провідності електричного імпульса через атріо-вентрикулярний вузол. Транзиторна пролонгація інтервалу QT зустрічалася майже з однаковою частотою в обох групах. Близько половини всіх немовлят кожної вікової групи з аритміями мали порушення процесів реполяризації, проте з більшою часткою в групі передчасно народжених дітей. Враховуючи отримані результати порівняльного аналізу параметрів добового моніторування ЕКГ, а також наявність достовірних розбіжностей між показниками довжини мінімального, максимального інтервалу RR, QTc та параметрами ВСР було проведено поглиблене вивчення кореляційних зв'язків даних цього дослідження у новонароджених основної групи при розподілі за терміном гестації. Пошук залежностей проведено з даними перинатального анамнезу, параметрами кислотно-лужного та електролітного стану пуповинної крові, показниками клінічного та біохімічного аналізу крові, параметрами ДЕХОКГ.

Шляхом визначення бісеріального коефіцієнту кореляції встановлено, що у доношених дітей з аритміями на тривалість мінімального інтервалу RR прямий вплив оказує наявність гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС ($r_{bs} = 0,6$; $p < 0,05$), яке обумовлює розвиток брадіаритмій в даній когорті пацієнтів. Для побудови функціональної залежності між тривалістю мінімального інтервалу RR у доношених дітей з аритміями та іншими параметрами (числовими змінними) використовували процедуру множинного регресивного аналізу з покроковим вилученням незначущих змінних із регресивної моделі, в результаті якого була одержана математична модель:

$$\min RR = 32,894 + (12,778 * S_{III}) - (3,136 * YI) - (0,775 * rMSSD) \quad (4.3)$$

Таблиця 4.11

Множинний регресійний аналіз щодо тривалості мінімального інтервалу RR у доношених дітей з аритміями ($R=0,709$; $R_2=0,502$; $AdjR^2=0,453$; $F=10,114$; $p<0,001$)

Параметри	Бета (β)	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	p
Вільний член			32,894	3,070	0,478
Амплітуда S у III відведенні (S_{III})	0,470	0,129	12,778	3,517	0,001
УІ	-0,393	0,131	-3,136	1,044	0,005
rMSSD	-0,364	0,130	-0,775	0,278	0,009

Коефіцієнт множинної регресії ($R=0,709$) відображає наявність сильного статистично значущого зв'язку між тривалістю мінімального інтервалу RR у доношених дітей з аритміями та низкою інструментальних параметрів стану CCC (табл. 4.11). У той самий час, коефіцієнт детермінації (R_2) дає можливість говорити, що збільшення тривалості серцевого циклу в даній групі дітей пояснюється зміною рівня незалежних складових цього рівняння регресії. Отже, зміна показників електричної активності міокарда, а саме процесу розповсюдження хвилі збудження в базальних відділах міжшлуночкової перетинки (S_{III} , $p=0,001$), параметрів гемодинаміки лівого шлуночка, які впливають на стан периферичного кровопостачання (УІ, $p=0,005$) та стан парасимпатичної ланки вегетативного контролю серцевої діяльності чинять істотний вплив на розвиток брадіаритмій у доношених дітей з аритміями.

Для визначення функціональної залежності між тривалістю QTc та іншими параметрами у доношених новонароджених з аритміями проведено множинний регресивний аналіз із покроковим вилученням незначущих змінних з регресивної моделі, в результаті якого була одержана математична модель:

$$QTc = 73,649 + (3,354 * Na) - (1,370 * АСТ) + (0,064 * КФК) + (2,054 * R_{V5}) + (29,765 * T_{V1}) - (9,143 * T_{V2}) + (18,689 * ДдПШ) - (22,490 * d ПП) \quad (4.4)$$

Таблиця 4.12

Множинний регресійний аналіз щодо тривалості QTc у доношених дітей з аритміями (R=0,998; R₂=0,997; AdjR₂=0,988; F=109,0; p<0,00912)

Параметри	Бета (β)	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	p
Вільний член			73,649	28,315	0,121
Na	0,829	0,058	3,354	0,236	0,005
АСТ	-0,749	0,081	-1,370	0,147	0,011
КФК	0,509	0,067	0,064	0,008	0,017
Амплітуда R у V ₅ (R _{V5})	0,437	0,045	2,054	0,211	0,010
Амплітуда T у V ₁ (T _{V1})	1,360	0,116	29,765	2,533	0,007
Амплітуда T у V ₂ (T _{V2})	-0,455	0,104	-9,143	2,087	0,048
ДдПШ	1,221	0,138	18,689	2,109	0,012
d ПП	-1,327	0,155	-22,490	2,619	0,013

Високий рівень коефіцієнту множинної кореляції та коефіцієнту детермінації демонструють наявність «тісного» зв'язку між QTc та незалежними складовими цього рівняння регресії (табл. 4.12). На тлі ураження міокарда (АСТ, p=0,011; КФК, p=0,017) та електролітних розладів (Na, p=0,005) відбуваються зміни об'ємних параметрів правих камер серця (ДдПШ, p=0,012; d ПП, p=0,013) з порушенням кінцевої фази реполяризації у міокарді правого шлуночка (T_{V1}, p=0,007; T_{V2}, p=0,048), що призводить до змін тривалості електричної систоли шлуночків і ризику розвитку загрозливих шлуночкових аритмій у доношених новонароджених.

Шляхом визначення бісеріального коефіцієнту кореляції встановлено, що серед акушерської патології у матерів доношених немовлят з аритміями найбільш впливовим несприятливим чинником щодо змін параметру загальної ВСР SDNN та симпатичної регуляції SDANN є розвиток полігідроамніону (для обох показників ВСР: $r_{bs} = 0,4$; $p < 0,05$), що, в свою чергу пов'язано із необхідністю респіраторної підтримки у доношених дітей з аритміями (для обох показників ВСР: ШВЛ: $r_{bs} = -0,5$, $p < 0,01$; СРАР: $r_{bs} = -0,4$; $p < 0,05$). Для визначення функціональної залежності між SDNN та іншими параметрами у доношених новонароджених з аритміями проведено множинний регресивний аналіз із покроковим вилученням незначущих змінних з регресивної моделі, в результаті якого була одержана математична модель:

$$SDNN = -38,910 + (0,091 * Tr) + (1,592 * ДАТ) \quad (4.5)$$

Таблиця 4.13

Множинний регресійний аналіз щодо тривалості SDNN у доношених дітей з аритміями ($R=0,606$; $R_2=0,517$; $AdjR2=0,478$; $F=8,369$; $p < 0,007$)

Параметри	Бета (β)	Стандартна похибка β	В	Стандартна похибка В	р
Вільний член			-38,910	26,928	0,163
Рівень тромбоцитів крові (Tr)	0,334	0,175	0,091	0,048	0,040
Діастолічний артеріальний тиск (ДАТ)	0,428	0,175	1,592	0,653	0,023

Коефіцієнт множинної регресії ($R=0,606$) відображає наявність статистично значущого зв'язку між SDNN (табл. 4.13) та станом реологічної складової крові (Tr, $p=0,04$) та показниками діастолічного артеріального

тиску (ДАТ, $p=0,023$). У той самий час, коефіцієнт детермінації (R_2) дає можливість говорити, що зниження SDNN у доношених дітей з аритміями пояснюється зміною рівня незалежних складових цього рівняння регресії.

Визначення функціональної залежності між SDANN та іншими числовими параметрами у доношених новонароджених з аритміями проведено шляхом множинного регресивного аналізу із покроковим вилученням незначущих змінних з регресивної моделі, в результаті якого була одержана математична модель:

$$SDANN = -19,202+(0,017*ЛДГ)+(0,720*ДАТ) \quad (4.5)$$

Таблиця 4.14

Множинний регресійний аналіз щодо тривалості SDANN у доношених дітей з аритміями ($R=0,739$; $R_2=0,546$; $AdjR^2=0,499$; $F=11,447$; $p<0,0006$)

Параметри	Бета (β)	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	p
Вільний член			-19,202	10,898	0,094
ЛДГ	0,499	0,158	0,017	0,005	0,005
ДАТ	0,454	0,158	0,720	0,250	0,01

Коефіцієнт множинної регресії ($R=0,739$) відображає наявність високого статистично значущого зв'язку між SDANN (табл. 4.5) та станом енергозабезпечення клітин організму (ЛДГ, $p=0,005$) і показниками діастолічного артеріального тиску (ДАТ, $p=0,01$). У той самий час, коефіцієнт детермінації (R_2) дає можливість говорити, що зниження симпатичних модуляцій у регуляції серцевого ритму у доношених дітей з аритміями пояснюється зміною рівня незалежних складових цього рівняння регресії. Слід зазначити, що ЛДГ має доведений вплив на процеси енергозабезпечення клітин організму [224] і зміна його рівня на тлі стресових

порушень різного походження призводять до нестачі енергоємних речовин в кардіоміоцитах, що, в свою чергу, може призводити до розвитку порушень серцевого ритму та провідності [34, 151].

За результатами визначення бісеріального коефіцієнту кореляції встановлено, що серед акушерської патології у матерів передчасно народжених дітей з аритміями найбільш впливовими несприятливими чинниками щодо змін тривалості мінімального інтервалу RR є розвиток олігогідроамніону ($r_{bs} = -0,3$; $p = 0,011$) та відшарування плаценти ($r_{bs} = -0,2$; $p < 0,05$). Визначення функціональної залежності між тривалістю мінімального інтервалу RR та іншими числовими параметрами у предчасно новонароджених з аритміями проведено шляхом множинного регресивного аналізу із покроковим вилученням незначущих змінних з регресивної моделі, в результаті якого була одержана математична модель:

$$\min RR = 39,351 - (1,038 * pO_2) - (56,347 * Ca) + (1,787 * ALT) \quad (4.6)$$

Таблиця 4.15

Множинний регресійний аналіз щодо тривалості мінімального інтервалу RR у передчасно народжених дітей з аритміями ($R=0,633$; $R_2=0,401$; $AdjR^2=0,364$; $F=10,928$; $p<0,001$)

Параметри	Бета (β)	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	p
Вільний член			39,351	3,434	0,236
pO_2	-0,313	0,112	-1,038	0,371	0,007
Ca	-0,504	0,111	-56,347	12,422	0,00004
ALT	0,265	0,112	1,787	0,757	0,022

Отримані показники коефіцієнту множинної кореляції та коефіцієнту детермінації (табл. 4.15) демонструють наявність «тісного» зв'язку між тривалістю мінімального інтервалу RR та ступенем кисневого голодування

клітин (pO_2 , $p=0,007$), електролітними розладами (Ca, $p=0,00004$), АЛТ ($p=0,022$) у передчасно народжених дітей з аритміями. Слід зазначити, що з рівнем кальцію пов'язане формування ектопічної активності кардіоміоцитів. Цей механізм реалізується за рахунок так званих пізніх постдеполяризацій – низькоамплітудних підпорогових осциляцій мембранного потенціалу четвертої фази потенціалу дії, які збільшують свою амплітуду до порогового рівня, що, в свою чергу, призводить до виникнення ектопічного імпульсу збудження [245]. Показники мінімального синусового інтервалу RR входять до розрахунку в цілому мінімального інтервалу RR, проте, на його довжину впливає лише ЧСС, яка обумовлена функціонуванням основного водія ритму – синусового вузла. В той же час, на довжину загального мінімального RR-інтервалу впливає не лише ЧСС, а й наявність коротких передектопічних серцевих циклів.

Шляхом визначення бісеріального коефіцієнту кореляції встановлено, що серед параметрів ДЕХОКГ у передчасно народжених дітей з аритміями найбільш впливовим несприятливим чинником щодо змін параметру загальної BCP SDNN є наявність балотування міжпередсердної перетинки ($r_{bs}= 0,2$; $p<0,05$), яка, в свою чергу має доведений вплив на формування передсердної тахіаритмії, екстраситолії, миготливої аритмії та шлуночкових порушень серцевого ритму в різні вікові періоди, в тому числі, й у новонароджених [212, 120, 210]. Для визначення функціональної залежності між SDNN та іншими параметрами у передчасно народжених новонароджених з аритміями проведено множинний регресивний аналіз із покроковим вилученням незначущих змінних з регресивної моделі, в результаті якого була одержана математична модель:

$$SDNN = -62,087+(20,08*Ca)+(0,118*ГПП) \quad (4.7) \\ +(0,251*СРБ)+(0,258* QT)$$

Таблиця 4.16

Множинний регресійний аналіз щодо SDNN у передчасно народжених дітей з аритміями ($R=0,713$; $R_2=0,508$; $AdjR2=0,446$; $F=8,256$; $p<0,0001$)

Параметри	Бета (β)	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	p
Вільний член			-62,087	25,632	0,213
Са пуповинної крові (Ca)	0,234	0,142	20,080	12,160	0,011
ГГП	-0,273	0,127	-0,118	0,055	0,039
СРБ	0,208	0,135	0,251	0,163	0,013
QT	0,435	0,152	0,288	0,101	0,007

Високий рівень коефіцієнту множинної кореляції та коефіцієнт детермінації демонструють наявність «тісного» зв'язку між значеннями SDNN у передчасно народжених дітей з аритміями (табл. 4.16) та зміною рівня незалежних складових цього рівняння регресії. ГГП має доведений вплив на процеси енергозабезпечення клітин організму [224]. Зміна його рівнів на тлі патології різного походження призводить до нестачі енергоємних речовин в кардіоміоцитах, що в, свою чергу, може призводити до розвитку порушень серцевого ритму та провідності [34, 151]. Баланс показників електролітів, особливо кальцію, забезпечує адекватну вегетативну регуляцію серцевої діяльності, ефективну ЧСС та оптимальну довжину електричної систоли серця. Негативна дія прозапальних речовин на регуляцію серцевого ритму при інфекційному процесі також підтверджується впливом рівню СРБ на показники SDNN.

Для визначення функціональної залежності між SDANN та числовими змінними у передчасно народжених новонароджених з аритміями проведено множинний регресивний аналіз із покроковим вилученням незначущих змінних з регресивної моделі, в результаті якого була одержана математична модель:

$$SDANN = -47,102 + (0,777 * Na) + (14,399 * Ca) - (0,616 * Sat O_2) \quad (4.8)$$

Таблиця 4.17

Множинний регресійний аналіз щодо SDANN у передчасно народжених дітей з аритміями (R=0,632; R₂=0,40; AdjR₂=0,350; F=7,963; p<0,003)

Параметри	Бета (β)	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	p
Вільний член			-47,102	58,352	0,425
Na пуповинної крові (Na)	0,387	0,146	0,777	0,293	0,012
Ca пуповинної крові (Ca)	0,322	0,148	14,399	6,627	0,036
Сатурація кисню (Sat O ₂)	-0,148	0,132	-0,616	0,550	0,047

Показники коефіцієнту множинної кореляції та коефіцієнт детермінації демонструють наявність зв'язку між значеннями симпатичної ланки регуляції серцевого ритму SDANN у передчасно народжених дітей з аритміями (табл. 4.17) та електролітної складової пуповинної крові з впливом рівнів натрію (p=0,012) і кальцію (p=0,036), які забезпечують злагоджене та ефективне функціонування всіх ланок регуляції серцевого ритму [239], а також ступенем кисневого насичення крові (p=0,047).

Шляхом визначення бісеріального коефіцієнту кореляції встановлено, що серед акушерської патології у матерів передчасно народжених немовлят з аритміями найбільш впливовим несприятливим чинником щодо змін параметру парасимпатичної ланки вегетативної регуляції серцевої діяльності rMSSD є розвиток плацентарної дисфункції (r_{bs}= 0,3; p<0,05). Поряд з цим, отримано співвідношення рівнів rMSSD з наявністю доведеного аритмогенного чинника – аневризмою МПП (r_{bs}= 0,3; p<0,05).

Для побудови функціональної залежності між rMSSD та іншими параметрами (числовими змінними) у передчасно народжених новонароджених з аритміями використовували процедуру множинного регресивного аналізу з покроковим вилученням незначущих змінних із регресивної моделі, в результаті якого була одержана математична модель:

$$\text{rMSSD} = 30,102 + (24,863 * \text{Ca}) + (5,916 * T_{V5}) - (437,45 * T_{V1}) + (0,388 * \text{CPB}) \quad (4.9)$$

Таблиця 4.18

Множинний регресійний аналіз щодо rMSSD у передчасно народжених дітей з аритміями (R=0,618; R₂=0,381; AdjR₂=0,313; F=5,55; p<0,001)

Параметри	Бета (β)	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	p
Вільний член			30,102	29,612	0,316
Ca пуповинної крові (Ca)	0,395	0,132	24,863	8,33	0,005
Амплітуда T у V ₅ (T _{V5})	0,508	0,240	5,916	2,79	0,041
Тривалість T у V ₁ (T _{V1})	-0,426	0,235	-437,45	241,309	0,048
CPB	0,468	0,134	0,388	0,111	0,001

Коефіцієнт множинної регресії (R=0,618) відображає наявність статистично значущого зв'язку між rMSSD у передчасно народжених дітей з аритміями (табл. 4.18) та Ca (p=0,005), амплітудою T_{V5} (p=0,041), тривалістю T_{V1} (p=0,048), CPB (p=0,001). У той самий час, коефіцієнт детермінації (R₂) дає можливість говорити, що зниження показника rMSSD у передчасно народжених дітей з аритміями, який є філогенетично незрілою структурою вегетативного контролю серцевої діяльності при народженні, пояснюється

зміною рівня електролітної складової пуповинної крові, дією прозапальних речовин та змінами кінцевої фази реполяризації міокарда шлуночків.

4.2.2. Стан електричної активності міокарда у новонароджених з аритміями на тлі асфіксії при народженні за даними Холтерівського моніторингу ЕКГ

Проведений аналіз Краскела-Уолліса підтвердив наявність міжгрупових відмінностей показників максимальної ЧСС ($H=14,9$; $p<0,05$), показників мінімального інтервалу RR ($H=16,7$; $p<0,001$) та максимального інтервалу RR ($H=9,87$; $p<0,05$) у обстежених дітей що дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп статистично значущо відрізняються між собою, а значення окреслених параметрів, що досліджувалися, залежать від належності пацієнта до тієї чи іншої групи (табл. 4.19). Новонароджені з аритміями мали вищі показники максимальної ЧСС впродовж доби у співставленні з дітьми без аритмій та асфіксії (MW U Test: $p_{16,26}<0,05$). На нашу думку, це пояснюється активацією компенсаторно-приспосувальних механізмів адаптації з активацією саме симпатичної ланки вегетативної регуляції серцевого ритму [80]. Зіставлення показників ЧСС методом множинного порівняння не виявив статистичних розбіжностей за значеннями показників інтервалу QT ($H=5,5$; $p>0,05$) та QTc ($H=3,8$; $p>0,05$), середньої ЧСС ($H=2,9$; $p>0,05$), мінімальної ЧСС ($H=3,5$; $p>0,05$), ЦІ ($H=3,27$; $p>0,05$). Проте, слід зазначити, що новонароджені з аритміями на тлі асфіксії мали більш високі значення середньої ЧСС (148,0 [135,0; 160,0] уд./хв.) у співставленні з дітьми без аритмій і асфіксії (139,0 [128,0; 147,0] уд./хв.) та тенденцію до нижчих значень мінімальної ЧСС (114,0 [100,0; 124,0] уд./хв.) у співставленні з дітьми з асфіксією групи порівняння (117,0 [114,0; 125,0] уд./хв.).

Таблиця 4.19

Середньодобові показники ЧСС (Me [Lq; Uq])

Параметри ЧСС	Основна група		Група порівняння		p
	з асфіксією 1а група (n=63)	без асфіксії 1б група (n=63)	з асфіксією 2а група (n=14)	без асфіксії 2б група (n=47)	
Максимальна на ЧСС, уд./хв.	192,0 [179,0; 205,0]	197,0 [185,0; 207,0]	195,0 [182,0; 202,0]	187,0 [177,0; 197,0]	$p_{16,26} < 0,05$
Мінімальний RR-інтервал, мс	265,0 [226,0; 281,0]	250,0 [210,0; 281,0]	281,0 [265,0; 281,0]	281,0 [265,0; 304,0]	$p_{1a,26} < 0,05$ $p_{16,26} < 0,01$
Максимальний RR-інтервал, мс	843,0 [679,0; 1058,0]	898,0 [750,0; 1085,0]	652,0 [617,0; 951,0]	773,0 [656,0; 882,0]	$p_{16,26} < 0,05$

Новонароджені з аритміями мали більш низькі показники мінімального інтервалу RR впродовж доби (MW U Test: $p_{1a,26} < 0,05$, $p_{16,26} < 0,01$). Значення максимального інтервалу RR також мали тенденцію до більш високих значень в даній групі пацієнтів (MW U Test: $p_{16,26} < 0,01$).

