

STUDY OF BIOCHEMICAL INDICATORS IN NEWBORN PATIENTS WITH SEPSIS, WHOSE PARENTS HAVE CONSTANTLY LIVED UNDER CONDITIONS OF DIFFERENT ENVIRONMENTAL FACTORS AND FACTORS.

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ХВОРИХ НА СЕПСИС, БАТЬКИ ЯКИХ ПОСТІЙНО ПРОЖИВАЛИ ЗА УМОВ РІЗНИХ ЕКОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ.

Bezrukov L.O. / Безруков Л.О.,

Vlasova O.V. / Власова О.В.

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет».

Вступ. На початку 21-го століття поглиблення знань в галузі ембріології, біології розвитку і токсикології дозволило сформуванню концепції, що патогенний вплив поллютантів зовнішнього середовища не має порогу [1]. Це уявлення не лише диктує необхідність зменшення інтенсивності впливу несприятливих екологічних стимулів на організм батьків, але й стимулює подальше вивчення впливу факторів зовнішнього середовища низької інтенсивності на організм дитини, особливо у сенситивні періоди його розвитку. Відмічено, що за рахунок ефекту біоаккумуляції у тканинах жінки поллютантів зовнішнього середовища та вивільнення їх з депо під час вагітності, їх вміст у пуповинній крові плоду може перевищувати для нього поріг безпечності навіть у тих випадках, коли у вагітної відсутні клінічні прояви їх патогенного впливу [2-4].

Ураховуючи наведене вище можна припустити, що тривале проживання батьків в місцях хронічного впливу несприятливих екологічних факторів низької інтенсивності підвищує ризик порушень запрограмованого розвитку плоду. Це може проявитися у структурних аномаліях, передчасному народженні, а також у критичних ситуаціях позаутробного життя. Одним з таких критичних епізодів можна вважати сепсис новонароджених, який згідно до викладеної вище гіпотези, може вирізнятися за своїм перебігом у тих випадках захворювання, коли батьки проживають у більш сприятливій екологічній обстановці. Слід визнати, що підтвердженням даної гіпотези присвячені численні дослідження у дорослих [5-8], які практично відсутні у дітей. Водночас такі дослідження є актуальними і перспективними.

На меті дослідити біохімічні показники у новонароджених хворих на сепсис, батьки яких постійно проживали за умов різних екологічних факторів низької інтенсивності.

Матеріал та методи. Для дослідження поставленої мети проведено комплексне обстеження 260 новонароджених дітей, які в 2015 -2018 роках перенесли неонатальний сепсис. Обстеження хворих проводилось в у неонатальних відділеннях Комунальна медична установа «Обласна дитяча лікарня» м. Чернівці, а також відповідних відділеннях м Хмельницького.

Діагностика і лікування неонатального сепсису здійснювалася згідно

рекомендацій провідних неонатологів України з урахуванням міжнародних рекомендацій [9,10]. Групоформувальною ознакою комплексної оцінки тривалого навантаження на організм батьків новонароджених антропогенного забруднення повітря, води і ґрунту в районах області виступав запропонований коефіцієнт екологічного ризику (КЕР) з врахуванням екологічної обстановки в обласних центрах. Так, до першої клінічної групи (основної) увійшли хворі на неонатальний сепсис, батьки яких постійно проживали у місяцях із КЕР 2,0 і більше та з несприятливою екологічною характеристикою обласного центру. Ця клінічна група надалі буде визначатись як «основна». Другу групу (порівняння) сформували новонароджені із сепсисом, батьки яких проживали постійно на територіях із низьким ризиком несприятливого впливу наведених факторів зовнішнього середовища на їх організм (КЕР <2,0). Ця клінічна група буде позначена як «група порівняння».

Оцінку екологічної обстановки в місцях проживання батьків здійснити у відповідності до методичних рекомендацій [11].

