

УДК 616.127-008.6-06:616.94-053.31]-036.1-07-08

Н.М. Крецу, О.К. Колоскова, О.О. Шахова

Міокардіальна дисфункція як складова поліорганної невідповідності при неонатальному сепсисі

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 2(90): 12-16; doi 10.15574/PP.2022.90.12

For citation: Kretsu NM, Koloskova OK, Shakhova OO. (2022). Myocardial dysfunction as a component of multiple organ discrepancy with neonatal sepsis. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(90): 12-16. doi 10.15574/PP.2022.90.12

Актуальним у сучасній неонатальній практиці залишається питання формування міокардіальної дисфункції при неонатальному сепсисі. Встановлено, що наявність міокардіальної дисфункції при неонатальному сепсисі призводить до дворазового збільшення показника малюкових втрат, а підтримання достатнього серцевого викиду є надзвичайно важливим предиктором виживання хворих на неонатальний сепсис.

Мета — вивчити клініко-параклінічні маркери міокардіальної дисфункції за альтернативного терміну дебюту неонатального сепсису для своєчасної верифікації та раціональної корекції кардіоваскулярних порушень.

Матеріали та методи. З урахуванням різних термінів маніфестації неонатального сепсису при ранньому та пізньому його варіантах проведено порівняльний аналіз клініко-параклінічних маркерів генералізованого інфекційно-запального процесу в 26 новонароджених на етапі пологодопоміжних закладів (ретроспективний аналіз) та у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених і виходжування новонароджених (проспективне спостереження). За результатами аналізу медичних карт новонароджених діагност «Ранній неонатальний сепсис» встановлено 14 (53,8%) новонародженим, які увійшли до I клінічної групи дослідження, а діагноз «Пізній неонатальний сепсис» — 12 (46,2%) новонародженим, які увійшли до II клінічної групи.

Результати. Після народження загальний стан хворих I групи оцінювався як середньої тяжкості (в 1 (7,1%) дитини) і тяжкий (у 13 (92,9%) новонароджених), а у II групі — відповідно у 2 (16,7%) дітей ($p > 0,05$) і в 10 (83,3%) новонароджених ($p > 0,05$). Проведена оцінка кардіоваскулярної складової в новонароджених груп порівняння за констеляційною шкалою nSOFA у середніх значеннях достовірно не відрізнялася, проте свідчила про тенденцію до глибших порушень за пізнього неонатального сепсису.

Висновки. Сепсис-індукована міокардіальна дисфункція проявляється підвищенням вмісту кардіоспецифічних маркерів (креатинфосфокіназа, фракція МВ, тропонін I). Зростання вмісту тропоніну I у крові понад норму при пізньому неонатальному сепсисі володіє високою чутливістю (83,3%) у формуванні міокардіальної дисфункції.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджені, неонатальний сепсис, міокардіальна дисфункція.

Myocardial dysfunction as a component of multiple organ discrepancy with neonatal sepsis

N.M. Kretsu, O.K. Koloskova, O.O. Shakhova

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The formation of myocardial dysfunction in neonatal sepsis remains a topical issue in current neonatal practice. Myocardial dysfunction with neonatal sepsis is found to promote a double increase of neonatal loss rate, and maintenance of an adequate cardiac output is very important predictor for survival of patients with neonatal sepsis.

Purpose — to study clinico-paraclinical markers of myocardial dysfunction in case of an alternative term of neonatal sepsis debut for timely verification and rational correction of cardiovascular disorders.

Materials and methods. Considering various terms of neonatal sepsis manifestation with its early and late variants, a comparative analysis of clinical-paraclinical markers of generalized infectious-inflammatory process was made in 26 neonates at the stage of obstetrical aid (retrospective analysis) and in the intensive care departments for neonates and their resuscitation (prospective follow-up). According to the results of the analysis of medical records of newborns, the diagnosis of early neonatal sepsis was established in 14 (53.8%) newborns who were included in the clinical group I of the study, and the diagnosis of late neonatal sepsis was established in 12 (46.2%) newborns who were included in the clinical group II.

Results. After birth general condition of patients from the group I was assessed as of moderate severity — in 1 (7.1%) and severe — in 13 (92.9%) neonates; in the group II the 2 neonates (16.7%) were in the condition of moderate severity ($p > 0.05$) and 10 (83.3%) neonates were in severe condition ($p > 0.05$). Assessment of cardiovascular constituent in the neonatal groups of comparison according to the constellation scale nSOFA in the means values did not differ reliably, though it was indicative of a tendency to deeper disorders in case of late neonatal sepsis.

Conclusions. Sepsis-induced myocardial dysfunction is manifested by increase in the content of cardio-specific markers (creatin phosphokinase, MB fraction, troponin I). An increased content of troponin I in the blood higher than that of the norm in case of late neonatal sepsis possesses a high inclination (83.3%) to the formation of myocardial dysfunction.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: neonates, neonatal sepsis, myocardial dysfunction.

Вступ

Сучасні дослідження переконливо доводять роль декількох факторів, пов'язаних зі зростанням показника летальності вна-

слідок сепсису в дітей молодшого віку, зокрема, недоношеність, мала маса при народженні, гестаційний вік <28 днів, ранній початок сепсису новонароджених, госпітальні інфекції та сепсис

у країнах із середнім і низьким рівнем доходу [5]. Установлено, що міокардіальна дисфункція (МД) при неонатальному сепсисі (НС) призводить до дворазового збільшення показника малярових втрат [11], а підтримання достатнього серцевого викиду є надзвичайно важливим фактором виживання хворих на НС [9].