Таким чином, дана когорта новонароджених може потребувати більш ретельного контролю стану ССС, оскільки, за даними літератури, немовлята після перенесеної асфіксії можуть сформувати групу ризику щодо розвитку несприятливих наслідків з боку серцево-судинної системи [127, 81]. Новонароджені після перенесеної асфіксії мають більш варіабельну довжину серцевого циклу, що співпадає із світовими даними [145, 80]. Отримані результати свідчать на користь напруженості адаптаційних механізмів регуляції серцевої діяльності саме у дітей основної групи. Отже, дана когорта

новонароджених може сформувати групу ризику щодо розвитку несприятливих наслідків з боку серцево-судинної системи у вигляді розвитку як тахі-, так і брадіаритмій. У немовлят без доведеного гіпоксичного компоненту аритмії, вигогідніше, проявлятимуться тахіаритмічними формами порушення електричної активності мокарда.

Результати аналізу добових часових показників ВСР методом міжгрупового попарного порівняння (табл. 4.20) встановили зіставні показники параметрів SDNN ($H=1,8$; $p>0,05$), SDANN ($H=3,7$; $p>0,05$), rMSSD ($H=1,6$; $p>0,05$) та pNN50 ($H=0,9$; $p>0,05$). Проте, слід зазначити, що визначена тенденція до зниження всіх параметрів ВСР саме у дітей з аритміями на тлі перенесеної асфіксії.

Результати нашого аналізу ВСР узгоджуються з дослідженнями фахівців щодо негативного впливу гіпоксії на процеси регуляції серцевого ритму у новонароджених [145, 93, 129]. Ці дані можуть свідчити про ризик формування зниженої роботи всього спектра нейрогуморальних впливів на роботу серця та зниження загальної варіабельності серцевого ритму в даній групі дітей. Нещодавнє дослідження мінливості показників серцевого ритму у новонароджених, які перебували у відділенні інтенсивної терапії, показало наявність зв'язку між появою змін характеристик серцевого ритму новонароджених з розвитком системної запальної реакції, інфекційної патології сечовивідних шляхів, некротизуючого ентероколіту, апное та погіршенням показників зовнішнього дихання [183].

Таблиця 4.20

Показники варіабельності серцевого ритму (Me [Lq; Uq])

Параметри	Основна група		Група порівняння		p
	з асфіксією 1а група (n=63)	без асфіксії 1б група (n=63)	з асфіксією 2а група (n=14)	без асфіксії 2б група (n=47)	
SDNN, мс	28,5 [24,0; 36,0]	32,0 [25,0; 45,0]	31,0 [26,0; 46,0]	38,0 [24,0; 49,0]	p>0,05
SDANN, мс	14,5 [11,0; 22,0]	18,0 [14,0; 27,0]	17,0 [13,0; 25,0]	20,0 [14,0; 30,0]	p>0,05
rMSSD, мс	11,5 [10,0; 15,0]	13,0 [9,0; 21,0]	13,0 [9,0; 23,0]	14,0 [10,0; 17,0]	p>0,05
pNN50, %	0,37 [0,26; 0,54]	0,42 [0,18; 2,37]	0,56 [0,2; 2,25]	0,53 [0,22; 1,48]	p>0,05

Перинатальна гіпоксія, як фактор розвитку ураження міокарда з розвитком неонатальних аритмій, сприяє збільшенню швидкості спонтанної діастолічної деполяризації та зменшенню негативної величини мембранного потенціалу спокою в кардіоміоциті, спонтанній повторній імпульсації з ектопічного вогнища, тобто, клітин провідної системи серця або робочих кардіоміоцитів, розташованих поза синусовим вузлом [245]. Даний стан клітинного рівню регуляції серцевої діяльності призводить до виникнення патологічного автоматизму, який частіше виявляється порушеннями автоматизму синусового вузла, порушеннями проведення електричного імпульсу та формуванням електричної нестабільності міокарду шлуночків, що, в свою чергу, є фактором ризику розвитку загрозливих щодо життя подій [3, 179, 195].

Порівняльний аналіз структури неонатальних аритмій при розподілі дітей основної групи в залежності від наявності перенесеної асфіксії виявив наступні особливості.

На тлі перенесеної асфіксії при народженні неонатальні аритмії, як прояв постгіпоксичного ураження міокарда, здебільшого дебютували номотопними порушеннями утворення імпульсу з розвитком брадикардії ($11,1 \pm 4,0\%$), міграції водія ритму ($33,3 \pm 5,9\%$). Це також підтверджується наявністю тенденції до більш високих значень мінімального інтервалу RR у дітей з асфіксією основної групи (табл. 4.19). В той же час, розвиток гетеротопних розладів у вигляді ектопічної активності передсердь ($41,3 \pm 6,2\%$) та шлуночків ($19,0 \pm 4,9\%$, $p < 0,05$), мав тенденцію до збільшення у немовлят без доведеного гіпоксичного ураження міокарда, з достовірним превалюванням ШЕС. Отримані дані співпадають з визначеною вище тенденцією до більш низьких значень мінімального RR – за рахунок коротких передектопічних RR-інтервалів та до більших значень максимального RR – за рахунок компенсаторних постектопічних пауз в даній групі немовлят (табл. 4.19). Частки тахіаритмій були майже рівні в досліджуваних підгрупах ($73,0 \pm 5,6\%$ та $71,4 \pm 5,7\%$ відповідно, $p > 0,05$). Серед порушень провідності електричного імпульсу у новонароджених, ймовірно гіпоксичне походження, мали розлади проведення електричного імпульсу правим шлуночком з формуванням блокади правої ніжки пучка Гісса ($7,9 \pm 3,4\%$) та уповільнення проведення імпульсу від передсердь до шлуночків (АВ-блокада 1 ступеню $4,8 \pm 2,7\%$). Поряд з цим, діагностування АВ-блокади 2 ступеню ($12,7 \pm 4,2\%$) у немовлят може націлювати на розгляд також інших, негіпоксичних, причин розвитку даної аритмії.

Враховуючи отримані результати порівняльного аналізу параметрів добового моніторування ЕКГ було проведено поглиблене вивчення кореляційних зв'язків даних цього дослідження. Пошук взаємозв'язків проводився з даними перинатального анамнезу, параметрами кислотно-

лужного та електролітного стану пуповинної крові, показниками клінічного та біохімічного аналізу крові.

Шляхом визначення бісереального коефіцієнту кореляції встановлено, що серед акушерської патології у матерів немовлят з аритміями на тлі асфіксії при народженні найбільш впливовими несприятливими чинниками щодо змін довжини мінімального інтервалу RR є розвиток олігогідроамніону ($r_{bs} = -0,3$; $p < 0,05$), аномалії пуповини ($r_{bs} = -0,3$; $p < 0,05$), багатоплідна вагітність ($r_{bs} = -0,3$; $p < 0,05$), відшарування плаценти ($r_{bs} = -0,3$; $p < 0,05$) та плацентарна дисфункція ($r_{bs} = -0,3$; $p < 0,05$). Ці чинники призводить до розвитку плода в умовах хронічної гіпоксії та до компенсаторного підвищення ЧСС і зміни довжини серцевого циклу.

Для побудови функціональної залежності між тривалістю мінімального інтервалу RR у дітей з аритміями на тлі асфіксії та іншими параметрами (числовими змінними) використовували процедуру множинного регресивного аналізу з покроковим вилученням незначущих змінних із регресивної моделі, в результаті якого була одержана математична модель:

$$\begin{aligned} \min RR = 25,256 - (57,321 * Ca) - (0,063 * KФК) - \\ (0,013 * ЛДГ) + (0,5 * S_{V6}) + (2,278 * \min \sin RR) \end{aligned} \quad (4.10)$$

Коефіцієнт множинної регресії ($R=0,718$) відображає наявність сильного статистично значущого зв'язку між тривалістю мінімального інтервалу RR та низкою лабораторно-інструментальних параметрів (табл. 4.21). У той самий час, коефіцієнт детермінації (R_2) дає можливість говорити, що зміни досліджуваного показника ХМ у пацієнтів з аритміями після перенесеної асфіксії пояснюється зміною рівня незалежних складових цього рівняння регресії.

Таблиця 4.21

Множинний регресійний аналіз щодо тривалості мінімального інтервалу RR у дітей з аритміями на тлі асфіксії (R=0,718; R₂=0,515; AdjR₂=0,448; F=7,653; p<0,0001)

Параметри	Бета (β)	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	p
Вільний член			25,256	6,602	0,500
Са крові (Са)	-0,470	0,121	-57,321	14,781	0,0004
КФК	-0,302	0,123	-0,063	0,026	0,019
ЛДГ	-0,237	0,128	-0,013	0,007	0,042
Амплітуда S у V ₆ (S _{V6})	0,348	0,130	0,50	0,186	0,011
min sin RR	0,209	0,118	2,278	1,285	0,044

Таким чином, у патогенезі змін довжини серцевого циклу у новонароджених дітей з аритміями на тлі перенесеної асфіксії (табл. 5.31) відіграє істотну роль рівні кальцію крові (p=0,0004), КФК (p=0,019), ЛДГ (p=0,042), амплітуда S у V₆ (p=0,011) та показники min sin RR (p=0,044).

Серед акушерської патології у матерів немовлят з аритміями на тлі асфіксії при народженні шляхом визначення бісереального коефіцієнту кореляції встановлено, що найбільш впливовими несприятливими чинниками щодо змін довжини максимального інтервалу RR є розвиток олігогідроамніону (r_{bs}= 0,2; p<0,05), передлежання плаценти (r_{bs}= 0,2; p<0,05), які призводить до розвитку плода в умовах хронічної гіпоксії та до компенсаторної зміни довжини серцевого циклу, що, в свою чергу, може обумовлювати розвиток передчасних пологів (ПРПО: r_{bs}= 0,3; p<0,01) та необхідність проведення сурфактант-терапії (r_{bs}= 0,2; p<0,05). Визначення функціональної залежності між тривалістю максимального інтервалу RR у дітей з аритміями на тлі асфіксії та числовими змінними проведено шляхом

множинного регресивного аналізу з покроковим вилученням незначущих змінних, в результаті якого була одержана математична модель:

$$\max RR = 1032,483 + (0,085 * \text{ЛДГ}) + (9522,916 * \text{PQ}) - (300,548 * \Delta p. \text{кл. Ao}) + (9,129 * R_{\text{III}}) - (25,470 * \text{Гл}) + (300,8 * \text{Ca}) \quad (4.11)$$

Таблиця 4.22

Множинний регресійний аналіз щодо тривалості максимального інтервалу RR у дітей з аритміями на тлі асфіксії ($R=0,744$; $R_2=0,554$; $\text{Adj}R^2=0,437$; $F=4,759$; $p<0,0027$)

Параметри	Бета (β)	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	p
Вільний член			1032,483	536,116	0,067
ЛДГ	0,371	0,141	0,085	0,033	0,015
Тривалість сегменту PQ (PQ)	0,346	0,157	9522,916	4330,159	0,039
Гradient тиску на клапані аорти ($\Delta p. \text{кл. Ao}$)	-0,430	0,150	-300,548	104,837	0,009
Амплітуда R у III відведенні (R_{III})	0,098	0,160	9,129	14,862	0,045
Глюкоза крові (Гл)	-0,137	0,156	-25,470	28,962	0,039
Ca пуповинної крові (Ca)	0,348	0,144	300,800	124,262	0,024

Високий рівень коефіцієнту множинної кореляції та коефіцієнт детермінації демонструють наявність «тісного» зв'язку між тривалістю максимального інтервалу RR у дітей з аритміями на тлі асфіксії та низкою лабораторно-інструментальних параметрів (табл. 4.22), що дає можливість

стверджувати, що зміни досліджуваного показника пояснюється зміною рівня незалежних складових цього рівняння регресії.

Відомо, що ЛДГ є метаболічним маркером ішемії, гіпоксії та характеризує рівень накопичення лактату, інтенсивність протікання гліколізу, що забезпечує енергетичні потреби кардіоміоцита у новонароджених [34, 196, 221, 226]. На тлі метаболічних розладів, які є патогенетичною ланкою асфіксії, міокард новонароджених зазнає підвищених енергетичних потреб, які призводять до розвитку змін довжини серцевого циклу. Це підтверджується визначеним вище впливом рівнів ЛДГ, КФК, глюкози на тривалість інтервалу RR та призводить до змін електричної активності міокарда (амплітуда R та S), порушення проведення імпульсу від передсердь до шлуночків (сегменту PQ) та гемодинамічним змінам ($\Delta p_{\text{кл.Ао}}$) у дітей з аритміями на тлі асфіксії. Слід зазначити, що у новонароджених з аритміями на тлі перенесеної перинатальної гіпоксії найбільший вплив на показники функціонального стану міокарда чинить саме кальцій. Накопичуючись у міжклітинному середовищі при розвитку метаболічних порушень із змінами кислотно-лужного стану, [239] означений катіон призводить до змін вегетативної регуляції серцевого ритму та тривалості серцевого циклу, що підтверджується зв'язком кальцію з тривалістю інтервалу RR.

Висновки до розділу 4

Отже, новонароджені з порушеннями серцевого ритму та провідності мають низку відмінностей параметрів інструментальних досліджень стану ССС, які пов'язані з наявністю асфіксії при народженні та ступенем гестаційної зрілості.

Серед аритмій, які були діагностовані за даними ХМ-ЕКГ, частіше зустрічалися тахіаритмії ($p < 0,05$), суправентрикулярна екстрасистолія ($p < 0,05$), міграція водія ритму та транзиторне подовження інтервалу QT, що було підтверджено статистично вищими показниками середньодобової ЧСС

($p < 0,05$), максимальної ЧСС ($p < 0,05$), нижчими показниками мінімального інтервалу RR ($p < 0,01$), вищими значеннями максимального інтервалу RR ($p < 0,01$) та вищими показниками QTc ($p < 0,01$) у дітей основної групи. Звертає увагу, що розвиток гетеротопних розладів у вигляді ектопічної активності передсердь ($41,3 \pm 6,2\%$) та шлуночків ($19,0 \pm 4,9\%$, $p < 0,05$) мав тенденцію до збільшення у немовлят без доведеного гіпоксичного ураження міокарда, з достовірним превалюванням ШЕС ($p < 0,05$), що повинно націлювати на пошук також негіпоксичних причин виникнення цих розладів ритму. Слід зазначити, що за даними ЕКГ порушення серцевого ритму та провідності встановлено лише у 87 ($69,0 \pm 4,1\%$) новонароджених основної групи.

Доношені немовлята з аритміями мали коротшу тривалість мінімального серцевого циклу ($N=23,3$; $p < 0,001$, MW U Test: $p_{1a,2a} < 0,01$) та дещо довшу тривалість максимального інтервалу RR, що мало своє вираження у більшому відсотку брадіаритмій, екстрасистолій ($p < 0,05$) та порушень провідності електричного імпульса через атріо-вентрикулярний вузол в цій групі дітей у порівнянні з передчасно народженими.

У новонароджених з аритміями, в тому числі, й на тлі перенесеної асфіксії, встановлено тенденцію до зниження загальної варіабельності серцевого ритму, з формуванням його ригідності, а також тенденцію до зниження активності окремо симпатичної та парасимпатичної ланок регуляції роботи ССС у співставленні з дітьми групи порівняння. Статично значущу депресію всіх показників ВСР встановлено у передчасно народжених дітей ($p_{1a,16} < 0,01$; $p_{2a,16} < 0,01$), що було обумовлено як гестаційною незрілістю вегетативних структур, так і доведеним зв'язком параметрів ВСР з низкою анамнестичних факторів та лабораторно-інструментальних показників стану ССС.

Для визначення функціональної залежності між параметрами ХМ-ЕКГ та числовими змінними було проведено процедуру множинного регресивного аналізу, в результаті якого одержано низку математичних моделей.

Визначено, що найбільш впливовими показниками на зміни максимального RR у новонароджених основної групи є довжина QT ($p=0,0002$), SDNN ($p=0,031$), SDANN ($p=0,006$), rMSSD ($p=0,02$), pNN50 ($p=0,04$), діаметр аорти ($p=0,048$) та глюкози крові ($p=0,041$). Встановлено «тісний» зв'язок QTc та показників P_{mean} ЛА ($p=0,033$), КФК ($p=0,003$) та Sat O_2 ($p=0,009$) у новонароджених з аритміями.

Серед акушерської патології у матерів передчасно народжених дітей з аритміями найбільш впливовими несприятливими чинниками щодо змін тривалості мінімального RR є розвиток олігогідроамніону ($r_{\text{bs}} = -0,3$; $p=0,011$) та відшарування плаценти ($r_{\text{bs}} = -0,2$; $p<0,05$), в той час, як у доношених на тривалість мінімального RR чинить вплив наявність гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС ($r_{\text{bs}} = 0,6$; $p<0,05$), яке обумовлює розвиток брадіаритмій в даній когорті пацієнтів. У немовлят з аритміями на тлі асфіксії при народженні найбільш впливовими несприятливими чинниками щодо змін довжини мінімального RR є розвиток олігогідроамніону ($r_{\text{bs}} = -0,3$; $p<0,05$), аномалії пуповини ($r_{\text{bs}} = -0,3$; $p<0,05$), багатоплідна вагітність ($r_{\text{bs}} = -0,3$; $p<0,05$), відшарування плаценти ($r_{\text{bs}} = -0,3$; $p<0,05$) та плацентарна дисфункція ($r_{\text{bs}} = -0,3$; $p<0,05$). З ризиком розвитку загрозливих шлуночкових аритмій у доношених новонароджених, за рахунок впливу на показники QTc, пов'язані рівні АСТ ($p=0,011$), КФК ($p=0,017$), Na ($p=0,005$), значення ДдПШ ($p=0,012$), d ПШ ($p=0,013$), T_{V1} ($p=0,007$) та T_{V2} ($p=0,048$).

Серед факторів анамнезу на зміни SDNN та SDANN у доношених з аритміями чинить доведений вплив розвиток полігідроамніону (для обох показників BCP: $r_{\text{bs}} = 0,4$; $p<0,05$), що, в свою чергу пов'язано із необхідністю респіраторної підтримки у доношених дітей з аритміями (для обох показників BCP: ШВЛ: $r_{\text{bs}} = -0,5$, $p<0,01$; CPAР: $r_{\text{bs}} = -0,4$; $p<0,05$). В той же час, зв'язок із SDNN у передчасно народжених має наявність балотування міжпередсердної перетинки ($r_{\text{bs}} = 0,2$; $p<0,05$), яка має доведений аритмогенний вплив. Серед числових змінних на стан загальної BCP у доношених оказує рівень тромбоцитів крові ($p=0,04$) та значення

діастолічного тиску ($p=0,023$), у передчасно народжених – Са пуповинної крові ($p=0,011$), ГГП ($p=0,039$), СРБ ($p=0,013$) та тривалість QT ($p=0,007$). Стан симпатичної регуляції серцевого ритму у доношених дітей, більшою мірою, залежить від рівнів ЛДГ ($p=0,005$) та ДАТ ($p=0,01$), у передчасно народжених – від електролітного стану пуповинної крові (Са, $p=0,036$; На, $p=0,012$) та сатурацію кисню ($p=0,047$). На стан парасимпатичної ланки ВСР (rMSSD), яка є філогенетично більш незрілою, у передчасно народжених впливає розвиток плацентарної дисфункції ($r_{bs}= 0,3$; $p<0,05$) та аневризма МПП ($r_{bs}= 0,3$; $p<0,05$); серед числових змінних – Са пуповинної крові ($p=0,005$), СРБ ($p=0,001$), амплітуда Т у V_5 ($p=0,041$) та тривалість Т у V_1 ($p=0,048$).

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1. Ivanova Ye. Heart rhythm disturbances in newborns in the early neonatal period / M. Gonchar, Ye. Ivanova, I. Kondratova, V. Komova // *Inter Collegas*. – 2018. - Vol. 5. - № 3. - P. 148-152.

2. Іванова Є.В. Лабораторно-інструментальні співставлення варіабельності серцевого ритму у новонароджених після перенесеної гіпоксії / Є. В. Іванова // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. - 2019. - Т. ІХ. - № 4(34). – С. 66-74.

3. Іванова Є.В. Особливості перинатального анамнезу та стан вегетативної регуляції серцевої діяльності у новонароджених після перенесеної гіпоксії / М. О. Гончарь, Є.В. Іванова, І. Ю. Кондратова, В. О. Комова // *Український журнал медицини, біології та спорту*. – 2019. – Т. 4. – № 6 (22). – С. 134-141.

4. Ivanova E. Neonatal arrhythmias and indexes of heart rate variability in newborns / M. Gonchar, A. Boichenko [at al.] // *Proceedings of the 7th World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery*. Barcelona, Spain, 16–21.07.2017. – P. 356.