Комплексне антропо-техногенне навантаження на оточуюче середовище з урахуванням біодоступності поллютантів ґрунту, води і повітря в окремих районах області за величиною, запропонованого нами коефіцієнту екологічного ризику (КЕР), який визначали за формулою:

$$КЕР = \frac{\text{ґрунт} + 2 * \text{вода} + 3 * \text{повітря}}{3}$$

де величина забруднення доданків визначалась як співвідношення місцевих і регіональних показників, тобто відношення забруднення в окремо взятому районі до середньої величини по всіх районах області. Коефіцієнти перед доданками умовно відображували біодоступність навантаження на організм поллютантів ґрунту, води і повітря. З урахуванням даних коефіцієнтів і відповідно до методичних рекомендацій [11], величина КЕР менше 2,0 розцінювалася як показник сприятливої екологічної обстановки, а КЕР 2,0 і більше свідчила про ризик несприятливого впливу факторів оточуючого середовища на організм. Джерелом даних про забруднення ґрунту, води та повітря Чернівецької та Хмельницької областей служили дані, наведені в матеріалах Державної служби статистики [12,13].

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих

Клінічні Групи	К-сть хворих	Частота випадків абс, (%)			
		Стать		Доношеність	
		Хлопчики	Дівчатка	Доношені	Передчасно народжені
I (Основна)	141	84 (59%)	57(41%)	24 (17%)	117 (83%)
II (Порівняння)	119	64(54%)	36(56%)	31 (26%)	88 (74%)
P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таким чином, більшу частку генеральної вибірки дітей, які у неонатальному періоді перехворіли на сепсис, представляли хворі, батьки яких проживали в місцях із несприятливою екологічною обстановкою. З урахуванням того, що порівняльна загальна клінічна характеристика хворих груп зіставлення не виявила суттєвих розбіжностей, можна вважати, що клінічні групи сформовані коректно.

Дослідження проводилося проспективно методом «дослід - контроль» в паралельних групах з використанням простої випадкової вибірки. Дизайн нерандомізованого контрольованого обстеження передбачав виявлення клінічних, лабораторних, інструментальних особливостей у дітей, хворих на неонатальний сепсис, батьки яких постійно проживали у місцях різної еколого-гігієнічної характеристики. Комплексне обстеження хворих на неонатальний сепсис здійснювалося у 1-й день захворювання, який визначався днем постановки діагнозу і початком інтенсивної терапії, а також на 3-й і 7-й день лікування. Визначення кислотно-лужного стану і газів крові проводилось на аналізаторі «Easy Blood Gas» фірми «Techno Medica Corporation», США в лабораторії обласної дитячої лікарні м. Хмельницький.

Отримані результати дослідження аналізували за допомогою комп'ютерного пакету «Statistica 6» Stat Soft і Excell XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення.

Результати досліджень.

У таблиці 2 наведені біохімічні маркери функціонального стану печінки у дітей груп порівняння у 1-у добу захворювання на сепсис.

Таблиця 2

Вміст у крові білірубину та активність амінотрансфераз в обстежених новонароджених у 1-й день лікування сепсису

Клінічні групи	Кількість хворих	Білірубін, мкмоль/л			Трансферази, МО/л	
		Загальний	Прямий	Непрямий	АЛТ*	АСТ**
I	102	124,7±7,5	22,1±4,3	102,6±7,3	45,2±4,3	52,3±10,4
II	90	150,7±11,6	36,4±7,8	114,3±8,1	44,5±4,1	41,8±3,7
P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка *-аланінамінотрансфераза; **- аспаратамінотрансфераза.

На 3-й день лікування сепсису вказані біохімічні показники суттєво не змінилися. На 7-у добу захворювання у дітей основної групи вміст у крові (мкмоль/л) загального білірубину несуттєво змінився і становив 114,4±12,5 (P1:7>0,05), прямого – 24,0±7,2 (P1:7>0,05), непрямого – 90,4±12,8 (P1:7>0,05). Рівень амінотрансфераз у даних хворих знизився і становив: АлАТ – 27,7±9,3 Од/л (P<0,05), АсАТ – 39,2±6,9 (P>0,05). У групі порівняння відмічене суттєве зниження вмісту загального білірубину у сироватці крові дітей (119,4±11,7 мкмоль/л, P<0,05) та його непрямої фракції (96,7±14,6 мкмоль/л, P<0,05), при вмісті прямого білірубину 22,7±4,5 мкмоль/л (P>0,05).

У групі порівняння дана активність амінотрансфераз відповідала 48,1±21,1 Од/л (P>0,05) та 47,6±9,1 Од/л (P>0,05). У даний час наведені біохімічні

показники у дітей груп порівняння суттєво не відрізнялися.