5. Ivanova Ye. Condition of Vegetative Regulation of Cardiac Activity in Newborns with Heart Rhythm Disorders / M. Gonchar, Ye. Ivanova, T. Teslenko, M. Strelkova // *European Journal of Pediatrics*. – 2019. – November 2019, Vol. 178, Issue 11: European Academy of Paediatrics (EAP) 2019 Congress and Master Course, Porto, September 19–22, 2019. - pp 1613–1800; 274; <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03466-w>

6. Іванова Є. В. Неонатальні порушення серцевого ритму / М. О. Гончарь, Є. В. Іванова І. Ю. Кондратова, В. О. Комова // Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією», Харків, 19-20 березня 2019 р. / ХНМУ, 2019. – С.58-59.

7. Іванова Є. В. Неонатальні аритмії та показники варіабельності серцевого ритму у доношених та недоношених новонароджених / М. О Гончарь, Є. В. Іванова, О. О. Пашков // Матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття». 22-24 січня. Харків, 2018 р. / Харківський національний медичний університет – С. 196-197.

8. Подгалая Е. В. Информативность Холтеровского мониторирования ЭКГ у новорожденных в раннем неонатальном периоде / Е. В. Подгалая, М. А. Гончарь // Сборник тезисов докладов LXX Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2016», 20-22 апреля. Минск, 2016. – С. 104 – 105.

9. Подгалая Е.В. Холтеровское мониторирование ЭКГ у новорожденных в раннем неонатальном периоде / Гончарь М.А., Кондратова И.Ю., Подгалая Е.В. // Материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения В.Ю. Ахундова. – Баку, 2016. – С. 97-98.

РОЗДІЛ 5

ГЕМОДИНАМІЧНІ АСПЕКТИ СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З ПОРУШЕННЯМИ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА ПРОВІДНОСТІ

Золотим стандартом у діагностиці серцево-судинних розладів та моніторингу функціонального стану ССС новонароджених є ехокардіографічне дослідження. Ультразвукове дослідження серця та магістральних судин надає розгорнуту інформацію щодо анатомічного та функціонального стану ССС у новонароджених з аритміями в режимі реального часу. ДЕХОКГ дозволяє діагностувати гемодинамічні наслідки порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених та допомагає визначити подальшу тактику ведення таких пацієнтів [113, 157, 176, 191].

Порівняльний аналіз лінійних та об'ємних параметрів камер серця, а також показників центральної гемодинаміки не виявив суттєвих розбіжностей за означеними характеристиками стану ССС у новонароджених основної групи у співставленні з показниками групи порівняння.

5.1. Аналіз показників гемодинаміки у новонароджених з аритміями різної гестаційної зрілості

Проведений аналіз лінійних та об'ємних параметрів камер серця при розподілі дітей основних груп за терміном гестації методом міжгрупового попарного порівняння Краскела-Уолліса підтвердив високий ступінь міжгрупових відмінностей показників д ЛП (N=24,9; $p<0,01$), ДдЛШ (N=45,1; $p<0,001$), ДсЛШ (N=25,8; $p<0,001$), д ПП (N=24,5; $p<0,01$) та ДдППШ (N=26,5; $p<0,01$) у обстежених пацієнтів (табл. 5.1). Насамперед зазначимо, що критерій Н за всіма параметрами високозначущий, який дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних

груп статистично значущо відрізняються між собою, а рівні окреслених морфометричних показників, що досліджувалися, залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи. За всіма параметрами передчасно народжені немовлята мали нижчі значення у порівнянні з доношеними дітьми (MW U Test). Отримані дані обумовлені ваго-ростовими відмінностями доношених та передчасно народжених дітей та залежністю лінійних розмірів камер серця від ваги при народженні [221]. Проте, саме передчасно народжені діти з аритміями мали найнижчі показники як у співставленні з доношеними немовлятами тієї ж групи, так і з доношеними групи порівняння, з найбільшою різницею за показниками д ЛП (MW U Test: $p_{1a,16} < 0,01$), ДдЛШ (MW U Test: $p_{1a,16} < 0,01$, $p_{2a,16} < 0,01$), ДсЛШ (MW U Test: $p_{1a,16} < 0,01$, $p_{2a,16} < 0,01$), д ПП (MW U Test: $p_{1a,16} < 0,01$), ДдППШ (MW U Test: $p_{1a,16} < 0,01$).

При співставленні лінійних та об'ємних показників серцевих камер у передчасно народжених з відповідною за терміном гестації підгрупою дітей з групи порівняння отримано зіставні за значеннями показники. При порівнянні підгруп доношених дітей, з'ясовано, що немовлята з аритміями мали тенденцію до вищих значень д ПП, ДдППШ. Отримані результати можуть свідчити, що у доношених новонароджених порушення серцевого ритму та провідності можуть приводити до більшого об'ємного гемодинамічного навантаження на праві відділи серця, з підвищенням «переднавантаження», у порівнянні з дітьми відповідного терміну гестації без аритмій. Також встановлено, що доношені з аритмією мали тенденцію до вищих показників д ЛП. З огляду на те, що зміни діаметру лівого передсердя є однією з непрямих ознак діастолічної дисфункції [232], дана група немовлят може потребувати подальшого ехокардіографічного контролю лінійних та об'ємних показників серцевих камер та центральної гемодинаміки в цілому.

Таблиця 5.1

**Морфометричні параметри камер серця в підгрупах
новонароджених основної групи та групи порівняння (Me [Lq; Uq])**

Параметри	Основна група		Група порівняння		р
	Доношені 1а група (n=34)	Передчасно народжені 1б група (n=92)	Доношені 2а група (n=24)	Передчасно народжені 2б група (n=37)	
д ЛП, мм	11,0 [9,8; 11,4]	8,3 [7,9; 8,9]	10,0 [9,6; 10,3]	9,5 [8,3; 10,0]	$p_{1a,1б} < 0,01$
ДдЛШ, мм	16,0 [15,0; 17,0]	14,0 [13,0; 15,0]	17,0 [16,0; 17,0]	14,0 [14,0; 16,0]	$p_{1a,1б} < 0,01$ $p_{2a,2б} < 0,01$ $p_{2a,1б} < 0,01$ $p_{1a,2б} < 0,01$
ДсЛШ, мм	10,0 [8,0; 11,0]	8,0 [7,0; 10,0]	10,0 [10,0; 10,0]	8,0 [7,0; 10,0]	$p_{1a,1б} < 0,01$ $p_{2a,2б} < 0,05$ $p_{2a,1б} < 0,01$ $p_{1a,2б} < 0,05$
д ПП, мм	12,1 [12,0; 14,0]	11,0 [9,8; 12,0]	12,1 [11,0; 12,4]	11,0 [10,1; 11,7]	$p_{1a,1б} < 0,01$ $p_{1a,2б} < 0,01$
ДдПП, мм	12,8 [12,1; 14,0]	11,0 [9,9; 12,4]	12,5 [12,1; 12,7]	11,0 [10,5; 12,0]	$p_{1a,1б} < 0,01$ $p_{1a,2б} < 0,01$

Аналіз параметрів гемодинаміки методом множинного порівняння Краскела-Уолліса підтвердив наявність міжгрупових відмінностей за показниками діаметру аорти ($H=20,5$; $p < 0,01$) та діаметру ВОВ ($H=23,4$; $p < 0,01$), що дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп статистично значущо відрізняються між собою, а діаметри аорти та ВОВ, що досліджувалися, залежить від

належності пацієнта до тієї чи іншої групи. Встановлено, що передчасно народжені діти мали менший діаметр A_0 (MW U Test: $p_{1a,16} < 0,01$) у порівнянні з відповідними показниками у доношених немовлят (табл. 5.2). Дана особливість може обумовлювати вищу ступінь об'ємного гемодинамічного навантаження на праві камери серця з формуванням тенденції до вищих цифр середнього тиску в легеневій артерії саме у передчасно народжених дітей з аритміями.

Таблиця 5.2

Гемодинамічні показники в підгрупах новонароджених основної групи та групи порівняння (Me [Lq; Uq])

Параметри	Основна група		Група порівняння		p
	Доношені 1а група (n=34)	Передчасно народжені 1б група (n=92)	Доношені 2а група (n=24)	Передчасно народжені 2б група (n=37)	
д A_0 , мм	9,9 [9,0; 10,2]	7,9 [7,2; 8,3]	10,1 [9,9; 10,4]	8,3 [7,4; 9,2]	$p_{1a,16} < 0,01$
ВОВ, мм	3,7 [3,4; 4,0]	3,4 [3,0; 3,4]	3,4 [3,0; 3,6]	3,4 [3,4; 3,6]	$p_{1a,16} < 0,01$ $p_{1a,26} < 0,05$

Доношені немовлята основної групи мали більший діаметр ВОВ, ніж інші немовлята досліджуваних підгруп, із статистичною різницею з передчасно народженими дітьми (MW U Test: $p_{1a,16} < 0,01$; $p_{1a,26} < 0,05$). Ця особливість функціонуючої фетальної комунікації обумовлювала об'ємне перевантаження правого передсердя у цих дітей, що підтверджувалось більшими значеннями його діаметру (MW U Test: $p_{1a,16} < 0,01$; $p_{1a,26} < 0,01$) саме у цієї когорти немовлят (табл. 5.1). При співставленні показників центральної гемодинаміки методом Краскела-Уолліса підтверджено високий ступінь міжгрупових відмінностей за показниками КДО ($H=45,1$; $p < 0,001$), КСО

($H=16,3$; $p<0,05$), УО ($H=38,6$; $p<0,001$), ХОК ($H=17,9$; $p<0,01$) і ЗСПО ($H=9,4$; $p<0,05$) в досліджуваних групах (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Показники центральної гемодинаміки в підгрупах новонароджених основної групи та групи порівняння (Me [Lq; Uq])

Параметри	Основна група		Група порівняння		p
	Доношені 1а група (n=34)	Передчасно народжені 1б група (n=92)	Доношені 2а група (n=24)	Передчасно народжені 2б група (n=37)	
КДО, мл	7,3 [6,2; 8,5]	5,2 [4,2; 5,7]	8,4 [7,2; 8,5]	5,1 [4,8; 6,7]	$p_{2a,16}<0,01$ $p_{2a,26}<0,01$ $p_{1a,26}<0,01$ $p_{1a,16}<0,01$
КСО, мл	2,1 [1,0; 2,1]	1,0 [0,7; 1,8]	2,1 [1,8; 2,3]	1,0 [0,8; 1,9]	$p_{1a,16}<0,01$
УО, мл	5,4 [4,8; 6,5]	4,2 [3,2; 4,8]	6,4 [5,1; 8,4]	4,3 [3,5; 4,8]	$p_{1a,16}<0,01$ $p_{2a,16}<0,01$ $p_{1a,26}<0,01$ $p_{2a,26}<0,05$
ХОК, мл/хв	810,9 [647,5; 968,6]	630,0 [480,0; 715,2]	856,6 [684,6; 1176,1]	606,4 [486,8; 731,2]	$p_{1a,26}<0,01$ $p_{1a,16}<0,01$
ЗПСО, дин/с/см ⁻⁵	3952,3 [3200,9; 4988,7]	4581,6 [3775,4; 5703,9]	3901,1 [2883,4; 4672,9]	4971,9 [4161,6; 6537,4]	$p_{1a,26}<0,05$

Отримані результати дають право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп статистично значущо

відрізняються між собою, а означені параметри центральної гемодинаміки, що досліджувалися, залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи. Передчасно народжені діти мали нижчі значення гемодинамічних показників у співставленні з доношеними новонародженими. Зниження означених параметрів можна пояснити анатомічною особливістю неонатального міокарда. Відомо, що чим менший термін гестації, тим більш виражена дезорганізація структури міокарда з більш низькими показниками щільності скорочувальних білків. Ці особливості, поряд із зниження клітинного транспорту, можуть відігравати роль у відносному ослабленні скоротливої та релаксаційної функції незрілого серця. Проте, незважаючи на ці відмінності, серцевий викид є адекватною відповіддю до потреб організму за рахунок закону Франка-Старлінга та компенсаторного підвищення ЧСС [221, 165]. У передчасно народжених дітей з аритміями встановлено більш виражений судинний компонент гемодинамічної компенсації за рахунок адренергічних впливів у вигляді вищих значень ЗСПО (MW U Test: $p_{1a,26} < 0,05$). Проте, саме у передчасно народжених з аритміями, у співставленні з відповідними за терміном гестації дітьми групи порівняння, показники ЗСПО мали тенденцію до більш низьких значень. З'ясовано, що передчасно народжені діти з порушеннями серцевого ритму та провідності мали найнижчі показники КДО (MW U Test: $p_{2a,16} < 0,01$), УО (MW U Test: $p_{2a,16} < 0,01$) у співставленні з відповідною підгрупою порівняння. Проте, передчасно народжені немовлята з аритміями, у порівнянні з доношеними своєї групи, мали тенденцію до гіперкінетичного типу гемодинаміки, що поряд з вищими значеннями ЗСПО (MW U Test: $p_{1a,26} < 0,05$) вірогідно забезпечувало комплексну, серцеву та судинну, компенсацію периферичного кровообігу.

5.2. Аналіз показників гемодинаміки у новонароджених з аритміями на тлі асфіксії при народженні

Аналіз морфометричних показників при розподілі дітей основних груп в залежності від перенесеної асфіксії при народженні методом Краскела-Уолліса підтвердив наявність міжгрупових відмінностей ДдЛШ ($H=10,1$; $p<0,05$), ДсЛШ ($H=9,78$; $p<0,05$) та ФВ ($H=34,7$; $p<0,001$) у обстежених, що який дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп статистично значущо відрізняються між собою, а рівень показників, що досліджувалися, залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Морфометричні параметри камер серця в підгрупах новонароджених основної групи та групи порівняння (Me [Lq; Uq])

Параметри	Основна група		Група порівняння		p
	з асфіксією 1а група (n=63)	без асфіксії 1б група (n=63)	з асфіксією 2а група (n=14)	без асфіксії 2б група (n=47)	
ДдЛШ, мм	14,1 [13,0; 15,4]	15,0 [14,0; 16,1]	14,0 [13,0; 16,0]	15,0 [14,0; 16,0]	$p_{1a,1b}<0,05$
ДсЛШ, мм	8,0 [7,0; 10,0]	9,1 [8,0; 10,0]	7,8 [7,0; 10,0]	10,0 [7,3; 10,0]	$p_{1a,1b}<0,05$
ФВ, %	81,1 [75,3; 85,3]	79,1 [68,4; 84,2]	78,9 [71,3; 84,1]	66,9 [67,3; 80,5]	$p_{1a,2b}<0,01$ $p_{1b,2b}<0,01$

У немовлят з аритмією на тлі асфіксії діагностовано менші показники діастолічного діаметру лівого шлуночка серця (MW U Test: $p_{1a,1b}<0,05$) у порівнянні з немовлятами без асфіксії. Отримані результати можуть свідчити про вірогідно менш ефективну роботу серця після перенесеної асфіксії,

оскільки, завдяки механізму Франка-Старлінга, розтягування шлуночка в діастолу забезпечує притікання до нього крові, визначає «переднавантаження» на серце та забезпечує адекватний ударний і хвилинний об'єми кровообігу. Компенсаторною реакцією є підвищення хроно- та інотропного ефектів міокарда, що підтверджується доведено вищими показниками фракції викиду (MW U Test: $p_{1a,26} < 0,01$; $p_{16,26} < 0,01$) та ЧСС у порівнянні з підгрупою новонароджених без асфіксії та аритмії.

При порівнянні значень параметрів тиску, діаметрів функціонуючих фетальних комунікацій та показників центральної гемодинаміки шляхом аналізу Краскела-Уолліса визначено наявність міжгрупових відмінностей за значеннями показників неонатальної легеневої гіпертензії ($P_{\text{mean}} \text{ ЛА: } N=32,4$; $p < 0,001$) та КДО ($N=9,8$; $p < 0,05$) у обстежених (табл. 5.5 та 5.6). Зазначимо, що критерій Н за всіма параметрами значущий, що дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп статистично значущо відрізняються між собою, а рівень означених показників, що досліджувалися, залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи.

Новонароджені з порушеннями серцевого ритму та провідності на тлі асфіксії мали вищі показники неонатальної легеневої гіпертензії (MW U Test: $p_{1a,16} < 0,01$; $p_{1a,26} < 0,05$), у співставленні із відповідними показниками у дітей без асфіксії з групи порівняння, та нижчі показники КДО, у співставленні з новонародженими без асфіксії основної групи (MW U Test: $p_{1a,16} < 0,05$). За іншими показниками параметрів тиску, діаметрів функціонуючих фетальних комунікацій та показників центральної гемодинаміки отримано зіставні значення. Проте, деякі тенденції, які були отримані під час порівняння представлених груп спостереження, заслуговують окремої уваги.

Таблиця 5.5

Гемодинамічні показники в підгрупах новонароджених основної групи та групи порівняння (Me [Lq; Uq])

Параметри	Основна група		Група порівняння		p
	з асфіксією 1а група (n=63)	без асфіксії 1б група (n=63)	з асфіксією 2а група (n=14)	без асфіксії 2б група (n=47)	
д Ао, мм	8,2 [7,3; 8,9]	8,0 [7,6; 9,3]	7,9 [6,6; 8,3]	9,1 [8,0; 9,9]	p>0,05
Δ р кл. Ао, мм. рт. ст	4,0 [4,0; 4,0]	4,0 [4,0; 4,0]	4,0 [4,0; 4,0]	4,0 [4,0; 4,6]	p>0,05
Δ р кл.ЛА, мм. рт. ст	4,9 [4,6; 6,0]	4,9 [4,6; 5,6]	4,9 [4,9; 6,0]	4,9 [4,9; 6,0]	p>0,05
P _{mean} ЛА, мм. рт. ст	32,0 [28,0; 37,0]	29,0 [28,0; 32,0]	30,0 [29,0; 31,0]	29,0 [28,0; 30,0]	p _{1а,1б} <0,01 p _{1а,2б} <0,05
ВОВ, мм	3,4 [3,0; 3,5]	3,4 [3,1; 3,8]	3,4 [3,4; 3,6]	3,4 [3,1; 3,5]	p>0,05
ВАП, мм	1,7 [1,4; 2,0]	1,7 [1,2; 1,9]	1,8 [1,4; 2,0]	1,7 [1,4; 2,0]	p>0,05

Новонароджені основної групи із асфіксією мали тенденцію до підвищення УО поряд з дещо низькими значеннями СІ, КДІ, ХОК, КСІ, УІ та ЗПСО у співставленні з немовлятами з асфіксією групи порівняння (табл. 5.6). Отримані результати свідчать, що на тлі тенденції до гіперкінетичного типу гемодинаміки, може мати місце постнатальне порушення перебудови камер серця з об'ємним перевантаженням правого шлуночка та доведеними вищими цифрами легеневої гіпертензії (табл. 5.5).

Таблиця 5.6

**Параметри центральної гемодинаміки в підгрупах новонароджених
основної групи та групи порівняння (Me [Lq; Uq])**

Параметри	Основна група		Група порівняння		p
	з асфіксією 1а група (n=63)	без асфіксії 1б група (n=63)	з асфіксією 2а група (n=14)	без асфіксії 2б група (n=47)	
КДО, мл	5,2 [4,2; 6,5]	5,8 [5,1; 7,3]	5,1 [4,2; 7,2]	5,5 [5,1; 7,2]	$p_{1a,1б} < 0,05$
КДІ, мл/м ²	37,6 [29,5; 44,8]	36,0 [29,6; 42,0]	42,5 [31,7; 44,8]	37,1 [32,6; 40,7]	$p > 0,05$
КСО, мл	1,0 [0,6; 1,8]	1,0 [0,8; 2,1]	1,0 [0,8; 2,1]	1,8 [0,9; 2,1]	$p > 0,05$
КСІ, мл/м ²	8,1 [4,5; 11,4]	8,0 [5,0; 12,1]	8,8 [5,6; 10,4]	5,2 [5,4; 10,7]	$p > 0,05$
УО, мл	4,3 [3,2; 5,1]	4,8 [4,0; 5,6]	4,2 [3,7; 5,1]	4,4 [3,5; 5,2]	$p > 0,05$
УІ, мл/м ²	29,8 [22,6; 36,7]	27,8 [21,9; 32,9]	33,2 [22,6; 37,0]	29,3 [23,0; 31,7]	$p > 0,05$
ХОК, мл/хв	643,8 [452,6; 744,6]	669,0 [574,9; 844,0]	649,1 [430,9; 856,6]	637,1 [490,4; 820,1]	$p > 0,05$
СІ, л/хв/м ²	4,5 [3,0; 5,7]	4,1 [3,1; 5,2]	4,6 [3,1; 6,2]	4,1 [3,3; 5,1]	$p > 0,05$
ЗПСО, дин/с/см ⁻⁵	4445,0 [3441,1; 6142,5]	4427,9 [3556,5; 5141,1]	4619,3 [3683,3; 7795,4]	4823,7 [3901,1; 6408,2]	$p > 0,05$

Також, для забезпечення ефективного ХОК, за рахунок симпатoadреналових впливів, підвищується ЧСС, максимальні показники якої мають статистично вищі показники у співставленні з групою порівняння. Цей аспект, поряд підвищенням УІ та СІ, забезпечують ХОК, показники яких також є дещо вищими у немовлят з аритміями на тлі асфіксії у співставленні з дітьми без асфіксії тієї ж групи. Проте, саме у цих дітей, мала місце невідповідність між більш високими значеннями СІ та більш низькими значеннями КДІ, КСІ, УІ, ЗПСО, у співставленні з відповідною групою дітей групи порівняння, що може наводити на думку про вірогідно знижену спроможність до забезпечення адекватного периферичного кровообігу у новонароджених з аритміями на тлі перенесеної асфіксії. Отже, наявність аритмії вірогідніше ускладнює перебіг компенсаторно-приспосувальних процесів постнатальної гемодинамічної адаптації у новонароджених з асфіксією у порівнянні з немовлятами без порушень серцевого ритму та провідності.