Середній вміст загального білка крові у 1-й день лікування сепсису в новонароджених I групи становив $46,2 \pm 0,98$ г/л, а в групі порівняння – $47,3 \pm 1,02$ г/л ($P > 0,05$). У наступні доби лікування вміст у крові загального білку суттєво не змінився. Так, на 7-й день лікування його концентрація у крові становила відповідно $48,6 \pm 1,3$ г/л ($P_{1:7} > 0,05$) та $51,1 \pm 1,8$ г/л ($P_{1:7} > 0,05$).

На рис.1 наведені показники електролітного складу крові, рівня глюкози, вміст креатиніну та сечовини у 1-й день лікування сепсису в обстежених новонароджених.

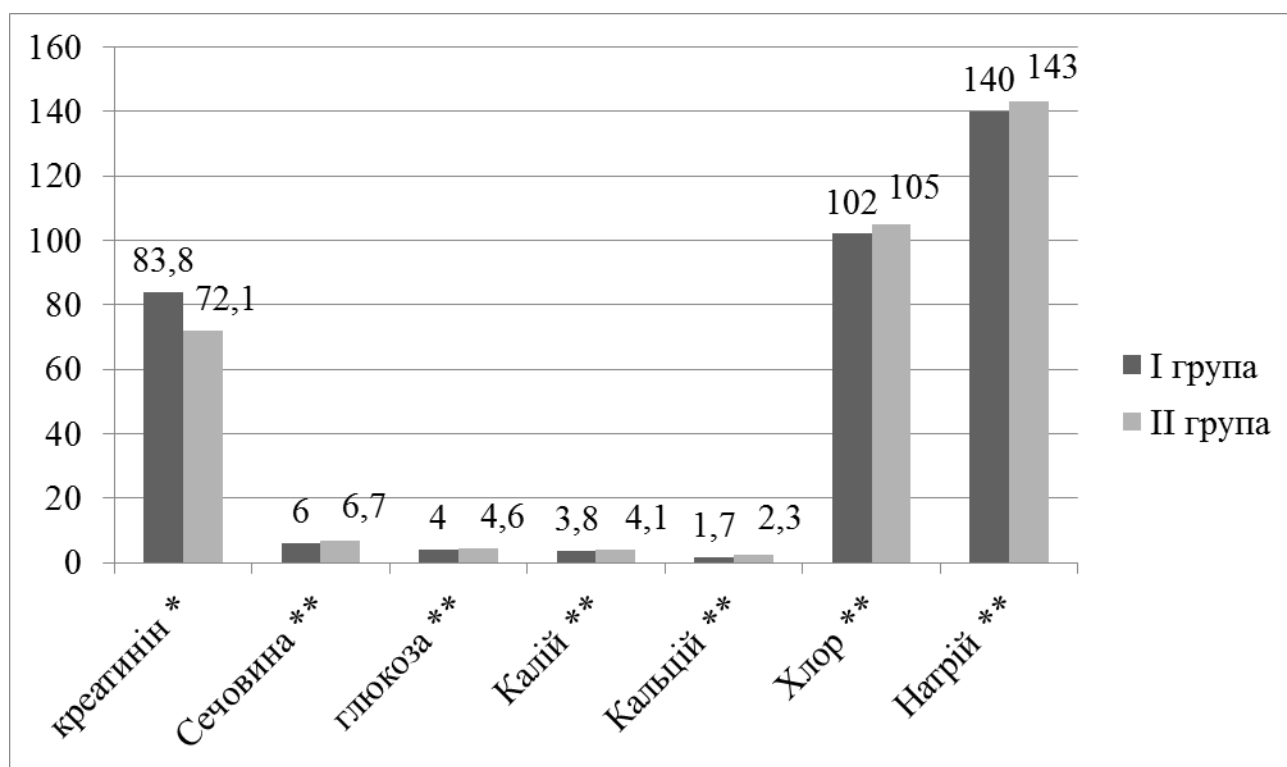


Рис.1 Біохімічні показники у обстежених новонароджених в перші дні захворювання на сепсис.