При порівнянні показників центральної гемодинаміки у немовлят основної групи встановлено, що постнатальна гемодинамічна адаптація може набувати більш несприятливого перебігу при поєднаному впливі на міокард перенесеної асфіксії та порушень серцевого ритму і провідності. Хоча ця група дітей і має дещо вищі показники СІ, УІ, КДІ та ЗСПО, проте, у порівнянні з немовлятами з аритміями без асфіксії, є тенденція до зниження саме параметрів центральної гемодинаміки, що може чинити вплив на стан периферичної ланки кровообігу (КДО, КСО, УО, ХОК).

Висновки до розділу 5

Таким чином, немовлята з порушеннями серцевого ритму та провідності мають низку відмінностей параметрів ДЕХОКГ та особливості постнатальної гемодинамічної перебудови, пов'язані з наявністю асфіксії при народженні та ступенем гестаційної зрілості.

Найбільш варіабельний спектр гемодинамічних показників встановлено при розподілі дітей основних груп в залежності від терміну гестації, що підтверджено високим ступенем міжгрупових відмінностей показників д ЛП (Н=24,9; $p<0,01$), ДдЛШ (Н=45,1; $p<0,001$), ДсЛШ (Н=25,8; $p<0,001$), д ПП (Н=24,5; $p<0,01$) та ДдППШ (Н=26,5; $p<0,01$), діаметру аорти (Н=20,5; $p<0,01$) та діаметру ВОВ (Н=23,4; $p<0,01$), КДО (Н=45,1; $p<0,001$), КСО (Н=16,3; $p<0,05$), УО (Н=38,6; $p<0,001$), ХОК (Н=17,9; $p<0,01$) і ЗСПО (Н=9,4; $p<0,05$) у обстежених пацієнтів різних термінів гестації. Слід зазначити, що на тлі перенесеної асфіксії у новонароджених з аритміями відбувається зменшення діастолічного наповнення лівого шлуночка (MW U Test: $p_{1a,16}<0,01$), яке призводить до менш ефективної його роботи і вимагає залучення компенсаторних механізмів у вигляді позитивного хроно- та інотропного ефекту (MW U Test: $p_{1a,26}<0,01$). Новонароджені з порушеннями серцевого ритму та провідності на тлі асфіксії мали вищі показники неонатальної легеневої гіпертензії (MW U Test: $p_{1a,16}<0,01$; $p_{1a,26}<0,05$), у співставленні із відповідними показниками у дітей без асфіксії з групи порівняння.

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1.Подгалая Е. Совершенствование диагностики постгипоксических изменений миокарда у новорожденных в раннем неонатальном периоде / М. Гончарь, А. Бойченко, І. Кондратова, Т. Тесленко, Е. Подгалая, В. Комова // Охрана здоровья детей и подростков. Украинский межведомственный сборник. – 2016. – № 1. – С. 19-21.

2.Іванова Є.В. Лабораторно-інструментальні співставлення варіабельності серцевого ритму у новонароджених після перенесеної гіпоксії / Є. В. Іванова // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2019. - Т. ІХ. - № 4(34). – С. 66-74.

3.Иванова Е. В. Диагностическая значимость сердечных биомаркеров у новорожденных с неонатальными аритмиями на фоне асфиксии при рождении / М. А. Гончарь, Е. В. Иванова // Кардиология в Беларуси. – 2019. – Т. 11. – № 4. – С.576-589.

4.Иванова Є. В. Серцево-судинні розлади у передчасно народжених дітей / М. О. Гончарь, Є. В. Иванова, А. Д. Бойченко, Н. К. Мацієвська, І. Ю. Кондратова // Матеріали міжнародної мультидисциплінарної конференції «Наука і техніка сьогодення: пріоритетні напрямки розвитку України та Польщі». Університет міжнародного та регіонального співробітництва імені Зигмунта Глогера, 19–20 жовтня 2018, Воломін, Польща. – С.65-68.

5.Иванова Є. В. Частота виявлення та варіанти порушень серцевого ритму у новонароджених в залежності від типу центральної гемодинаміки / М. О. Гончарь, Є. В. Иванова, В. О. Комова // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Медицина ХХІ століття», Харків, 23 листопада 2017 р. / Харківська медична академія післядипломної освіти. – Харків, 2017. – С. 30-32.

6.Иванова Є. В. Особливості функціонування серцево-судинної системи у новонароджених з малою вагою при народженні / М. О. Гончарь, Є. В. Иванова, А. Д. Бойченко, І. Ю. Кондратова, В.О. Комова // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні погляди на діагностику, лікування, реабілітацію. Мультидисциплінарний підхід в практиці лікаря-інтерніста, інновації, здобутки, перспективи з позицій доказової медицини та європейського досвіду». 14-15 вересня. Запоріжжя, 2017. – С. 13-14.

РОЗДІЛ 6

**МАТЕМАТИЧНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ
ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА ПРОВІДНОСТІ У
НОВОНАРОДЖЕНИХ**

З огляду на виявлені статистично значущі відмінності біохімічних та інструментальних параметрів у дітей з неонатальними аритміями, було проведено математичне моделювання ймовірності розвитку порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених в ранній неонатальний період. Для побудови моделі було оброблено дані 76 новонароджених дітей, яким був проведений імуноферментний аналіз (дослідження пуповинної крові з визначенням рівнів тропоніну I, копептіну та ІМА).

Для того щоб з'ясувати, які фактори слід обов'язково враховувати під час здійснення прогнозу формування розвитку неонатальних аритмій було виконано процедуру логістичного регресійного аналізу, де бінарною залежною змінною було обрано відповідно розвиток порушень серцевого ритму та провідності – «1» і відсутність розвитку порушень серцевого ритму та провідності – «0». Кожну якісну ознаку було закодовано як «1», якщо у новонародженої дитини була наявна ця ознака, або «0», якщо цієї ознаки не було зафіксовано.

Потенційні незалежні предиктори розбили на 3 групи:

- якісні ознаки та кількісні ознаки анамнезу, дані лабораторних та інструментальних досліджень;
- біохімічні показники (тропоніну I, копептіну та ІМА);
- параметри, які, на нашу думку, можуть бути корисними щодо характеристики стану серцево-судинної системи у новонароджених.

Якість створеної моделі перевіряли за допомогою процента конкордації (Percent Concordant - PC). Цей показник рівний частці спостережень, які було правильно перекласифіковано в окремі підгрупи залежного показника за

допомогою рівняння логістичної регресії. Чим ближчий цей показник до 100%, тим вища якість одержаної моделі.

Математично модель логістичної регресії представлена у вигляді залежності логарифма шансу настання прогнозованої події (логіт) від лінійної комбінації факторних змінних:

$$P = \frac{1}{1+e^{-y}}, \quad (6.1)$$

де P – ймовірність прогнозованої події, e – математична константа 2,72; y – результат рівняння регресії.

Саме рівняння регресії має наступний вигляд:

$$y = a + (b_1 \times X_1) + (b_2 \times X_2) + \dots + (b_n \times X_n);$$

де a — константа моделі; X_1, X_2, X_n — значення незалежних змінних, b_1, b_2, b_n — коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії, n – порядковий номер предиктора, який було включено до рівняння.

Оцінку якості моделі проведено за значенням R^2 Nigelkerke, яке показує асоціацію залежної змінної (наявність аритмії) від предикторів та може приймати значення від 0 до 1. Чим більший показник R^2 , тим краще варіація залежної змінної пояснюється моделлю.

Оцінку адекватності моделі було проведено за допомогою тесту Хосмера-Лемешова (Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test). Значення інтерпретувалося наступним чином. Якщо показник χ^2 чисельно був невеликим, значення достовірності p було вище 0,05 та наближувалося до 1, то логістична модель вважалася адекватною.

Побудова логістичної регресійної моделі здійснювалася методом вводу обраних прогностичних факторів. На першому етапі проводилось визначення потенційних незалежних предикторів неонатальних аритмій серед якісних показників анамнезу та даних інструментальних досліджень стану серцево-

судинної системи за допомогою побудови кореляційної матриці відносно залежної змінної.

Було з'ясовано, що до чинників, значення яких слід враховувати під час прогнозування формування неонатальних порушень серцевого ритму та провідності відносяться показники оцінки стану фізіологічної адаптації новонародженого до умов позаутробного життя з шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилинах, наявність зміщення сегменту ST від ізолінії як показника змін реполяризації міокарду шлуночків серця за даними стандартної поверхневої ЕКГ та наявність перенесеної асфіксії при народженні (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Матриця кореляції якісних показників, що вивчалися, відносно наявності аритмій

Змінна	Коефіцієнт	p
Оцінка за Апгар на 1-й хвилині	-0,25	0,03
Оцінка за Апгар на 5-й хвилині	-0,24	0,03
Наявність зміщення сегменту ST від ізолінії на ЕКГ	-0,31	0,01
Наявність асфіксії при народженні	0,27	0,02

Надалі отримані змінні вносилися як регресори в запропоновану модель біноміальної регресії. Характеристики спроможності моделі біноміальної логістичної регресії, яка була отримана (результати тесту Хосмера-Лемешова): $\chi^2 = 5,343$; $df=8$; $p=0,72$. Класифікаційні коефіцієнти надано в таблиці 7.2.

Якість створеної моделі (табл. 6.2) перевірено за допомогою процента конкордації (показники належності до підгрупи: 1 – наявність порушень серцевого ритму та провідності, 0 – відсутність порушень серцевого ритму та провідності), що спостерігаються, було протиставлено, що передбачено на основі розрахованої моделі). Загалом, вірно було розпізнано 78,9 % випадків порушень серцевого ритму.

Таблиця 6.2

**Класифікаційна таблиця якості отриманої моделі біноміальної
логістичної регресії**

Спостереження		Проведено прогнозування		
		Наявність аритмії		Відсоток
		Ні	Так	
Наявність аритмії	Ні	7	12	36,8
	Так	4	53	93,0
Загальний відсоток				78,9

В таблиці 6.3 надано остаточні дані щодо змінних, які увійшли до рівняння логістичної регресії з коефіцієнтами впливу В та розрахованим відношенням шансів (ВШ) та 95 % довірчими інтервалами (95 % ДІ).

Таблиця 6.3

Змінні рівняння логістичної регресії

Змінна	В	р	ВШ	95 % ДІ	
				Нижній	Верхній
Наявність асфіксії	0,735	0,272	2,086	0,561	7,751
Оцінка за Апгар на 1-й хвилині	-0,128	0,829	0,880	0,275	2,816
Оцінка за Апгар на 5-й хвилині	-0,214	0,766	0,808	0,198	3,297
Наявність зміщення сегменту ST від ізолінії на ЕКГ	-1,258	0,030	0,284	0,091	0,888
Константа	3,215	0,240	24,903		

Примітка: В – індивідуальний коефіцієнт для кожної змінної рівняння логістичної регресії; р – коефіцієнт достовірності; ВШ – відношення шансів; 95 % ДІ – довірчий інтервал, нижній та верхній відповідно.

За результатами проведеного першого етапу логістичної регресії отримано наступне рівняння:

$$y = 3,215 + (0,735 \times \text{наявність асфіксії}) - (0,128 \times \text{Апгар на 1 хв.}) - (0,214 \times \text{Апгар на 5 хв.}) - (1,258 \times \text{ST на ізолінії}) \quad (6.2)$$

На другому етапі проводилось визначення потенційних незалежних предикторів неонатальних аритмій серед кількісних показників анамнезу та даних лабораторно-інструментальних показників стану серцево-судинної системи.

Таблиця 6.4

Матриця кореляції кількісних показників, що вивчалися, відносно наявності аритмій

Змінна	Коефіцієнт	р
Рівень натрію пуповинної крові, ммоль/л	0,26	0,03
Рівень тропоніну I, нг/мл	-0,05	0,64
Рівень копептіну, нг/мл	-0,13	0,09
Рівень ГГТ, Од/л	-0,21	0,08
Амплітуда зубця R у V ₃ , мм	0,21	0,07
Амплітуда зубця R у V ₅ , мм	0,24	0,04
Мінімальна середньодобова ЧСС, уд/хв	-0,23	0,05
Максимальна середньодобова ЧСС, уд/хв	0,17	0,14
Значення середньодобового QTc, мс	0,21	0,07

Було з'ясовано, що до чинників, значення яких слід враховувати під час прогнозування формування неонатальних порушень серцевого ритму та провідності, відносяться рівні натрію пуповинної крові, рівні тропоніну I, копептіну, ІМА, ГГТ, показники амплітуди зубця R у 3-му (V₃) та у 5-му (V₅) грудних відведеннях, значення середньої мінімальної, максимальної ЧСС та середньодобового корегованого інтервалу QT (QTc) за даними добового моніторування ЕКГ (табл. 6.4).

Характеристики спроможності моделі біноміальної логістичної регресії, яка була отримана (результати тесту Хосмера-Лемешова): $\chi^2 = 12,577$; $df=8$; $p=0,13$. Класифікаційні коефіцієнти надано в таблиці 6.5.

Таблиця 6.5

Класифікаційна таблиця якості отриманої моделі біноміальної логістичної регресії

Спостереження		Проведено прогнозування		
		Наявність аритмії		Відсоток
		Ні	Так	
Наявність аритмії	Ні	7	12	36,8
	Так	4	53	93,0
Загальний відсоток				78,9

Якість створеної моделі перевірено за допомогою процента конкордації (показники належності до підгрупи: 1 – наявність порушень серцевого ритму та провідності, 0 – відсутність порушень серцевого ритму та провідності), що спостерігаються, було протиставлено, що передбачено на основі розрахованої моделі). Загалом, вірно було розпізнано 78,9 % випадків порушень серцевого ритму та провідності.

В таблиці 6.6 надано остаточні дані щодо змінних, які увійшли в рівняння логістичної регресії з коефіцієнтами впливу В та розрахованим відношенням шансів (ВШ) та 95 % довірчими інтервалами (95 % ДІ).

Таблиця 6.6

Кількісні змінні, що увійшли до рівняння біноміальної регресії

Показник	В	р	ВШ	95 % ДІ	
				Нижній	Верхній
Рівень натрію пуповинної крові, ммоль/л	0,105	0,169	1,111	0,956	1,290
Рівень тропоніну I, нг/мл	-0,569	0,119	0,566	0,277	1,157
Рівень копептіну, нг/мл	0,577	0,600	1,780	0,206	15,395
Рівень ГГТ, Од/л	-0,008	0,048	0,992	0,984	1,000
Амплітуда зубця R у V ₃ , мм	-0,001	0,992	0,999	0,809	1,233
Амплітуда зубця R у V ₅ , мм	0,086	0,301	1,090	0,926	1,283
Мінімальна середньодобова ЧСС, уд/хв	0,003	0,844	1,003	0,969	1,039
Максимальна середньодобова ЧСС, уд/хв	0,017	0,351	1,017	0,982	1,053
Значення середньодобового QTc, мс	0,023	0,117	1,024	0,994	1,054
Константа	-25,275	0,021	0,000		

Примітка: В – індивідуальний коефіцієнт для кожної змінної рівняння логістичної регресії; р – коефіцієнт достовірності; ВШ – відношення шансів; 95 % ДІ – довірчий інтервал, нижній та верхній відповідно.

За результатами проведеного другого етапу логістичної регресії отримано наступне рівняння:

$$\begin{aligned}
 y = & -25,74 + (0,105 \times \text{натрій пуповинної крові}) - (0,569 \times \text{тропонін I}) + \\
 & + (0,577 \times \text{копептін}) - (0,008 \times \text{ГГТ}) - (0,001 \times \text{амплітуда } R_{V_3}) + \\
 & + (0,086 \times \text{амплітуда } R_{V_5}) + (0,003 \times \text{ЧСС}_{\min}) + (0,017 \times \text{ЧСС}_{\max}) + \\
 & (0,024 \times \text{QTc})
 \end{aligned}
 \tag{6.3}$$

Останнім етапом формування прогностичної моделі було створення рівняннi бiномiальної регресiї, яке включало якiснi та кiлькiснi показники, якi вiдображають анамнестичнi, клiнiчнi, iнструментальнi та лабораторнi данi, якi було вiдiбрано за результатами попереднього логiко-статистичного аналізу. Так, було визначено, що факторами, якi спроможнi впливати на формування аритмiй в раннiй неонатальний перiод, є рiвень натрiю пуповинної кровi, рiвнi тропонiну I, копептiну, ГГТ, оцiнка стану фiзiологiчної адаптацiї новонародженого до умов позаутробного життя за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилинах, наявнiсть перенесеної асфiксiї при народженнi, показники амплiтуди зубця R у 3-му (V_3) та у 5-му (V_5) грудних вiдведеннях, наявнiсть змiщення сегменту ST вiд iзолiнiї за даними стандартної поверхневої ЕКГ, значення середньодобової максимальної, мiнiмальної ЧСС та середньодобового корегованого iнтервалу QT (QT_c) за даними Холтерiвського монiторингу ЕКГ.

Характеристики спроможностi моделi бiномiальної логiстичної регресiї, яка була отримана (результати тесту Хосмера-Лемешова): $\chi^2 = 1,771$; $df=8$; $p=0,987$. Класифiкацiйнi коефiцiєнти надано в таблицi 6.7.

Таблиця 6.7

**Класифікаційна таблиця якості отриманої остаточної
прогностичної моделі біноміальної логістичної регресії**

Спостереження		Проведено прогнозування		
		Наявність аритмії		Відсоток
		Ні	Так	
Наявність аритмії	Ні	9	10	47,4
	Так	3	54	94,7
Загальний відсоток				82,9

Якість створеної моделі (табл. 6.7) перевірено за допомогою процента конкордації (показники належності до підгрупи: 1– наявність порушень серцевого ритму та провідності, 0 – відсутність порушень серцевого ритму та провідності), що спостерігаються, було протиставлено, що передбачено на основі розрахованої моделі). Загалом, вірно було розпізнано 82,9 % випадків порушень серцевого ритму.

Таблиця 6.8

Кількісні змінні, що увійшли до рівняння біноміальної регресії

Показник	В	р	ВШ	95 % ДІ	
				Нижній	Верхній
Наявність асфіксії при народженні	1,387	0,128	4,002	0,672	23,836
Оцінка за Апгар на 1-й хв.	-0,369	0,608	0,691	0,169	2,832
Оцінка за Апгар на 5-й хв.	0,085	0,928	1,088	0,173	6,837
Наявність зміщення сегменту ST від ізолінії за даними ЕКГ	-1,159	0,154	0,314	0,064	1,546

Продовження таблиці 6.8

Рівень натрію пуповинної крові, ммоль/л	0,085	0,348	1,089	0,911	1,302
Рівень тропоніну I, нг/мл	-0,872	0,072	0,418	0,162	1,080
Рівень копептіну, нг/мл	-0,499	0,686	0,607	0,054	6,805
Рівень ГГТ, Од/л	-0,009	0,029	0,991	0,982	0,999
Амплітуда зубця R у V ₃ , мм	-0,015	0,909	0,985	0,761	1,275
Амплітуда зубця R у V ₅ , мм	0,088	0,370	1,092	0,901	1,322
Мінімальна середньодобова ЧСС, уд/хв	-0,001	0,958	0,999	0,957	1,042
Максимальна середньодобова ЧСС, уд/хв	0,027	0,267	1,027	0,980	1,076
QTc, мс	0,029	0,092	1,030	0,995	1,065
Константа	-24,439	0,088	0,000		

В таблиці 6.8 надано остаточні дані щодо змінних, які увійшли в рівняння логістичної регресії з коефіцієнтами впливу В та розрахованим відношенням шансів (ВШ) та 95 % довірчими інтервалами (95 % ДІ).