Примітка: *мкмоль/л; **-ммоль/л

Наведені дані дозволяють вважати, що у середньому використані біохімічні показники у дітей груп порівняння суттєво не відрізнялися. Водночас випадки підвищення вмісту креатиніну більше 100,0 мкмоль/л у сироватці крові дітей основної групи визначалися у $45,8 \pm 4,2\%$ випадків, а в новонароджених групи порівняння – у $35,7 \pm 4,4\%$ спостережень ($P < 0,05$). Вміст глюкози у крові менше 3,0 ммоль/л у хворих I групи відмічено у $28,9 \pm 3,2\%$ випадків, а у II групі – у $13,0 \pm 3,0\%$ спостережень ($P < 0,05$). Гіпернатріємія ($> 150,0$ ммоль/л) виявлена в основній групі лише у $3,7 \pm 1,6\%$ хворих, а у групі порівняння – у $9,5 \pm 2,7\%$ новонароджених. Гіпонатріємія ($< 130,0$ ммоль/л) траплялася у хворих I групи лише у 18,5% пацієнтів. Гіпокальціємія ($< 1,2$ ммоль/л) встановлена у $80 \pm 3,4\%$ випадків у I групі, та у $50,0 \pm 4,6\%$ представників II групи ($P < 0,05$). Концентрація загального білку більше 50,0 г/л встановлена у $29,6 \pm 3,8\%$ дітей основної групи та у $41,2 \pm 4,5\%$ випадків хворих групи порівняння ($P < 0,05$). На 3-й день лікування сепсису рівень креатиніну у крові представників I групи у

середньому становив $116,8 \pm 15,4$ мкмоль/л ($P1:3 < 0,05$), а у групі порівняння – $64,0 \pm 7,5$ мкмоль/л ($P1:3 < 0,05$). Решта біохімічних показників по відношенню до 1-го дня лікування сепсису у новонароджених суттєво не змінилася.

На 7-й день лікування неонатального сепсису рівень креатиніну у крові хворих основної групи у середньому становив $127,9 \pm 20,7$ мкмоль/л ($P1:7 < 0,05$) та $102,4 \pm 19,5$ мкмоль/л ($P1:7 < 0,05$) у дітей II групи. Суттєвих змін у решті біохімічних маркерів у новонароджених груп порівняння по відношенню до 1-го дня лікування неонатального сепсису відмічено не було.

Таким чином, проведений аналіз вказаних біохімічних показників дозволяє вважати, що з урахуванням середніх величин вони суттєво не відрізнялися у групах порівняння. На противагу цьому, якісний аналіз даних маркерів показав, що у дітей основної групи частіше має місце підвищений рівень креатиніну і зниження вмісту у крові глюкози, натрію і кальцію. У більшості випадків дані показники суттєво не змінювалися до 3-го дня лікування та покращувалися на 7-у добу інтенсивної терапії.

У таблиці 3 наведені показники кислотно-лужної рівноваги у дітей груп порівняння у 1-й день захворювання на неонатальний сепсис.

Таблиця 3

Показники кислотно-лужного стану крові у новонароджених у 1-у добу лікування сепсису

Клінічні групи	К-сть хворих	Показники				
		Ph	BEb*	Бесf**	SBC+	НСО3++
I	28	$7,29 \pm 0,02$	$8,23 \pm 1,0$	$9,15 \pm 1,1$	$18,16 \pm 0,96$	$17,9 \pm 1,23$
II	25	$7,35 \pm 0,02$	$4,10 \pm 0,8$	$3,96 \pm 1,1$	$20,95 \pm 0,77$	$20,24 \pm 0,92$
P		$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,01$	$= 0,03$	$> 0,05$

Примітка:

1. * надлишок/дефіцит основ в крові (ммоль/л);
2. ** надлишок/дефіцит основ в позаклітинній рідині (ммоль/л).
3. + стандартний бікарбонат (ммоль/л)
4. ++ концентрація бікарбонату в капілярній крові (ммоль/л).

Наведені дані дають підстави вважати, що у новонароджених основної групи у 1-й день захворювання на сепсис вірогідно частіше відмічається декомпенсований метаболічний ацидоз. Так, у хворих I клінічної групи $pH < 7,2$ траплявся у 21,4% спостережень, а у групі порівняння жодного такого випадку не зареєстровано.

На 3-й день лікування у новонароджених I клінічної групи середні величини наведених вище показників кислотно-лужної рівноваги крові становили: $pH 7,33 \pm 0,02$ ($P1:3 > 0,05$), BEb (-) $3,73 \pm 3,7$ ммоль/л ($P1:3 < 0,05$), Бесf $1,97 \pm 3,9$ ммоль/л ($P1:3 < 0,05$), SBC $18,1 \pm 0,7$ ммоль/л ($P1:3 > 0,05$), НСО3 $14,1 \pm 1,3$ ммоль/л ($P1:3 > 0,05$). Зниження рівню pH у крові менше 7,2 відмічене в основній групі у 6,4% випадків ($P1:3 < 0,05$). Показники кислотно-лужної рівноваги у крові дітей групи порівняння суттєво не відрізнялися від показників основної групи.

На 7-й день лікування в основній групі наведені вище показники

становили у середньому: pH – $7,36 \pm 0,04$ ($P_{3:7} > 0,05$), BEb (-) $6,95 \pm 1,8$ ммоль/л ($P_{3:7} < 0,05$), Vecf (-) $8,33 \pm 2,1$ ммоль/л ($P_{3:7} < 0,05$), SBC $18,6 \pm 1,3$ ммоль/л ($P_{3:7} > 0,05$), HCO₃ $16,4 \pm 1,6$ ммоль/л ($P_{3:7} > 0,05$). У групі порівняння наведені показники суттєво не відрізнялися від результатів, отриманих на 3-й день лікування.

На рис.2 наведені показники газового складу венозної крові в обстежених новонароджених на 1-у, 3-ю та 7-у доби лікування неонатального сепсису.

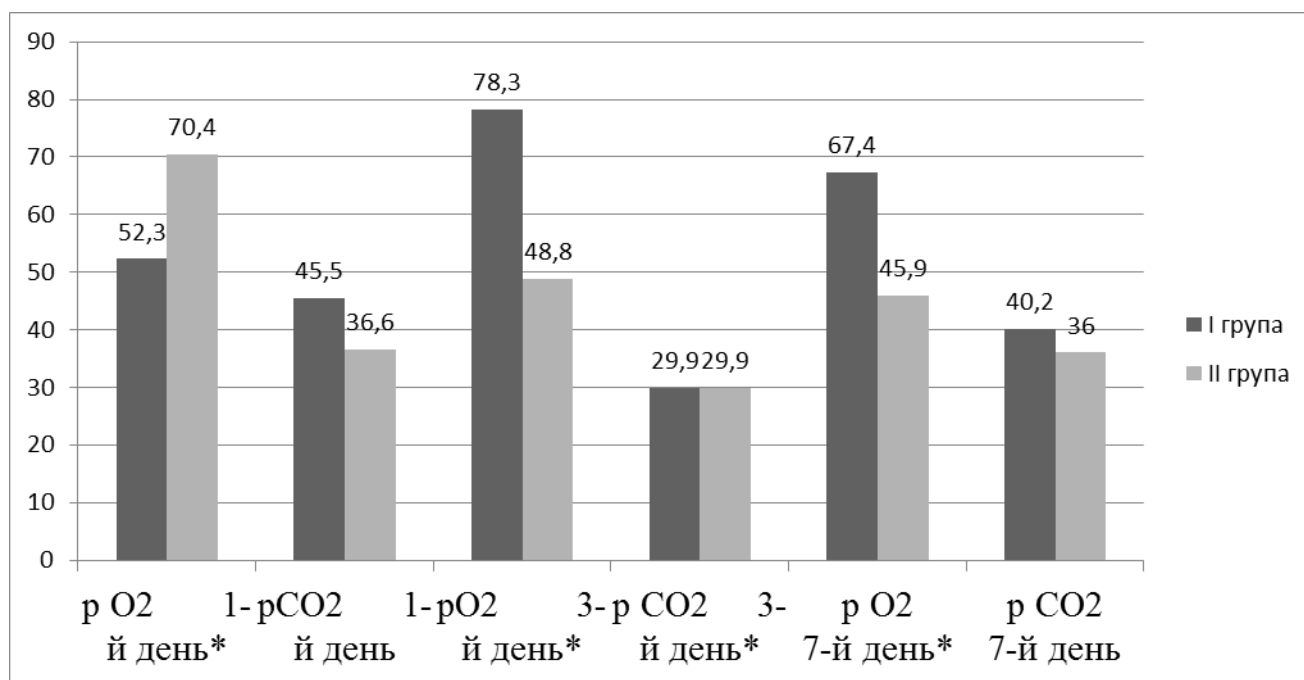


Рис.2 Аналіз газового складу крові (мм.рт. ст) у дітей груп порівняння у динаміці лікування неонатального сепсису.