За результатами проведеного аналізу було створено прогностичну модель за рівнянням біноміальної регресії (6.4):

$$\begin{aligned}
 y = & -24,439 + (1,387 \times \text{асфіксія}) - (0,369 \times \text{Апгар 1 хв.}) + (0,085 \times \text{Апгар 5 хв.}) - \\
 & - (1,159 \times \text{ST на ізолінії}) + (0,085 \times \text{натрій пуповинної крові}) - \\
 & - (0,872 \times \text{тропонін I}) - (0,499 \times \text{копептін}) - (0,009 \times \text{ГГТ}) - \\
 & (0,015 \times \text{амплітуда R}_{V_3}) + (0,088 \times \text{амплітуда R}_{V_5}) - (0,001 \times \text{ЧСС}_{\min}) + \\
 & (0,027 \times \text{ЧСС}_{\max}) + (0,029 \times \text{QTc})
 \end{aligned} \tag{6.4}$$

Параметри якості отриманої прогностичної моделі розвитку неонатальних порушень серцевого ритму та провідності від анамнестичних

та лабораторно-інструментальних показників стану ССС становили:
 $R_2=0,687$; $Se=94,7\%$; $Sp=47,4\%$; $PPV=84,4\%$; $NPV=75\%$

Для наочної демонстрації можливостей практичного використання запропонованої прогностичної моделі наводимо клінічне спостереження.

Клінічне спостереження 1. Новонароджений М. (хлопчик), який народився та перебував на лікуванні в Регіональному перинатальному центрі м. Харкова з 13.11.2017 р. по 06.12.2017 р. Діагноз: перинатальне гіпоксично-геморагічне ураження ЦНС: двосторонні внутрішньошлуночкові крововиливи 2 ст., гострий період, важкий перебіг, синдром тонусних порушень. Апное недоношених. Вроджена пневмонія в стадії реконвалесценції. ДН 1 ст. Анемія недоношених. Відкрите овальне вікно, відкрита артеріальна протока. СГ 28 тижнів. ПКВ: 31 тиждень. В пологовій залі дитина мала оцінку за шкалою Апгар на 1-й хвилині – 2 бали, на 5-й хвилині – 4 бали. Хлопчик переніс важку асфіксію при народженні. Рівень натрію пуповинної крові – 123 ммоль/л, рівень тропоніну I – 0,4 нг/мл, рівень копептіну – 0,283 нг/мл, рівень ГГТ – 188,1 Од/л. За даними поверхневої ЕКГ: наявні зміни реполяризації, амплітуда зубця R в V_3 – 12 мм, амплітуда зубця R в V_3 – 16,5 мм. За даними холтерівського моніторингу ЕКГ: мінімальна середньодобова ЧСС – 137 уд/хв, максимальна середньодобова ЧСС – 208 уд/хв, $QTc = 426$ мс. Виходячи із рівняння, маємо:

$$y = -24,439 + (1,387 \times 1) - (0,369 \times 2) + (0,085 \times 5) - (1,159 \times 0) + (0,085 \times 123) - (0,872 \times 0,4) - (0,499 \times 0,283) - (0,009 \times 188,1) - (0,015 \times 12) + (0,088 \times 16,5) - (0,001 \times 137) + (0,027 \times 208) + (0,029 \times 426)$$

$$y = 3,927$$

Обчислюємо імовірність формування у цієї дитини порушень серцевого ритму та провідності:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-0,764}} = 0,98$$

Таким чином, імовірність розвитку неонатальних аритмій у даної дитини становить 98%.

З метою об'єктивної оцінки індивідуальної діагностичної цінності тропоніну I, копептіну та ІМА у новонароджених з аритміями було проведено ROC-аналіз з визначенням площі під кривою (AUC) з наданням довірчого інтервалу (95 % ДІ). Також було розраховано статистичні показники цінності запропонованих тестів, зокрема, чутливість (Se), специфічність (Sp), позитивна (PPV) та негативна прогностична цінність (NPV), відношення правдоподібності позитивних (LR+) та негативних результатів (LR-). За побудованими кривими проведена оцінка критичних порогів прогнозу щодо розвитку неонатальних аритмій.

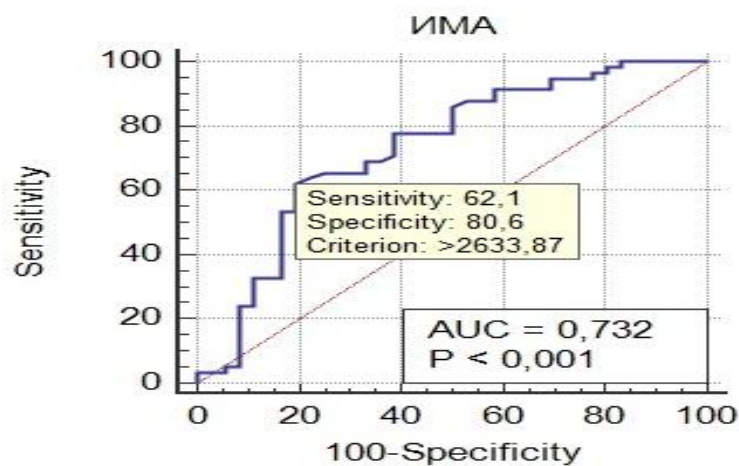


Рис. 6.1 Критичні порогові значення ІМА для розвитку аритмії.

За результатами ROC-аналізу для рівнів ІМА у новонароджених з аритміями було побудовано криву, що не перетинала контрольну діагональ (рис. 6.1) та отримано наступні показники якості прогностичного аналізу розвитку неонатальних порушень серцевого ритму та провідності: Se=62,1%

95% [ДІ 48,4–74,5]; Sp=80,6% 95% [ДІ 64,0–81,4]; PPV=76,2%; NPV=68%; (LR+)=3,19; (LR–)=0,47. Для ІМА при значеннях вище 2633,87 нг / мл площа під кривою дорівнювала AUC = 0,732; 95% ДІ [0,631–0,818], p<0,001.

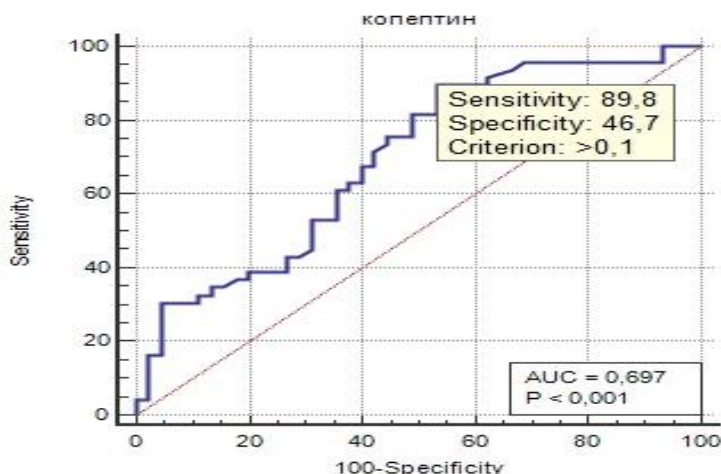


Рис. 6.2 Критичні порогові значення копептіна для розвитку аритмії.

За результатами ROC-аналізу для рівнів копептіну у новонароджених з аритміями було побудовано криву, що не перетинала контрольну діагональ (рис. 6.2) та отримано наступні показники якості прогностичного аналізу розвитку неонатальних порушень серцевого ритму та провідності: Se=89,8% 95% [ДІ 77,8–96,6]; Sp=46,67% 95% [ДІ 31,7–62,1]; PPV=63,2%; NPV=82,1%; (LR+)=1,68; (LR–)=0,39.

Для копептіна при значеннях вище 0,1 нг / мл площа під кривою дорівнювала AUC = 0,697; 95% ДІ [0,593–0,787], p<0,001.

За результатами ROC-аналізу для рівнів тропоніну I у новонароджених з аритміями було отримано криву, що була близька до контрольної діагоналі (рис. 6.3) та отримано наступні показники якості прогностичного аналізу розвитку неонатальних порушень серцевого ритму та провідності: Se=79,3% 95% [ДІ 66,6–88,8]; Sp=33,3% 95% [ДІ 18,6–51,0]; PPV=54,3%; NPV=61,7%; (LR+)=1,19; (LR–)=0,72. Для тропоніна I при значеннях вище 1,05 нг/мл площа під кривою дорівнювала AUC = 0,539; 95% ДІ [0,433–0,642], p=0,152.

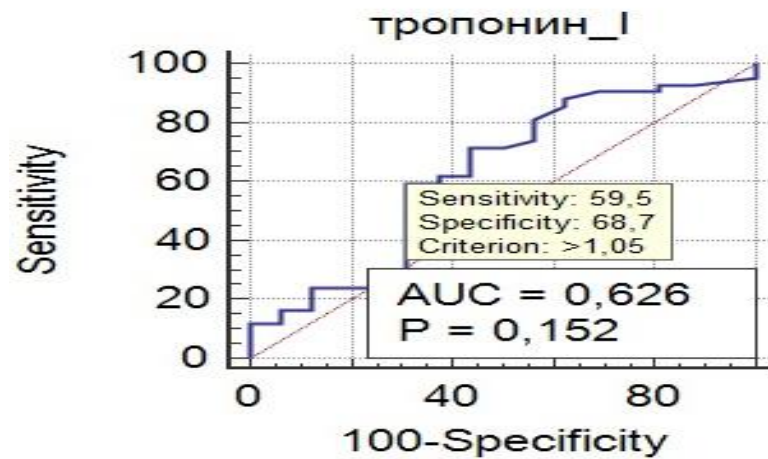


Рис. 6.3 Критичні порогові значення тропоніну I розвитку аритмії.

Отже, при проведенні ROC-аналізу ІМА і копептін у новонароджених з аритміями продемонстрували більші площі під ROC-кривими, ніж тропонін I. Отримані дані свідчать про те, що визначення рівнів копептіна і ІМА може бути корисним інструментом для стратифікації ризику неонатальних аритмій та використано у якості ранньої діагностики порушень серцевого ритму і провідності у новонароджених.

З огляду на результати проведеного логістичного аналізу, що наявність асфіксії при народженні та рівні досліджуваних маркерів є одними з вагомих факторів розвитку постгіпоксичного ураження міокарду у вигляді неонатальних аритмій, було прийнято рішення провести ROC-аналіз для окреслених біохімічних маркерів ураження міокарда з метою прогнозування розвитку порушень серцевого ритму та провідності у немовлят після перенесеної асфіксії при народженні. За побудованим кривим проведена оцінка критичних порогів несприятливого прогнозу щодо розвитку неонатальних аритмій на тлі перенесеної асфіксії при народженні.

Для тропоніну I при значеннях вище 1,07 нг/мл площа під кривою дорівнювала $AUC = 0,611$; 95 % ДІ [0,505–0,710], $p=0,059$.

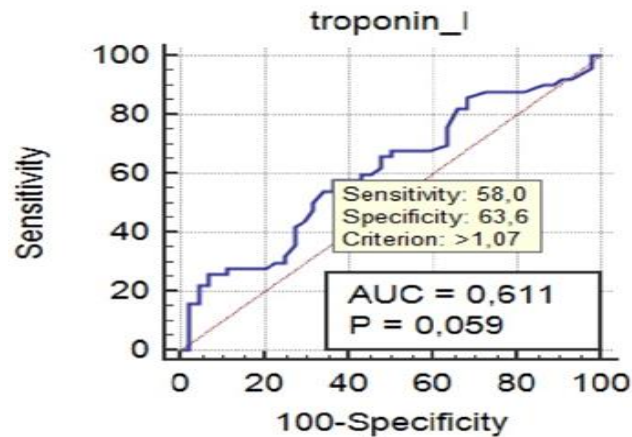


Рис. 6.4 Критичні порогові значення тропоніну I для розвитку аритмії на тлі асфіксії.

За результатами ROC-аналізу для рівнів тропоніну I було отримано криву, що була близька до контрольної діагоналі (рис. 6.4) та отримано наступні показники якості прогностичного аналізу розвитку неонатальних порушень серцевого ритму та провідності: Se=58% 95% [ДІ 43,2–71,8]; Sp=63,6% 95% [ДІ 47,8–77,6]; PPV=62%; NPV=60%; (LR+)=1,59; (LR–)=0,66.

За результатами ROC-аналізу для рівнів копептіну було отримано криву, що була близька до контрольної діагоналі (рис. 6.5) та отримано наступні показники якості прогностичного аналізу розвитку неонатальних порушень серцевого ритму та провідності: Se=87,2% 95% [ДІ 72,6–95,7]; Sp=41,7% 95% [ДІ 25,5–59,2]; PPV=60%; NPV=77%; (LR+)=1,49; (LR–)=0,31. Для копептіну при значеннях вище 0,155 нг/мл площа під кривою дорівнювала AUC = 0,679; 95% ДІ [0,562–0,783], p=0,004.

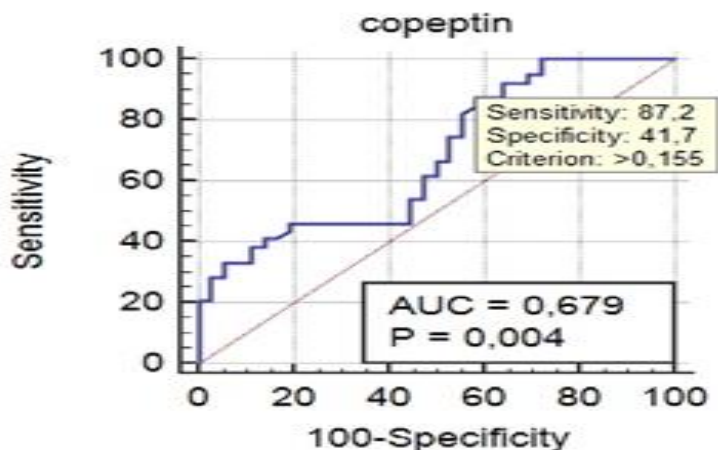


Рис. 6.5 Критичні порогові значення копептіну для розвитку аритмії на тлі асфіксії.

За результатами ROC-аналізу для рівнів ІМА було отримано криву, що не перетинала контрольну діагональ (рис. 6.6) та отримано наступні показники якості прогностичного аналізу розвитку неонатальних порушень серцевого ритму та провідності: Se=72,9% 95% [ДІ 58,2–84,7]; Sp=70,7% 95% [ДІ 54,5–83,9]; PPV=71%; NPV=72%; (LR+)=2,38; (LR–)=0,49.

При значеннях ІМА вище 2279,96 нг/мл площа під кривою дорівнювала AUC = 0,793; 95% ДІ [0,694–0,871], p<0,001.

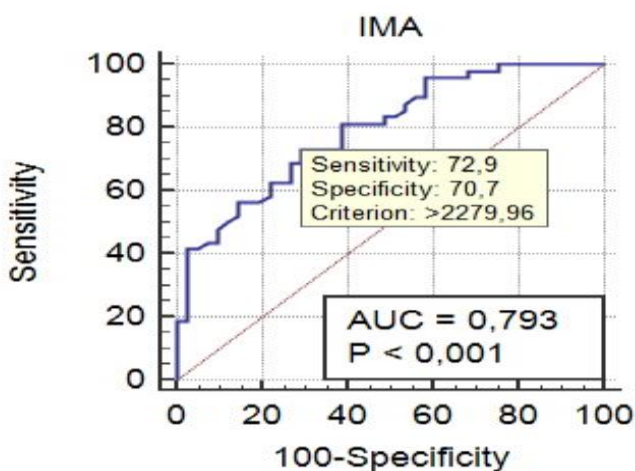


Рис. 6.6 Критичні порогові значення ІМА для розвитку аритмії на тлі асфіксії.

Отже, за результатами проведеного ROC-аналізу встановлено, що ІМА і копептін продемонстрували більші площі під кривими, ніж тропонін І. Отримані дані свідчать про те, що визначення рівнів копептіна і ІМА може бути важливим інструментом для прогнозування ризику розвитку постгіпоксичного ураження міокарда у новонароджених з асфіксією при народженні у вигляді неонатальних порушень серцевого ритму та провідності та може бути використано для ранньої діагностики вище означеної патології у даної когорти новонароджених.

Для наочної демонстрації можливостей практичного використання визначення рівнів копептіна і ІМА для прогнозування ризику розвитку постгіпоксичного ураження міокарда у новонароджених з асфіксією при народженні у вигляді неонатальних порушень серцевого ритму та провідності наводимо клінічні спостереження.

Клінічне спостереження 2. Новонароджений П., 1-ша доба життя. Діагноз після народження: Асфіксія тяжкого ступеня. Синдром аспірації меконію. З акушерського анамнезу – дитина народилася на 40-у тижні гестації, від І вагітності, яка перебігала на тлі анемії вагітних, багатоводдя, обвиття пуповиною шиї плода. Пологи І, шляхом операції ургентного кесаревого розтину у зв'язку з дистресом плода у 1-му періоді пологів. Вага при народженні 4050 г. Оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині – 4 бали, на п'ятій – 5 балів. Кислотно-лужний стан пуповинної крові: рН = 6,956; ВЕб = (-15,7). Закричав після проведення реанімаційних заходів. Загальний стан після народження тяжкий за рахунок виражених дихальних розладів. Малоактивний. При обстеженні рівень копептіну у пуповинній крові – 1,314 нг/мл, ІМА – 6563,81 нг/мл. Було спрогнозовано високий ризик розвитку постгіпоксичного ураження міокарда. В кінці 1-ої доби життя на респіраторній підтримці у вигляді традиційної штучної вентиляції легень, хлопчику було проведено добове моніторування ЕКГ, зареєстровані порушення автоматизму у вигляді брадіаритмії (середньодобова частота серцевих скорочень 78 ударів) з паузами серцевого ритму більше 1300 мс.

Дитина отримувала респіраторну підтримку, антибактеріальну, посиндромну та метаболічну терапію та виписана із стаціонару в задовільному стані.

Клінічне спостереження 3. Новонароджена В., 1-ша доба життя. Діагноз після народження: Асфіксія тяжкого ступеня. Респіраторний дистрес синдром, помірні дихальні розлади. З акушерського анамнезу відомо, що дитина народилася на 39 тижні гестації, від I вагітності, яка перебігала на тлі хронічного захворювання нирок, загострення хронічного пієлонефриту, вегето-судинної дисфункції за гіпотонічним типом, хондродисплазії. Пологи I, через природні пологові шляхи. Вага при народженні 3525 г. Оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині – 4 бали, на п'ятій – 6 балів. Кислотно-лужний стан пуповинної крові: рН = 6,988; ВЕб = (-14,6). Загальний стан після народження тяжкий за рахунок дихальних розладів. При обстеженні рівень копептіну у пуповинній крові – 0,128 нг/мл, ІМА – 1363,74 нг/мл. Було спрогнозовано низький ризик розвитку постгіпоксичного ураження міокарда. В кінці 1-ої доби життя дівчинці було проведено добове моніторування ЕКГ, порушень серцевого ритму та провідності не зареєстровано.

Висновки до розділу 6

Таким чином, за результатами проведеного бінарного логістичного регресивного аналізу було визначено статистичні характеристики множинної логістичної регресії якісних та кількісних факторів анамнезу та даних лабораторно-інструментальних досліджень стану серцево-судинної системи, які потенційно спроможні впливати на формування неонатальних аритмій.

Створено прогностичну модель ризику розвитку порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених в ранній неонатальний період з урахуванням діагностичних критеріїв стану фізіологічної адаптації при народженні, стану електролітного складу пуповинної крові, рівнів кардіальних маркерів, даних стандартної поверхневої ЕКГ та Холтерівського моніторування ЕКГ, що сприяє ранньому доклінічному виявленню аритмій та

проведенню профілактичних заходів серед новонароджених з груп перинатального ризику. Для практичної зручності модель прогнозу реалізована у вигляді програми в середовищі Excel, куди заносять відповідні показники, що використовуються експертною системою з подальшим визначенням групи ризику розвитку серцево-судинних захворювань. $AUC = 0,793$; 95% ДІ [0,694–0,871], $p < 0,001$.

За побудованими кривими проведеного ROC-аналізу проведена оцінка критичних порогів несприятливого прогнозу щодо розвитку неонатальних аритмій в залежності від рівнів тропоніну I, копептіну та ІМА. Копептін та ІМА мали достовірно більші значення площини ROC-кривої ($AUC = 0,697$; 95% ДІ [0,593–0,787], $p < 0,001$ та $AUC = 0,742$; 95% ДІ [0,631–0,818], $p < 0,001$ відповідно), а також оптимальні показники чутливості та специфічності ($Se = 89,8\%$; $Sp = 46,7\%$ та $Se = 62,1\%$; $Sp = 80,6\%$; відповідно) у порівнянні з тропоніном I ($AUC = 0,539$; 95% ДІ [0,43–0,642], $Se = 79,3\%$; $Sp = 33,3\%$). Отже, копептін та ІМА є більш прогностично значимими біохімічними кардіальними маркерами щодо розвитку неонатальних порушень серцевого ритму та провідності у порівнянні з тропоніном I, що може бути використано для ранньої діагностики вище означеної патології у новонароджених в ранній неонатальний період.

Отримані дані прогностичної моделі можуть бути використані в перинатальних та діагностичних центрах, неонатальних стаціонарах.

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1.Іванова Є. В. Діагностична значимість серцевих біомаркерів у новонароджених з неонатальними аритміями на тлі асфіксії при народженні / М. О. Гончарь, Є. В. Іванова // Кардіологія в Білорусі. – 2019. – Т. 11. – № 4. – С.576-589.