Примітка: * $p < 0,05$

Наведені дані дозволяють припустити, що у хворих на сепсис у процесі лікування відмічаються зміни функції зовнішнього дихання, характерні для гострого пошкодження легень. Про це непрямо свідчить те, що індекс оксигенації у дітей груп порівняння у процесі лікування коливався в межах 428,9 – 266,1 у.о., а насичення гемоглобіну киснем у периферичній крові (%SO₂) знаходився в інтервалі 77,6 – 86,6%.

Таким чином, наведені показники кислотно-лужного стану крові дозволяють відмітити, що у хворих основної групи частіше, ніж у групі порівняння, визначалися ознаки несприятливого декомпенсованого ацидозу та помірної дисфункції зовнішнього дихання

Висновки. В результаті дослідження біохімічні показники дисфункції органів та порушення гемостазу суттєво частіше виявлялись у новонароджених основної групи, батьки яких проживали в місцях з несприятливими екологічними характеристикам. У цих новонароджених, хворих на неонатальний сепсис достовірно частіше визначались ознаки декомпенсованого метаболічного ацидозу та гострого ураження легень.

Література.

1. Kisson N, Reinhart K, Daniels R, Machado MFR, Schachter RD, Finfer S. Sepsis in Children: Global Implications of the World Health Assembly Resolution on Sepsis. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2017[cited 2019 Jan 23];18(12):e625-e627. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00130478-201712000-00030> doi: [10.1097/PCC.0000000000001340](https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001340)
2. World Health Organization. Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. Report by the Secretariat [Internet]. WHO Executive Board; 2017[cited 2019 Jan 23]. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB140/B140_12-en.pdf
3. Yurdakok K. Environmental pollution and the fetus. *Journal of Pediatric and neonatal individualized medicine*. 2012;1(1):33-42. doi: [10.7363/010116](https://doi.org/10.7363/010116)
4. Neupane B, Jerrett M, Burnett RT, Marrie T, Arain A, Loeb M. Long-term exposure to ambient air pollution and risk of hospitalization with community-acquired pneumonia in older adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(1):47-53. doi: [10.1164/rccm.200901-0160OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200901-0160OC)
5. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thurston GD, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, et al. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation*. 2004;109(1):71-7. doi: [10.1161/01.CIR.0000108927.80044.7F](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000108927.80044.7F)
6. Kurt OK, Zhang J, Pinkerton KE. Pulmonary health effects of air pollution. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(2):138-43. doi: [10.1097/MCP.0000000000000248](https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000248)
7. Sly PD, Flack F. Susceptibility of children to environmental pollutants. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1140:163-83. doi: [10.1196/annals.1454.017](https://doi.org/10.1196/annals.1454.017)
8. Valentino M, Rapisarda V, Santarelli L, Bracci M, Scorcelletti M, Di Lorenzo L, et al. Effect of lead on the levels of some immunoregulatory cytokines in occupationally exposed workers. *Hum Exp Toxicol*. 2007;26(7):551-6. doi: [10.1177/0960327107073817](https://doi.org/10.1177/0960327107073817)
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10. doi: [10.1001/jama.2016.0287](https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287)
10. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(2):367-89. doi: [10.1016/j.pcl.2012.12.003](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.12.003)
11. Унифицированные методы сбора данных, анализа и оценки заболеваемости населения с учетом комплексного действия факторов окружающей среды. Методические рекомендации [Интернет]. Москва; 1996[цитировано 2019 Ноя 10]. 35 с. Доступно: <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293737/4293737717.htm>
12. Сарчинська ТГ, редактор. Статистичний щорічник Чернівецької області за 2017 рік. Чернівці; 2018, с. 225-329.
13. Хамська ЛО, редактор. Статистичний щорічник Хмельницької області за 2017 рік. Хмельницький; 2018, с. 190-294.