2.Ivanova Ye. Prognosis of individual risk of heart rhythm disturbances and conductivity in newborns in the early neonatal period / M. Gonchar, Ye. Ivanova, I. Kondratova, V. Komova // *Inter Collegas*. – 2020. – Vol. 7. – №1. – P. 17-22.

3.Ivanova Ye. A possible role of troponin I, copeptin and ischemia-modified albumin in prognosis of the development of post-hypoxic myocardial damage in newborns / M. Gonchar, Ye. Ivanova, I. Kondratova // *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. – 2020. – №9(1):e090134. – Режим доступа : doi: 10.7363/090134.

4.Патент України на корисну модель № 138539, МПК (2019.01) А 61В 8/00, G 01 N 33/48 (2006.01). Спосіб прогнозування ризику розвитку постгіпоксичного ураження міокарда у новонароджених після перенесеної асфіксії / Іванова Є. В., Гончарь М. О., Кондратова І. Ю. (UA); заявка № u 2019 06648 заяв. 13.06.2019; опубл. 25.11.2019, Бюл. № 22. 3 с.

5. Патент України на корисну модель № 143472, UA, МПК G 01 N 33/50, А 61В 5/0402 (2006.01) Спосіб прогнозування ризику розвитку порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених в ранній неонатальний період/ Іванова Є. В., Гончарь М. О., Бойченко А. Д., Кондратова І. Ю. (UA); заявка № u 2020 01828 заяв. 16.03.2020; опубл. 27.07.2020, Бюл. № 14.

ВИСНОВКИ

У роботі представлено нове вирішення завдання сучасної педіатрії, а саме: удосконалення прогнозування розвитку неонатальних аритмій на підставі дослідження електричної активності міокарда, параметрів варіабельності серцевого ритму, показників центральної гемодинаміки, вивчення показників копептіну та ішемією-модифікованого альбуміну.

1. В структурі неонатальних аритмій найбільш поширеними є тахіаритмії та суправентрикулярна екстрасистоля. У доношених дітей частіше зустрічаються екстрасистолії, у передчасно народжених – тахіаритмії. На тлі асфіксії при народженні вірогідно частіше дебютують брадікардії та міграція водія ритму. Розвиток гетеротопних розладів у вигляді ектопічної активності передсердь та шлуночків превалював у новонароджених без асфіксії при народженні.

2. Виявлено вірогідно вищі рівні ІМА у новонароджених з порушеннями серцевого ритму ($p < 0,001$), переважно у доношених дітей ($N=27,5$, $p < 0,001$) та немовлят з асфіксією при народженні ($N=25,3$, $p < 0,001$). Встановлено вірогідно вищі рівні копептіну у дітей з аритміями на тлі перенесеної асфіксії ($N=27,3$, $p < 0,0001$). Для рівнів тропоніну І не встановлено значимих розбіжностей в групах дітей з різним терміном гестації та в залежності від перенесеної асфіксії при народженні.

3. Вірогідні зв'язки показників копептіну у новонароджених з аритміями на тлі асфіксії із оцінкою за Апгар на 1 хвилині, рН, тромбоцитами крові, Са, тривалістю Р, амплітудою T_{V1} , $\min RR$ ($R=0,770$; $R_2=0,594$; $p < 0,001$); ІМА із pCO_2 , ВЕ, КФК-МВ, амплітудою S_{V6} ($R=0,812$; $R_2=0,672$; $p < 0,001$); ІМА у доношених дітей з аритміями із тривалістю T_{III} , дВАП, QTc ($R=0,902$; $R_2=0,814$; $p=0,006$) та ІМА у передчасно народжених з аритміями із pCO_2 , амплітудою Р, ЛДГ, копептіном ($R=0,770$; $R_2=0,592$; $p < 0,001$) демонструють достовірну роль цих біохімічних маркерів ураження міокарда у діагностиці неонатальних аритмій.

4. Встановлено вірогідні відмінності між показниками електричної активності міокарда та зниження ВСР у новонароджених з аритміями, при розподілі за терміном гестації та в залежності від наявності перенесеної асфіксії при народженні. За морфометричними показниками та параметрами центральної гемодинаміки достовірні відмінності визначено у пацієнтів різної гестаційної зрілості (дАо, ДдЛШ, ДлЛШ, ДдПШ, дЛП, дПП, КСО, КДО, УО, ХОК, ЗСПО) та у новонароджених з аритміями на тлі перенесеної асфіксії при народженні (ДдЛШ, ДлЛШ, ФВ, P_{mean} ЛА, КДО).

5. Діагностично-прогностичними показниками розвитку неонатальних аритмій є: рівні копептіну $>0,1$ нг/мл (AUC = 0,697; 95% ДІ [0,593–0,787]) та ІМА $>2633,87$ нг/мл (AUC = 0,732; 95% ДІ [0,631–0,818]); у новонароджених, що перенесли асфіксію прогностичним є рівень ІМА $> 2279,96$ нг/мл (AUC = 0,793; 95% ДІ [0,694–0,871]).

6. Статистично значущими показниками прогнозу розвитку порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених відповідно до результатів аналізу процедури покрокового виключення прогностичних факторів з визначенням мінімального набору предикторів є: наявність асфіксії, оцінка за шкалою Апгар, рівні копептіну, тропоніну I, ГГП, натрію пуповинної крові, показники ЧСС, QTc, амплітуди зубця R, наявність відхилення сегменту ST від ізолінії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою раннього виявлення постгіпоксичного ураження міокарда та оптимізації системи моніторингу дітей з аритміями рекомендовано у новонароджених від вагітності з патологічним перебігом, з порушеннями адаптації при народженні, асфіксією, у передчасно народжених дітей до стандартів обстеження додати визначення показників ураження міокарда (копептін та ІМА) з подальшим контролем стану електричної активності міокарда та вегетативної регуляції серцевого ритму шляхом скринінгового проведення добового моніторування ЕКГ.

2. З метою ранньої діагностики неонатальних порушень серцевого ритму та провідності рекомендовано використовувати наступні показники: підвищення рівнів копептіну $> 0,1$ нг/мл та ІМА $> 2633,87$ нг/мл; у новонароджених, що перенесли асфіксію прогностичним вважати рівень ІМА $> 2279,96$ нг/мл.

3. У практиці закладів охорони здоров'я рекомендовано використовувати розроблений алгоритм визначення індивідуального ризику розвитку неонатальних аритмій з урахування таких чинників, як наявність асфіксії та оцінка за шкалою Апгар при народженні, рівні копептіну, тропоніну I, ГГП, натрію пуповинної крові, показники ЧСС, QTc, амплітуди зубця R, стан сегменту ST, який за рівнянням біноміальної регресії суттєво поліпшує результативність прогнозу у новонароджених груп перинатального ризику.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Afzali D, Erren M, Pavenstadt HJ, Vollert JO, Hertel S, Waltenberger J, Reinecke H, Lebiedz P. Impact of copeptin on diagnosis, risk stratification, and intermediate-term prognosis of acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol.* 2013 Oct;102(10):755–63. doi: 10.1007/s00392-013-0583-0
2. 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.
3. Al-Shargabi T, Govindan RB, Dave R, Metzler M, Wang Y, du Plessis A, Massaro AN. Inflammatory cytokine response and reduced heart rate variability in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol.* 2017;37(6):668–72.
4. Andruszewski K, Bach J, Ehrhardt J, Stottlemeyer R, Urquhart K, Young W. Guidelines for Implementing Pulse Oximetry Screening for Critical Congenital Heart Disease. Michigan Department Of Community Health. 2013;45 p.
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.
6. Andreato LV, Julio UF, Panissa VL, Esteves JV, Hardt F, de Moraes SM, et al. Brazilian Jiu-Jitsu Simulated Competition Part I: Metabolic, Hormonal, Cellular Damage, and Heart Rate Responses. *J Strength Cond Res.* 2015;29(9):2538-49.
7. Atteya G, Lampert R. Sudden Cardiac Death in Genetic Cardiomyopathies. *Card Electrophysiol Clin.* 2017 Dec;9(4):581-603. doi: 10.1016/j.ccep.2017.07.009
8. Arrhythmias Clinical Practice Guideline 2016 Government of Western Australia, the Department of Health [Internet]. Available from: <https://www.kemh.health.wa.gov.au/~media/Files/Hospitals/WNHS/For%20health%20professionals/Clinical%20guidelines/NEO/WNHS.NEO.Arrhythmias.pdf>
9. Asha SE, Cooke A, Walter E, Weaver J. Three-month outcome of patients with suspected acute coronary syndrome using point-of-care cardiac troponin-T testing

- compared with laboratory-based cardiac troponin-T testing: a randomised trial. *Emerg Med J*. 2015 Aug;32(8):601–7. doi: 10.1136/emered-2014-203958.
10. Badrawi N, Hegazy RA, Tokovic E, Lotfy W, Mahmoud F, Aly H. Arrhythmia in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Cardiol*. 2009;30:325–30.
 11. Balling L, Gustafsson F. Copeptin in Heart Failure. *Adv Clin Chem*. 2016;73:29–64. doi: 10.1016/bs.acc.2015.10.006
 12. Bao ZD, Wan J. Clinical analysis of B-type natriuretic peptide (BNP) in different degrees of asphyxiated newborns with myocardial injury. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*. 2013;04:675–6.
 13. Ban J.-E. Neonatal arrhythmias: diagnosis, treatment, and clinical outcome. *Korean J Pediatr*. 2017;60 (11):344–352. doi: 10.3345/kjp.2017.60.11.344
 14. Batra A, Silka JM. Ventricular arrhythmias. *Prog Pediatr Cardiol*. 2000;11:39–45.
 15. Battista S, Audisio U, Galluzzo C, Maggiorotto M, Masoero M, Forno D, et al. Assessment of Diagnostic and Prognostic Role of Copeptin in the Clinical Setting of Sepsis. *Biomed Res Int [Internet]*. Available from: doi: 10.1155/2016/3624730
 16. Baumert M, Surmiak P, Wiecek A, Walencka Z. Serum NGAL and copeptin levels as predictors of acute kidney injury in asphyxiated neonates. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21:658–64 DOI 10.1007/s10157-016-1320-6
 17. Binnetoglu FK, Babaoglu K, Turker G, Altun G. Diagnosis, treatment and follow up of neonatal arrhythmias. *Cardiovasc J Afr*. 2014 Mar-Apr;25(2):58–62. doi: 10.5830/CVJA-2014-002
 18. Bentsen MH, et al. Lung function at term in extremely preterm-born infants: a regional prospective cohort study. *BMJ*. 2017;7:e016868. doi:10.1136/bmjopen-2017-016868
 19. Blohm ME, Arndt F, Sandig J, Diehl W, Zeller T, Mueller GC, et al. Cardiovascular biomarkers in paired maternal and umbilical cord blood samples at term and near term delivery. *Early Hum Dev*. 2016 Mar;94:7–12. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.01.001
 20. Bolignano D, Cabassi A, Fiaccadori E, Ghigo E, Pasquali R, Peracino A, et al. Copeptin (CTproAVP), a new tool for understanding the role of vasopressin in

- pathophysiology. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Oct;52(10):1447-56. doi: 10.1515/cclm-2014-0379
21. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, Citro R, Argiento P, Ferrara F, et al. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension: from Diagnosis to Prognosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:1-14.
22. Briana DD, Baka S, Boutsikou M, Boutsikou T, Xagorari M, Gourgiotis D, Malamitsi-Puchner A. Cord blood copeptin concentrations in fetal macrosomia. *Metabolism*. 2016 Jan;65(1):89–94. doi: 10.1016/j.metabol.2015.09.018
23. Briana DD, Boutsikou M, Boutsikou T, Marmarinos A, Gourgiotis D, Malamitsi-Puchner A. Novel bioactive substances in human colostrum: could they play a role in postnatal adaptation? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Mar;30(5):504–7. doi: 10.1080/14767058.2016.1177817.
24. Bridwell M, Handzel E, Hynes M, Jean-Louis R, Fitter D, Hogue C, et al. Hypertensive disorders in pregnancy and maternal and neonatal outcomes in Haiti: the importance of surveillance and data collection. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2019;19:208. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2361-0>
25. Brooks P. Fetal manifestations of maternal anti-Ro and La antibodies - more than complete heart block. *Australasian Journal of Ultrasound in Medicine*. 2015;18(3):124–8. doi:10.1002/j.2205-0140.2015.tb00212.x
26. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, Blomstrom-Lundqvist C, Deanfield J, Janousek J, Rosenthal E. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace*. 2013;15(9):1337–82. doi: 10.1093/europace/eut082
27. Buyuktiryaki M, Uras N, Okur N, Oncel MY, Simsek GK, Isik SO, Oguz SS. 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. *Korean J Pediatr*. 2018;61(10):322–6.
28. Cai F, Li MX, Pineda-Sanabria SE, Gelozia S, Lindert S, West F, Sykes BD, Hwang PM. Structures reveal details of small molecule binding to cardiac

- troponin. *J Mol Cell Cardiol.* 2016 Dec;101:134–44. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.10.016.
- 29.Camm EJ, Kimberley JB, Sferruzzi-Perri AN. Near to One's Heart: The Intimate Relationship Between the Placenta and Fetal Heart. *Front Physiol.* 2018;9:629. doi: 10.3389/fphys.2018.00629
- 30.Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ.* 2017 Feb 8;356:j1. doi: 10.1136/bmj.j1
- 31.Cardoso S, Silva MJ, Guimaraes 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
- 32.Carter BS, Monroe C. Pediatric Polyhydramnios and Oligohydramnios. [Internet]. Available from: <https://reference.medscape.com/article/975821-overview#a0199>
- 33.Chan GJ, Lee ACC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Prevalence of early-onset neonatal infection among newborns of mothers with bacterial infection or colonization: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2015;15:118. doi: 10.1186/s12879-015-0813-3
- 34.Chauhan AP, Tailor PB, Bhabhor P, et al. Study of myocardial involvement and lactic acid production in perinatal asphyxia. *National Journal Of Medical Research.* 2013;Vol. 3(1):76–9.
- 35.Costa S, Zecca E, De Rosa G, De Luca D, Barbato G, Pardeo M, Romagnoli C. Is serum troponin T a useful marker of myocardial damage in newborn infants with perinatal asphyxia? *Acta Paediatr.* 2007;96(2):181–4.
- 36.Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, et al. ACC/AHA Guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). *Circulation.* 1999;100:886–93.

37. Cullen LA, Mills NL, Mahler S, Body R. Early Rule-Out and Rule-In Strategies for Myocardial Infarction. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):129–39. doi:10.1373/clinchem.2016.254730
38. Curley M, Bloedel-Smith J, Maloney P. Critical Care Nursing of Infants and Children. [Internet]. Available from: http://repository.upenn.edu/miscellaneous_papers/4
39. Dahiya K, Kulshrestha MR, Bansal P, Ghalaut VS, Kulshrestha R, Dahiya P, Dhupper V. Evaluation of cord blood ischemia modified albumin in normal pregnancies and pre-eclampsia. *Hypertension in Pregnancy*. 2015;34(2):204–8. doi:10.3109/10641955.2014.1001901
40. de Boode WP, Singh Y, Gupta S, Austin T, Bohlin K, Dempsey E, et al. Recommendations for neonatologist performed echocardiography in Europe: Consensus Statement endorsed by European Society for Paediatric Research (ESPR) and European Society for Neonatology (ESN). *Pediatric Research*. 2016;Vol.80(4):465–71.
41. de Carvalho, Bassaneze V, Forni MF, et al. Early postnatal cardiomyocyte proliferation requires high oxidative energy metabolism. *Sci Rep*. 2017;Vol. 7(1):15434. doi:10.1038/s41598-017-15656-3
42. Debillon T, Bednarek N, Ego A. Writing Group LyTONEPAL: long term outcome of neonatal hypoxic encephalopathy in the era of neuroprotective treatment with hypothermia: a French population-based cohort. *BMC Pediatr*. 2018;18:255. doi: [10.1186/s12887-018-1232-6]
43. 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; Available from: doi: 10.3389/fphys.2018.01489
44. Drago F, Battipaglia I, Mambro D. Neonatal and Pediatric Arrhythmias: Clinical and Electrocardiographic Aspects. *Card Electrophysiol Clin*. 2018;10(2):397–412. doi: 10.1016/j.ccep.2018.02.008
45. Drewery ML, Gaitan 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.
46. Duncan JR, Byard RW. SIDS Sudden Infant and Early Childhood Death: The Past, the Present and the Future. Chapter 21. Neonatal Monitoring: Prediction of Autonomic Regulation at 1 Month from Newborn Assessments. University of Adelaide Press [Internet]. 2018 May; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513375/>
47. Eerola A, Poutanen T, Savukoski T, Pettersson K, Sairanen H, Jokinen E, Pihkala J. Cardiac troponin I, cardiac troponin-specific autoantibodies and natriuretic peptides in children with hypoplastic left heart syndrome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Jan;18(1):80–5. doi: 10.1093/icvts/ivt430
48. Ernest E, Wainstock T, Sheiner E, Segal I, Landau D, Walfisch A. Apgar score and long-term respiratory morbidity of the offspring: a population-based cohort study with up to 18 years of follow-up. *European Journal of Pediatrics* [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-018-03311-6>
49. Ergul Y, Ozturk E, Guzeltas A. Atrial flutter and nonconducted bigeminy premature atrial contraction in a neonate with cardiac rhabdomyoma. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018 Jun;46(4):313–7. doi: 10.5543/tkda.2017.72177
50. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2014;123:719–21.
51. Filkina OM, Vorobieva EA, Dolotova NV. Risk factors and prediction violations of health of the one-year-olds born with very low and extremely low birth weight. *Health Risk Analysis*. 2016;1(13):69-76.
52. Fung C, De Marchis GM, Katan M, et al. Copeptin as a marker for severity and prognosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *PLoS One*. 2013;8(1):e53191.
53. Fyfe KL, Yiallourou SR, Wong FY, Odoi A, Walker AM, Horne RSC. The Effect of Gestational Age at Birth on Post-Term Maturation of Heart Rate Variability. *SLEEP*. 2015;Vol.38(10):1635–44. <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.5064>
54. Galli MA, Danzi G. *A Guide to Neonatal and Pediatric ECGs*. Springer-Verlag Italia, 2013. 173 p.

55. Garde RPL, Cheung PY, Yaskin M, Lee TF, O'Reilly M, Schmolzer GM. Sex Differences Between Female and Male Newborn Piglets During Asphyxia, Resuscitation, and Recovery. *Front. Pediatr* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00290>
56. Gaze DC. Drug Ischemia Modified Albumin: A Novel Biomarker for the Detection of Cardiac Ischemia *Metab. Pharmacokinet.* 2009;24(4):333–41.
57. Geva T, Martins JD, Wald RM. Atrial septal defects. *The Lancet.* 2014;383(9932):1921–32. doi:10.1016/s0140-6736(13)62145-5
58. George-Hyslop CS, Morton C, Daley E. Neonatal and Pediatric Guidelines for Arrhythmia Management. [Internet]. 2014. Available from: https://www.pcics.org/wpcontent/uploads/2014/12/Neo_Pedia_Guidelines_Arrhythmia.pdf
59. Goncalves 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.
60. Gonchar M, Boychenko A, Riga O, Logvinova O, Kondratova I. Risk factors for cardiovascular events in newborns. *The New Armenian Medical Journal.* 2017;2:vol.11:16–9.
61. 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.
62. Guntas G, Sahin A, Duran S, Kahraman R, Duran I, Sonmez C, Calhan T, Sokmen HM. Evaluation of Ischemia-Modified Albumin in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clin Lab.* 2017 Feb 1;63(2):341–7. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160623
63. Having a Baby After Age 35: How Aging Affects Fertility and Pregnancy. [Internet]. 2018. American College of Obstetricians and Gynecologists. Available

- from: <https://www.acog.org/Patients/FAQs/Having-a-Baby-After-Age-35-How-Aging-Affects-Fertility-and-Pregnancy?IsMobileSet=false>;
64. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. *The Elements of Statistical Learning*. 2nd edition. Springer; 2009. 745 p.
 65. Hasegawa J, Ikeda T, Toyokawa S, Jojima E, Satoh S. Relevant obstetric factors associated with fetal heart rate monitoring for cerebral palsy in pregnant women with hypertensive disorder of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Apr;44(4):647–54. doi: 10.1111/jog.13555
 66. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation* [Internet]. 1996;93:1043–65. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>
 67. Hermosura T, Bradshaw WT. Wolff-Parkinson-White syndrome in infants. *Neonatal Netw*. 2010 Jul-Aug;29(4):215–23.
 68. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin Perinatol*. 2012;Vol.39(4):769–83.
 69. Hoppe LK, Muhlack DC, Koenig W, Carr PR, Brenner H, Schottker B. Association of Abnormal Serum Potassium Levels with Arrhythmias and Cardiovascular Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018 Apr;32(2):197–212. doi: 10.1007/s10557-018-6783-0
 70. Horigome H. Dilated Cardiomyopathy in Children With Isolated Congenital Complete Atrioventricular Block. *Circulation Journal*. 2016;80(5):1110–2. doi:10.1253/circj.cj-16-0284
 71. Hatib F, Jian Z, Buddi S, Lee C, Settels J, Sibert K, Rinehart J, Cannesson M. Machine-learning Algorithm to Predict Hypotension Based on High-fidelity Arterial Pressure Waveform Analysis. *Anesthesiology*. 2018 Oct;129(4):663–74. doi: 10.1097/ALN.0000000000002300
 72. Hazinski MF. *Nursing Care of the Critically Ill Child*. 3rd Edition. 2012. 1168 p

73. Ho C, Cimon K, Weeks L, Mierzwinski-Urban M, Dunfield L, Soril L, Clement F, Jabr M. Point-of-Care Troponin Testing in Patients With Symptoms Suggestive of Acute Coronary Syndrome: A Health Technology Assessment Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. [Internet]. 2016 Mar. CADTH Optimal Use Reports. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27227213/>
74. Hudzik B, Szkodzinski J, Polonski L. Pulmonary embolism and intra-aortic thrombosis in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2012 Sep;158(5):562. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09223.x.
75. Iftikhar SF, Biswas M. Cardiac Disease In Pregnancy /reasure Island (FL): StatPearls Publishing; [Internet]. 2019 Jan; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537261/>
76. Ioakeimidis NS, Papamitsou T, Meditskou S, Iakovidou-Kritsi Z. Sudden infant death syndrome due to long QT syndrome: a brief review of the genetic substrate and prevalence. *J Biol Res (Thessalon)*. 2017 Mar 14;24:6. doi: 10.1186/s40709-017-0063-1.
77. Ingemarison I. Gender aspects of preterm birth. *BJOG*. 2003;110 (Suppl 20):34–8. doi: 10.1046/j.1471-0528.2003.00022.x
78. Itishri J, Sarthak RN, Sudeshna B, Bratati S, Subhashree R, Diptimayee J, et al. Evaluation of ischemia-modified albumin, oxidative stress, and antioxidant status in acute ischemic stroke patients. *J Nat Sci Biol Med*. 2017 Jan-Jun;8(1):110–3. doi: [10.4103/0976-9668.198346]
79. Jaeggi, E., Ohman, A. Fetal and Neonatal Arrhythmias. *Clin. Perinatol*. 2016;43: 99–112.
80. Javorka K, Lehotska Z, Kozar M, Uhrikova Z, Kolarovszki B, Javorka M, Zibolen M. Heart Rate Variability in Newborns. *Physiol. Res*. 2017;66 (Suppl. 2):S203-S214.
81. Jiang L, Li Y, Zhang Z, Lin L, Liu X. Use of high-sensitivity cardiac troponin I levels for early diagnosis of myocardial injury after neonatal asphyxia. *Journal of International Medical Research*. 2019;Vol.47(7):3234–42.

82. Joseph S, Kumar S, Ahamed MZ, Lakshmi S. Cardiac Troponin-T as a Marker of Myocardial Dysfunction in Term Neonates with Perinatal Asphyxia. *Indian J Pediatr.* 2018 Oct;85(10):877–84. doi: 10.1007/s12098-018-2667-3
83. Joynt C, Cheung PY. Cardiovascular Supportive Therapies for Neonates With Asphyxia – A Literature Review of Pre-clinical and Clinical Studies. *Front. Pediatr.* 2018;6:363. doi: 10.3389/fped.2018.00363
84. Kahveci H, Tayman C, Laloglu F, Kavas N, Ciftel M, Yilmaz O, et al. Relationship Between Hemodynamically Significant Ductus Arteriosus and Ischemia-Modified Albumin in Premature Infants. *Indian J Clin Biochem.* 2016 Apr;31(2):231–6. doi: [10.1007/s12291-015-0523-z]
85. Kahveci H, Tayman C, Laoglu F, Celik TH, Kavas N, Kılıc O, Aydemir S. Serum Ischemia-Modified Albumin in Preterm Babies with Respiratory Distress Syndrome. *Indian J Clin Biochem.* 2016 Mar;31(1):38–42. doi: [10.1007/s12291-015-0494-0]
86. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation* 1983;68:302–9.
87. Kitzmiller RR, Vaughan A, Skeeles-Worley A, et al. Diffusing an Innovation: Clinician Perceptions of Continuous Predictive Analytics Monitoring in Intensive Care. *Appl Clin Inform.* 2019;10(2):295–306. doi:10.1055/s-0039-1688478
88. Kelen D, Andorka C, Szabo M, Alafuzoff A, Kaila K, Summanen M. Serum copeptin and neuron specific enolase are markers of neonatal distress and long-term neurodevelopmental outcome. *PLoS One.* 2017 Sep 20;12(9):e0184593. doi: 10.1371/journal.pone.0184593
89. Keshavarzi F, Rastegar M, Vessal M, Rafiei Dehbidi G, Khorsand M, Ganjkarimi AH, Takhshid MA. Serum ischemia modified albumin is a possible new marker of oxidative stress in phenylketonuria. *Metab Brain Dis.* 2018 Jun;33(3):675–80. doi: 10.1007/s11011-017-0165-3.
90. Khanafer-Larocque I, Soraisham A, Stritzke A, Awad AE, Thomas S, Murthy P, Kamaluddeen M, Scott JN, Mohammad K. Intraventricular Hemorrhage: Risk Factors

- and Association With Patent Ductus Arteriosus Treatment in Extremely Preterm Neonates. *Front Pediatr.* 2019 Oct 22;7:408. doi: 10.3389/fped.2019.00408
- 91.Kline J, Costantini O. Arrhythmias in Congenital Heart Disease. *Medical Clinics of North America.* 2019;103(5):945–56. doi:10.1016/j.mcna.2019.04.007
- 92.Konig K, Guy KJ, Nold-Petry CA, Barfield CP, Walsh G, Drew SM, et al. BNP, troponin I, and YKL-40 as screening markers in extremely preterm infants at risk for pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2016 Dec 1;311(6):L1076–L1081. doi: 10.1152/ajplung.00344.2016
- 93.Kozar M, Tonhajzerova I, Mestanik M, Matasova K, Zibolen M, Calkovska A, Javorka K. Heart rate variability in healthy term newborns is related to delivery mode: a prospective observational study. *Pregnancy and Childbirth.* 2018;18:264.
- 94.Kundak AA, Dilli D, Karagol B, Karadag N, Zenciroglu A, Okumus N, et al. Non benign neonatal arrhythmias observed in a tertiary neonatal intensive care unit. *Indian J Pediatr.* 2013;80:555–9.
- 95.Landman AJEMC, Immink-Duijker ST, Mulder EJH, Koster MPH, Xodo S, Visser GHA, Groenendaal F, Kwee A. Significant reduction in umbilical artery metabolic acidosis after implementation of intrapartum ST waveform analysis of the fetal electrocardiogram. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jul;221(1):63.e1-63.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.049
- 96.Lee JA. Practice for preterm patent ductus arteriosus; focusing on the hemodynamic significance and the impact on the neonatal outcomes. *Korean J Pediatr.* 2019 Jul;62(7):245–51. doi: 10.3345/kjp.2018.07213
97. Lehmann EL, Romano JP. Chapter 9: Multiple testing and simultaneous inference. *Testing statistical hypotheses.* 3rd ed. New York: Springer; 2005. 786 p.
- 98.Lewandowski KC, Lewinski A, Skowronska-Jozwiak E, Stasiak M, Horzelski W, Brabant G. Copeptin under glucagon stimulation. *Endocrine.* 2016 May;52(2):344–51. doi: 10.1007/s12020-015-0783-7
- 99.Lipinski MJ, Escárcega RO, D'Ascenzo F, Magalhaes MA, Baker NC, Torguson R, et al. A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the

- incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2014 May 1;113(9):1581–91. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.01.436
100. Li X, Zhao L, Chen Z, et al. Continuous electrochemical monitoring of extracellular lactate production from neonatal rat cardiomyocytes following myocardial hypoxia. *Anal Chem.* 2012;84(12):5285–91.
101. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echo-cardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;Vol.23(5):465–95.
102. Maatta J, Sissala N, Dimova EY, Serpi R, Moore LG, Koivunen P. Hypoxia causes reductions in birth weight by altering maternal glucose and lipid metabolism. *Sci Rep.* 2018 Sep 11;8(1):13583. doi: 10.1038/s41598-018-31908-2
103. Makarov LM. Holterovskoe monitorirovanie [Holter] /L.M. Makarov. — M.: Medpraktika, 2003. — 340 p.
104. Malakan RE, Radmehr H, Vasei M, Rahimi RB. Giant congenital right atrial epithelioid-capillary hemangioma with prolonged QT interval: Case report and practical surgical treatment strategy for primary cardiac tumors in children based on 25-year review of 299 cases. *Echocardiography.* 2018 Sep;35(9):1471–81. doi: 10.1111/echo.14105
105. Mannaerts D, Faes E, Cos P, Briede JJ, Gyselaers W, Cornette J. Oxidative stress in healthy pregnancy and preeclampsia is linked to chronic inflammation, iron status and vascular function. *PLoS One.* 2018 Sep 11;13(9):e0202919. doi: 10.1371/journal.pone.0202919.
106. Maraka S, Ospina NMS, O’Keeffe DT, De Ycaza AEE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2016 Apr 1; 26(4):580–90. doi: 10.1089/thy.2015.0418

107. Marston NA, Maisel AS. The prognostic value of copeptin in patients with acute chest pain. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014 Oct;12(10):1237–42. doi: 10.1586/14779072.2014.960850.
108. Mawani M, Aziz Ali S, Bano G, Aziz Ali S. Iron Deficiency Anemia among Women of Reproductive Age, an Important Public Health Problem: Situation Analysis. *Reprod Syst Sex Disord.* 2016;5:187. doi:10.4172/2161-038X
109. Mazkereth R, Maayan-Metzger A, Leibovitch L, Schushan-Eisen I, Morag I, Straus T. Short-Term Neonatal Outcome among Term Infants after In-Utero Exposure to Beta Blockers. *Isr Med Assoc J.* 2019 Nov;21(11):724–7.
110. McMullen, S. L. (2016). Arrhythmias and Cardiac Bedside Monitoring in the Neonatal Intensive Care Unit. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 28(3), 373–386. doi:10.1016/j.cnc.2016.04.008
111. Mehta MD, Marwah SA, Ghosh S, Shah HN, Trivedi AP, Haridas N. A synergistic role of ischemia modified albumin and high-sensitivity troponin T in the early diagnosis of acute coronary syndrome. *J Family Med Prim Care.* 2015 Oct-Dec;4(4):570-5. doi: 10.4103/2249-4863.174295
112. Metzler M, Govindan R, Al-Shargabi T, Vezina G, Andescavage N, Wang Y, du Plessis A, Massaro AN. Pattern of brain injury and depressed heart rate variability in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Res.* 2017;82(3):438–43.
113. Michelfelder E, Allen C, Urbinelli L. Evaluation and Management of Fetal Cardiac Function and Heart Failure. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine.* 2016; 18(9). doi:10.1007/s11936-016-0477-3
114. Michowitz Y, Klempfner R, Shlomo N, Goldenberg I, Koren-Michowitz M. Thrombocytopenia and thrombocytosis are associated with different outcome in atrial fibrillation patients on anticoagulant therapy. *PLoS One.* 2019 Nov 7;14(11):e0224709. doi: 10.1371/journal.pone.0224709
115. Mirza H, Garcia J, McKinley G, Hubbard L, Sensing W, Schneider J, et al. Duration of significant patent ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia in

- extremely preterm infants. *J Perinatol.* 2019 Dec;39(12):1648–55. doi: 10.1038/s41372-019-0496-5
116. Mitanchez D, Yzydorczyk C, Simeoni U. What neonatal complications should the pediatrician be aware of in case of maternal gestational diabetes? *World J Diabete.* 2015 Jun 10;6(5):734–43. doi: 10.4239/wjd.v6.i5.734
117. Miyoshi T, Hosoda H, Nakai M, Nishimura K, Miyazato M, Kangawa K, et al. Maternal biomarkers for fetal heart failure in fetuses with congenital heart defects or arrhythmias. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jan;220(1):104.e1-104.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2018.09.024.
118. Montazeri Ghahjaverestan N, Shamsollahi MB, Ge D, Hernández AI. Switching Kalman filter based methods for apnea bradycardia detection from ECG signals. *Physiological Measurement.* 2015;36(9):1763–83. doi:10.1088/0967-3334/36/9/1763
119. Mosteller RD. Simplified calculation of body surface area. *N Engl J Med.* 1987;Vol.317(17):1098.
120. Morales R, Bokowski JW, Nguyen H, Awad SM. A Proposed Etiology for Atrial Tachyarrhythmia in Neonates with Atrial Septal Aneurysms. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 2019 Jan;40(1):230–3. Available from: doi: 10.1007/s00246-018-2017-2
121. Morales P, Bustamante D, Espina-Marchant H, Neira-Pena T, Gutiérrez-Hernández MA, Allende-Castro C, et al. Pathophysiology of perinatal asphyxia: can we predict and improve individual outcomes? *EPMA J.* 2011 Jun;2(2):211–30. doi: [10.1007/s13167-011-0100-3]
122. Morton SU, Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. *Clin Perinatol.* 2016;Vol.43(3):395–407.
123. 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
124. Myers MM, Burtchen N, Retamar MO, Lucchini M, Fifer WP. SIDS Sudden Infant and Early Childhood Death: The Past, the Present and the Future. Chapter 21. Neonatal Monitoring: Prediction of Autonomic Regulation at 1 Month from

- Newborn Assessments. University of Adelaide Press [Internet]. 2018; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513375/>
125. Neves AL, Henriques-Coelho T, Leite-Moreira A, Areias JC. Cardiac injury biomarkers in paediatric age: Are we there yet? *Heart Fail Rev.* 2016 Nov;21(6):771–81.
 126. Neves AL, Cabral M, Leite-Moreira A, Monterroso J, Ramalho C, Guimarães H, et al. Myocardial Injury Biomarkers in Newborns with Congenital Heart Disease. *Pediatr Neonatol.* 2016 Dec;57(6):488–95. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.11.004
 127. Nirupam N, Sushma N, Arvind S. Ventricular Tachycardia due to Perinatal Asphyxia. *Indian Pediatrics.* 2014; Vol.51:227–8.
 128. Odd DE, Whitelaw A, Gunnell D, Lewis G. The association between birth condition and neuropsychological functioning and educational attainment at school age: a cohort study. *Arch Dis Child.* 2011 Jan;96 (1):30–7. doi: 10.1136/adc.2009.176065
 129. Oliveira V, Martins R, Liow N, Teiserskas J, von Rosenberg W, Adjei T, Shivamurthappa V, Lally PJ, Mandic D, Thayyil S. Prognostic Accuracy of Heart Rate Variability Analysis in Neonatal Encephalopathy: A Systematic Review. *Neonatology.* 2019;115:59–67.
 130. Oran I, Oran B. Ischemia-Modified Albumin as a Marker of Acute Coronary Syndrome: The Case for Revising the Concept of "N-Terminal Modification" to "Fatty Acid Occupation" of Albumin. *Dis Markers.* 2017;2017:5692583. doi: 10.1155/2017/5692583.
 131. Oren MW, McGrath JJ. a000161 Test-Retest Reliability of Pediatric Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Psychophysiol.* 2017 January;31(1):6–28. doi:10.1027/0269-8803/
 132. Ortiz-Garrido A, Cuenca-Peiro V, Conejo-Munoz L, Picazo-Angelín B, de Mora-Martín M, Zabala-Arguelles JJ. Fetal Arrhythmias: Diagnosis, Treatment and Perinatal Outcome. *Revista Española de Cardiología (English Edition).* 2015; 68(9):817–9.

133. Ozdemir R, Olukman O, Karadeniz C, Celik K, Katipoglu N, Muhtar Yilmazer 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.
134. Oztekin O, Kalay S, Tayman C, Namuslu M, Celik HT. Levels of ischemia-modified albumin in transient tachypnea of the newborn. *Am J Perinatol.* 2015 Feb;30(2):193–8. doi: 10.1055/s-0034-1381319
135. 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.
136. Parer JT, King T, Flanders S, Fox M, Kilpatrick SJ. Fetal acidemia and electronic fetal heart rate patterns: is there evidence of an association? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006 May;19(5):289–94.
137. 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.
138. Park KC, Gaze DC, Collinson PO, Marber MS1. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovasc Res.* 2017 Dec 1;113(14):1708–18. doi: 10.1093/cvr/cvx183
139. Pavel B, Zagrean L, Peltecu G, Zagrean AM. Getting an Early Start in Understanding Perinatal Asphyxia Impact on the Cardiovascular System. *Front. Pediatr.* 2020;8:68. doi: 10.3389/fped.2020.00068
140. Peacock JL. *Oxford Handbook of Medical Statistics.* Oxford University Press, 2011. – 517 p.;
141. Perez-Navero JL, de la Torre-Aguilar MJ, de la Rosa II, Gil-Campos M, Gomez-Guzman E, Merino-Cejas C, et al. Cardiac Biomarkers of Low Cardiac Output Syndrome in the Postoperative Period After Congenital Heart Disease Surgery in Children. *Rev Esp Cardiol.* 2017 Apr;70(4):267–74. doi: 10.1016/j.rec.2016.09.011
142. Perez-Navero JL, Merino-Cejas C, de la Rosa II, Jaraba-Caballero S, Frias-Perez M, Gomez-Guzman E, et al. Evaluation of the vasoactive-inotropic score,

- mid-regional pro-adrenomedullin and cardiac troponin I as predictors of low cardiac output syndrome in children after congenital heart disease surgery. *Med Intensiva* [Internet]. 2018; Available from: doi: 10.1016/j.medin.2018.04.005
143. Petrie A. *Medical statistics at a glance* / A. Petrie, C. Sabin. – 3rd ed. / Wiley Blackwell, 2009. – 181 p
144. Pilarczyk K, Carstens H, Heckmann J, Canbay A, Koch A, Pizanis N, Jakob H, Kamler M. 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.
145. Popescu MR, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, Peltecu G, Zagrean AM. Getting an Early Start in Understanding Perinatal Asphyxia Impact on the Cardiovascular System. *Front. Pediatr*. 2020;8:68. doi.org/10.3389/fped.2020.00068
146. Pozsonyi Z, Forhecz Z, Gombos T, Karadi I, Janoskuti L, Prohaszka Z. Copeptin (C-terminal pro arginine-vasopressin) is an independent long-term prognostic marker in heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Lung Circ*. 2015 Apr;24(4):359–67. doi: 10.1016/j.hlc.2014.10.008
147. Ra-id A. *Cardiac Interpretation of Pediatric Chest X-Ray*. *Heart Diseases in Children: A Pediatrician's Guide*, 2011; Available from: doi 10.1007/978-1-4419-7994-0_2.
148. Rakesh K, Vishnu BB, Adhisivam B, Ajith P. Effect of therapeutic hypothermia on myocardial dysfunction in term neonates with perinatal asphyxia - a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Sep;31(18):2418–23. doi: 10.1080/14767058.2017.1344633
149. Raskovalova T, Twerenbold R, Collinson PO, Keller T, Bouvaist H, Folli C, et al. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2014;3(1):18–27
150. Reddy SV, Duggina P, Vedhantam M, Manne M, Varma N, Nagaram S. Maternal serum and fetal cord-blood ischemia-modified albumin concentrations in

- normal pregnancy and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Dec;31(24):3255–66. doi: 10.1080/14767058.2017.1368480.
151. Reddy S, Dutta S, Narang A. Evaluation of lactate dehydrogenase, creatine kinase and hepatic enzymes for the retrospective diagnosis of perinatal asphyxia among sick neonates. *Indian Pediatrics.* 2008;Vol.45:144–7.
152. Reddy VS, Bukke S, Mahato K, Kumar V, Reddy NV, Munikumar M, Vodolu B. A meta-analysis of the association of serum ischaemia-modified albumin levels with human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Biosci Rep [Internet].* 2017 Jan 27;37(1). Available from: doi: 10.1042/BSR20160268
153. Reddy SV, Sethi S, Gupta N, Agrawal P, Chander Siwach R. Significance of ischemia-modified albumin as a simple measure of oxidative stress and its discriminatory ability in diabetic retinopathy: Literature Review and Meta-Analysis. *Retina.* 2016 Jun;36(6):1049-57. doi: 10.1097/IAE.0000000000001042.
154. Reinstadler SJ, Klug G, Feistritzer HJ, Metzler B, Mair J. Copeptin Testing in Acute Myocardial Infarction: Ready for Routine Use? *Dis Markers [Internet].* 2015. Available from: doi: 10.1155/2015/614145
155. Regitz-Zagrosek V, Gohlke-Barwolf C, Iung B, Pieper PG. Management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Curr Probl Cardiol.* Apr-May 2014;39(4-5):85–151. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2014.02.001
156. Rey C, García-Cendon C, Martínez-Camblor P, Lopez-Herce J, Concha-Torre A, Medina A, et al. High levels of atrial natriuretic peptide and copeptin and mortality risk. *An Pediatr.* 2016 Dec;85(6):284–90. doi: 10.1016/j.anpedi.2016.02.002
157. Roehr CC, Te Pas AB, Dold SK, et al. Investigating the European perspective of neonatal point-of-care echocardiography in the neonatal intensive care unit – a pilot study. *Eur J Pediatr.* 2013;Vol.172(7): 907–11.
158. Roescher AM, Timmer A, Erwich JJHM, Bos AF. Placental Pathology, Perinatal Death, Neonatal Outcome, and Neurological Development: A Systematic Review. *PLoS One.* 2014;9(2):e89419. doi: 10.1371/journal.pone.0089419

159. Rodríguez-Balderrama IB, Morales-Rodríguez V, Rodríguez-Martínez R. Long QT syndrome in a neonate. *Medicina Universitaria*. 2015;17(66):46–8.
160. 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.
161. Sadoh WE, Eregie CO, Nwaneri DU, et al. The diagnostic value of both troponin T and creatinine kinase isoenzyme (CK-MB) in detecting combined renal and myocardial injuries in asphyxiated infants. *PLoS One* 2014;9:e91338
162. Sarquella-Brugada G, Cesar S, Zambrano MD, Fernandez-Falgueras A, Fiol V, Iglesias A, et al. Electrocardiographic Assessment and Genetic Analysis in Neonates: A Current Topic of Discussion. *Current Cardiology Reviews*. 2019;15:30–7.
163. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* [Internet]. 2015;17:1341–53. Available from: doi.org/10.1093/europace/euv015
164. Saugel B, Kouz K, Hoppe P, Maheshwari K, Scheeren TWL. Predicting hypotension in perioperative and intensive care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2019 Jun;33(2):189–97. doi: 10.1016/j.bpa.2019.04.001.
165. Shaddy RE. Unique aspects of heart failure in the neonate. *Heart failure in congenital heart disease: from fetus to adult*. 2011. 176 p.
166. Scholz T. D., Segar J. L. Cardiac metabolism in the fetus and newborn // *NeoReviews*. March 2008. Vol. 9. № 3. e117.
167. Schwartz PJ, Garson A, Paul T, Stramba-Badiale M, Vetter VL, Villain E, Wren C. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram A Task Force of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2002;23:1329–44.
168. Schrauwers C, Dekker G. Maternal and perinatal outcome in obese pregnant patients. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009 Mar;22(3):218–26. doi: 10.1080/14767050902801652.

169. Senatorova G, Gonchar M, Boychenko A, Senatorova A, Teslenko T, Kondratova I. Newborns' heart rhythm disorders in early neonatal period . The New Armenian Medical Journal. 2015;1:vol.9:69–74.
170. Seshadri RV, Duggina P, Vedhantam M, Manne M, Varma N, Nagaram S. Maternal serum and fetal cord-blood ischemia-modified albumin concentrations in normal pregnancy and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Dec;31(24):3255–66. doi: 10.1080/14767058.2017.1368480.
171. Shim SY, Cho SJ, Kong KA, Park EA. Gestational age-specific sex difference in mortality and morbidities of preterm infants: A nationwide study. *Sci Rep.* 2017;7(6161):1–8. doi: 10.1038/s41598-017-06490-8
172. Silva A, Soares P, Flor-de-Lima F, Moura C, Areias JC, Guimaraes H. Neonatal arrhythmias – morbidity and mortality at discharge. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine.* 2016;5(2):e050212 doi: 10.7363/050212
173. Singh JK, Kamlin CO, Morley CJ, O'Donnell CP, Donath SM, Davis PG. Accuracy of pulse oximetry in assessing heart rate of infants in the neonatal intensive care unit. *J Paediatr Child Health.* 2008;44(5):273–5.
174. Silva MGF, Gregorio ML, de Godoy MF. Does heart rate variability improve prediction of failed extubation in preterm infants? *J Perinat Med.* 2019;47(2):252–7.
175. Singh Y. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in neonates and children. *Front Pediatr.* 2017;Vol.5:Article 201. doi:10.3389/fped.2017.00201.
176. Singh Y, Tissot C. Echocardiographic evaluation of transitional circulation for the neonatologist. *Front Pediatr.* 2018;Vol. 6(140). doi: 10.3389/fped.2018.00140.
177. Sirenden H, Sunarno I, Arsyad MA, Idris I. Birth weight, Apgar score, and fetal complications in mothers with severe preeclampsia. *Enferm Clin.* 2020 Mar;Vol.30,Suppl.2:533–6. doi: 10.1016/j.enfcli.2019.07.154
178. Slaughter JL, Cua CL, Notestine JL, Rivera BK, Marzec L, Hade EM, et al. Early prediction of spontaneous Patent Ductus Arteriosus (PDA) closure and PDA-

- associated outcomes: a prospective cohort investigation. *BMC Pediatr.* 2019 Sep 13;19(1):333. doi: 10.1186/s12887-019-1708-z
179. Son MJ, Kim MK, Yang KM, Choi BH, Lee BW, Yoo SH. Retrospective Genetic Analysis of 200 Cases of Sudden Infant Death Syndrome and Its Relationship with Long QT Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci.* 2018 Jun 7;33(32):e200. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e200
180. Spearman AD, Williams P. Supraventricular tachycardia in infancy and childhood. *Pediatr Ann.* 2014;43:456–60.
181. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, Aziz P, Balsam P, Baranchuk A, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Ann Noninvasive Electrocardiol* [Internet]. 2017;22(3). Available from: doi: 10.1111/anec.12447
182. Stryuk RI, Burns CA, Filippov MP, Brytkova YV, Borisov IV, Barkova EL, et al. Cardiovascular disease and associated comorbid conditions as determinants of adverse perinatal outcomes in pregnancy - an analysis of the results of the register of pregnant BEREГ. *Ter Arkh.* 2018 Feb 14;90(1):9–16. doi: 10.26442/terarkh20189019-16
183. Sullivan BA, Grice SM, Lake DE. Infection and other clinical correlates of abnormal heart rate characteristics in preterm infants. *J. Pediatr.* 2014 April;164(4):775–80. doi:10.1016/j.jpeds.2013.11.038
184. Summanen M, Seikku L, Rahkonen P, Stefanovic V, Teramo K, Andersson S, et al. Comparison of Umbilical Serum Copeptin Relative to Erythropoietin and S100B as Asphyxia Biomarkers at Birth. *Neonatology.* 2017;112(1):60–6. doi: 10.1159/000456063
185. Sun Y, Yang YL, Yang HX. Maternal and perinatal prognosis of pregnancy with chronic hypertension and analysis of associated factors. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2007 Jul;42(7):434-7.
186. Suzuki K, Komukai K, Nakata K, Kang R, Oi Y, Muto E. The Usefulness and Limitations of Point-of-care Cardiac Troponin Measurement in the Emergency Department. *Internal Medocone.* 2018;57(12):1673–80.

187. Tanaka H, Matsuyama T, Takamatsu T. Towards an integrated understanding of cardiac arrhythmogenesis – Growing roles of experimental pathology. *Pathology International*. 2016;67(1):8–16. doi:10.1111/pin.12487
188. 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.
189. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV. Problems of echocardiographic volume determination: echocardiographic-angiographic correlation in presence of absence of asynergy. *Am. J. Cardiol*. 1976;Vol. 37(1):7–11.
190. The Apgar Score. Replaces Committee Opinion Number 644, Reaffirmed 2017; Committee on Obstetric Practice American Academy of Pediatrics - Committee on Fetus and Newborn. [Internet]. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2015/10/the-apgar-score>
191. Tissot C, Muehlethaler V, Sekarski N. Basics of functional echocardiography in children and neonates. *Front Pediatr*. 2017;Vol.5:Article 235. 13 p. doi: 10.3389/fped.2017.00235.
192. Tomczykiewicz K, Staszewski J, Wajs J, Halka J. Essential thrombocythemia as critical stroke risk factor-case report. *Pol Merkur Lekarski*. 2008 Aug;25(146):158–60.
193. Torres-Cuevas I, Parra-Llorca A, Sanchez-Illana A, Nunez-Ramiro A, Kuligowski J, Chafer-Pericas C, Cernada M, Escobar J, Vento M. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period *Redox Biol*. 2017 Aug;12:674–81. doi: 10.1016/j.redox.2017.03.011.
194. Tweed EJ, et al. Five-minute Apgar score and educational outcomes: retrospective cohort study of 751 369 children. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101:F121–F126. doi:10.1136/archdischild-2015-308483
195. Van NC, Van DBS, Toit-Prinsloo L. Long QT syndrome and sudden unexpected infant death. *J Clin Pathol*. 2017 Sep;70(9):808–13. doi: 10.1136/jclinpath-2016-204199

196. Vargas NSO, Ceccon MEJ, Falcao CM, De Carvalho WB. Prognostic markers of neonatal outcomes in full term neonates suffering from perinatal asphyxia. *J Neonatal Biol.* 2015;Vol.4:Article193. doi:10.4172/2167-0897.1000193.
197. Vesoulis ZA, Rao R, Trivedi SB, Mathur AM. The effect of therapeutic hypothermia on heart rate variability. *J Perinatol.* 2017;37(6):679–83.
198. Vrijens K, Tsamou M, Madhloum N, Gyselaers W, Tim S. Placental hypoxia-regulating network in relation to birth weight and ponderal index: the ENVIRONAGE Birth Cohort Study. *J Transl Med.* 2018;16:2. doi: 10.1186/s12967-017-1375-5
199. Wang C, Wei Y, Zhang X, Zhang Y, Xu Q, Sun Y, et al. A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Apr;216(4):340–51. doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.037
200. Wang B, Hu S, Shi D, Bing Z, Li Z. Arrhythmia and/or Cardiomyopathy Related to Maternal Autoantibodies: Descriptive Analysis of a Series of 16 Cases From a Single Center. *Front Pediatr.* 2019 Nov 20;7:465. doi: 10.3389/fped.2019.00465
201. 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.
202. Weippert M, Behrens M, Mau-Moeller A, Bruhn S, Behrens K, Weippert M, Behrens M. Relationship Between Morning Heart Rate Variability and Creatine Kinase Response During Intensified Training in Recreational Endurance Athletes. *Front Physiol.* 2018;9:1267.
203. Wildi K, Twerenbold R, Mueller C. How acute changes in cardiac troponin concentrations help to handle the challenges posed by troponin elevations in non-

- ACS-patients. *Clin Biochem.* 2015 Mar;48(4-5):218–22. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.09.003.
204. Wilson C, Sambandamoorthy G, Holloway P, Ramnarayan P, Inwald DP. Admission Plasma Troponin I Is Associated With Mortality in Pediatric Intensive Care. *Cardiovasc. Res.* 2017;113(14):1708–18. doi: 10.1093/cvr/cvx183
205. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. - *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2014 Mar;Vol.210,Issue 3:219.e1–219.e6 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.10.006>
206. Yakut I, Tayman C, Oztekin O, Namuslu M, Karaca F, Kosus A. Ischemia-modified albumin may be a novel marker for the diagnosis and follow-up of necrotizing enterocolitis. *J Clin Lab Anal.* 2014 May;28(3):170–7. doi: 10.1002/jcla.21661
207. Yang L, Wan L, Huang H, Qi X. Uterine hypertonus and fetal bradycardia occurred after combined spinal-epidural analgesia during induction of labor with oxytocin infusion: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jul;98(28):e16282. doi: 10.1097/MD.00000000000016282
208. Yan L, Jin Y, Hang H, Yan B. The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Sep;97(36):e12192. doi: 10.1097/MD.00000000000012192
209. Yeung EH, Liu A, Mills JL, Zhang C, Mannisto T, Lu Z, Mendola P. Erratum: Increased levels of copeptin before clinical diagnosis of preeclampsia. *Hypertension.* 2014;64:1362–67. doi:10.1161/hypertensionaha.114.03762
210. Yetkin E, Ileri M, Korkmaz A, Ozturk S. Association between atrial septal aneurysm and arrhythmias. *Scand Cardiovasc J.* 2019;23:1–5. doi: 10.1080/14017431.2019.1667525
211. Yerlikaya FH, Kurban S, Mehmetoglu I, Annagur A, Altunhan H, Erbay E, Ors R. Serum ischemia-modified albumin levels at diagnosis and during treatment of late-onset neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Nov;27(17):1723–7. doi: 10.3109/14767058.2013.876621.

212. Xiong M, Chen MW, Min H, Yu JJ. Atrial flutter in a neonate with atrial septal aneurysm. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2013 Sep;15(9):794.
213. Xu F, Kong X, Duan S, Lv H, Ju R, et al. Care Practices, Morbidity and Mortality of Preterm Neonates in China, 2013–2014: a Retrospective study. *Sci Rep*. 2019;9:19863. doi: 10.1038/s41598-019-56101-x
214. Zhang W, Lu M, Zhang Ch, Zhang R, et al. Therapeutic hypothermia increases the risk of cardiac arrhythmia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173006. doi:10.1371/journal.pone.0173006
215. Zareen N, Naqvi S, Majid N, Fatima H. Perinatal outcome in high risk pregnancies. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009 Jul;19(7):432–5. doi: 07.2009/JCPSP.432435
216. Zeng Y, Lv Y, Tao L, Jianlong M, Zhang H, Xu H, et al. G6PC3, ALDOA and CS induction accompanies mir-122 down-regulation in the mechanical asphyxia and can serve as hypoxia biomarkers. *Oncotarget*. 2016 Nov 15;7(46):74526–36. doi: [10.18632/oncotarget.12931]
217. Zhou WJ, Yu F, Shi J, Yang H, Zou SJ, Jiang YM. Serum Levels of Cardiac Troponin I in Asphyxiated Neonates Predict Mortality. *Clin Lab*. 2016 Aug 1;62(8):1427–34. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.151130.
218. Антипкін ЮГ, Знаменська ТК, Дудіна ОО, Куріліна ТВ. Регіоналізація перинатальної допомоги в Україні – сучасний стан проблеми. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2015;Т.V:3(17):5–16.
219. Батман ЮА. Особенности ранней экстренной адаптации новорожденных, извлеченных оперативным путем от матерей с отслойкой плаценты. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2013;Т.III,3(9):37–43.
220. Березин АЕ. Сердечные тропонины как маркеры тяжести миокардиальной дисфункции и неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью (обзор литературы). *Український медичний*

- часопис [Інтернет]. 2013;4:102–9. Доступно на:
http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2013_4_24
221. Бойченко АД. Серцево-судинні розлади перинатального періоду: ризику та механізми розвитку, рання діагностика, прогнозування перебігу [дисертація]. Харків: Харківський національний медичний університет; 2018.453 с.
222. Воробьев АС, Зимина ВЮ. Эхокардиография у детей и взрослых. СпецЛит;2015. 592с;
223. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: McGraw-Hill, Практика;1998. 459 с.
224. Годованець ЮД, Перижняк АІ. Патогенетичні аспекти кардіоваскулярних порушень при гіпоксичному ураженні у новонароджених дітей. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016;Т.VI:№ 1(19):21–6.
225. Гончарь МА. Патология сердечно - сосудистой системы у новорожденных. Здоровье Украины. 2016;1:2–4.
226. Знаменська ТК, Похилько ВІ, Подольський ВВ. Гіпоксія плода та асфіксія новонародженого. Київ: 2010. 464 с.
227. Знаменська ТК, Шунько ЄС, Ковальова ОМ, Похилько ВІ, Мавропуло ТК. Досвід і перспективи розвитку неонатології та перинатальної медицини в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016;1(19):Т.VI:5–11.
228. Задніпр'яний ІВ, Трет'якова ОС, Сатаєва ТП. Перинатальна гіпоксія як індуктор апоптозу кардіоміоцитів у новонароджених. Світ медицини та біології. 2014;1(43):169–76.
229. Зиц СВ. Диагностика и лечение застойной сердечной недостаточности. М.: МЕДпресс; 2000. 128 с.
230. Коваленко ОС, Лепьохіна ГС, Азархов ОЮ, Злепко СМ. Класифікація ризиків перинатального періоду життя новонароджених. Довкілля та здоров'я. 2016;4:52–5.

231. Козар ЕФ, Плющ МГ, Попов АЕ, Кулага ОИ, Мовсисян РР, Самсонова НН, Бокерия ЛА. Маркеры повреждения миокарда у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца в раннем периоде после операций с кардиоплегической аноксией. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014;10:417–20.
232. Кондратьева МВ, Романюк ФП. Состояние центральной гемодинамики у здоровых новорожденных детей и перенесших гипоксию. Вестник Санкт-петербургского университета. 2008;Сер.11:Вып:181–8
233. Литус ЕА. Общая кобальт-связывающая способность сыворотки крови: оптимизация протокола и оценка применимости в диагностике острой миокардиальной ишемии. [диссертация]. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет министерства здравоохранения Российской Федерации; 2014.120 с.
234. Лямина НП, Карпова ЭС. Претендентные маркеры эффективности и безопасности физической кардиореабилитации больных ишемической болезнью сердца. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016;5-1:54–60.
235. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Всемирная организация здравоохранения. Женева [Интернет]. 1995. 697 с. Доступно на: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>
236. Наказ МОЗ України № 179 від 29.03.2006 «Про затвердження Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, порядку реєстрації живонароджених і мертвонароджених. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0427-06>
237. Наказ МОЗ України № 225 від 28.03.2014 «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні. Додаток 8. Рекомендації щодо використання діагнозу «асфіксія при народженні» (P21.0, P21.1, P21.9)». Доступно на: http://bdp.ks.ua/PROTOCOL/dod225_2014.pdf

238. Наказ МОЗ України № 484 від 21.08.2008 р. Про затвердження клінічного Протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами. Доступно на: https://zakononline.com.ua/documents/show/59376___59376
239. Никонов ВВ, Феськов АЄ, Федак БС. Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 4. — 2-е изд., испр. и доп. Донецк: Издатель Заславский АЮ; 2012. 512 с.
240. Макаров ЛМ, Школьников АМ, Березницкая ВВ, Курылева ТА, Чупрова СН. Оценка циркадной структуры ритма сердца у детей с жизнеугрожающими тахикардиями. Вестник аритмологии. 2000;18:31–3.
241. Похилько ВІ, Соловйова ГО, Ковальова ОМ, Цвіренко СМ, Калюжка ОО, Гасюк НВ. Спосіб діагностики пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей. Публікація відомостей про видачу патенту: 10.12.2018, Бюл.№ 23. Номер заявки: u 2018 06581
242. Похилько ВІ, Ковальова ОМ, Соловйова ГО, Артьомова НС, Козакевич ОБ, Зюзіна ЛС. Спосіб диференціальної діагностики порушень серцевого ритму та провідності в ранньому неонатальному періоді у передчасно народжених дітей з внутрішньошлуночковими крововиливами. Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2016, Бюл.№ 21. Номер заявки: u 2016 05845
243. Прахов АВ. Болезни сердца плода и новорожденного. Нижний Новгород: Издательство НГИА; 2001.187 с.
244. Сенаторова ГС, Гончарь МО, Бойченко АД, Ріга ОО, Сенаторова АВ, Тесленко ТО, та ін. Неонатальні аритмії: тріпотіння передсердь. Здоров'я дитини. 2014;6(57):91–7.
245. Угольник ТС. Нарушения ритма сердца: учеб.-метод. пособие для студентов медицинских вузов всех факультетов. Гомель: Гомельский государ-ственный медицинский университет; 2011. 40 с.

246. Узунова АН, Назарова МВ. Электрофизиологическая характеристика сердечной деятельности у новорожденных, перенесших церебральную ишемию. Практическая медицина. 2014;6(82):126–30.
247. Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей» Асоціації неонатологів України, 2018 р. Доступно на: <https://neonatology.org.ua/news/docs/2018/04/75-onovleniy-unifikovaniy-klinichniy-protokol-respiratorniy-distres-sindrom-u-pередчасно-narodzhenikh-ditey>
248. Хоменко ВА, Могілевкіна ІО, Яковлева ЕБ. Жіноча консультація — найважливіша ланка у профілактиці внутрішньоутробної гіпоксії плода (аналіз літературних та власних досліджень). Здоров'я дитини. 2013;4(47):32–6.
249. Шарыкин АС. Перинатальная кардиология: руководство для педиатров, акушеров, неонатологов. Москва: Волшебный фонарь; 2007. 260с.
250. Яковцова АФ, Марковський ВД, Сорокіна ІВ. Морфофункціональні особливості серцево-судинної системи плодів і новонароджених від матерів з ускладненою вагітністю: основні здобутки Харківської школи патологоанатомів. Патологія. 2015;1(33):12–6.