Останніми роками доведена роль факторів формування МД за НС, серед яких, зокрема, дисрегуляція механізмів уродженого імунного захисту з підвищенням активності його рецепторів, розташованих у міокарді безпосередньо, гіперпродукція прозапальних цитокінів, порушення синтезу монооксиду нітрогена, наявність окислювального стресу, кальцієвий дисметаболізм [3,6,8]. Щодо запальної гіпотези, то добре відома роль NF- κ B-залежного каскаду зі стимуляцією транскрипційних процесів, які завершуються синтезом прозапальних цитокінів, що відбувається в процесі перебігу НС у міокардіоцитах хворих і негативно відбивається на скоротливій здатності міокарда [7,12]. Надмірне запалення в легенях підвищує ризик бронхолегеневої дисплазії, тоді як запалення серця пов'язане з розвитком шлуночкової недостатності [13]. Зокрема, у дослідженні [2] на експериментальній моделі НС доведена присутність МД різного ступеня виразності в усіх піддослідних тварин. При цьому запалення чинить прямий ушкоджувальний вплив на тканини не тільки серця, але й кишечника, підвищує проникність його стінок, що спричиняє транслокацію бактерій, зокрема внаслідок ішемії – реперфузії [1].

Сепсис-індукована МД є ключовим компонентом синдрому мультиорганної недостатності, який визначає НС, і оцінюється з використанням системи констеляції nSOFA [15]. Цей підхід дає змогу оперативно визначати ризик смертності при індукованій НС дисфункції органів [4]. Логічно вважати, що контроль за вмістом у крові кардіоспецифічних маркерів міокардіальної дисфункції в комплексі з клінічними маркерами системи nSOFA, які відображають виразність МД, дасть змогу поліпшити результати НС.

Мета дослідження – вивчити клініко-параклінічні маркери міокардіальної дисфункції за

альтернативного терміну дебюту неонатального сепсису для своєчасної верифікації та раціональної корекції кардіоваскулярних порушень.

Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз 26 медичних карт новонароджених на етапі пологодопоміжних закладів, які в подальшому були переведені для лікування в ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці (проспективне спостереження) із проявами генералізованого інфекційно-запального процесу. Критеріями залучення були: вік 0–28 днів позаутробного життя; наявність факторів схильності до інфекційно-запального процесу з боку матері та/або новонародженого, з урахуванням специфічних факторів схильності; наявність одного чи декількох локусів інфекції; розвиток клінічних проявів органної дисфункції, асоційованих з інфекційно-запальним процесом. Критеріями вилучення були: інші патологічні стани періоду новонародженості, які супроводжуються поліорганною дисфункцією, а також уроджені вади серця та міокардіопатія іншого (неінфекційного) походження.

Так, з аналізу медичних карт новонароджених виявлено, що діагноз «Ранній неонатальний сепсис» встановлено 14 (53,8%) новонародженим, які увійшли до I клінічної групи дослідження, а діагноз «Пізній неонатальний сепсис» – 12 (46,2%) новонародженим ($p > 0,05$), які увійшли до II клінічної групи. Загальну характеристику груп наведено в таблиці 1.

Під час порівняння груп новонароджених із раннім і пізнім НС не встановлено статистично вірогідних розбіжностей також і за гестаційним терміном, антропометричними показниками при народженні, а також за методом пологорозрішення, що, імовірно, можна пов'язати з малим розміром груп дослідження.

Для визначення органної дисфункції та прогнозування летальності використано неонатальну шкалу послідовної оцінки органної недостатності (Sequential Organ Failure Assessment, nSOFA) [10,14]. Усім новонародженим, окрім клінічного обстеження, одразу після госпіталізації на базі біохімічної лабораторії ОКНП

Таблиця 1

Загальна характеристика новонароджених дітей досліджуваних груп (M \pm m)

Показник	I група (n=14)	II група (n=12)	p
Термін гестації, тиж.	33,0 \pm 1,11	33,6 \pm 0,91	p>0,05
Хлопчики	7 (50%)	6 (50%)	p>0,05
Дівчатка	7 (50%)	6 (50%)	
Маса тіла при народженні, г	2044,3 \pm 235,4	1995,8 \pm 182,4	p>0,05
Довжина тіла при народженні, см	43,2 \pm 1,92	43,0 \pm 1,23	p>0,05
Кесарів розтин	7 (50%)	6 (50%)	p>0,05

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2
Клінічні маркери неонатального сепсису
в обстежуваних дітей (%)

Фактор ризику	I група (n=14)	II група (n=12)	p
Уроджена пневмонія	64,3	25,0	p<0,05
Гнійний менінгіт	35,7	16,7	p>0,05
Некротичний ентероколіт	21,4	25,0	p>0,05
Зниження толерант- ності до годування	71,4	50,0	p>0,05
Неонатальна жовтяниця	50,0	33,3	p>0,05
Остеомієліт	-	8,3	p>0,05
Геморагічний синдром	21,4	16,7	p>0,05

«Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» з використанням біохімічного аналізатора «НТІ BioChem FC-200» (США) та реактивів фірми «Cormay» (Польща) проведено біохімічне визначення маркерів ішемічного ураження міокарда в сироватці крові: активність креатинфосфокінази, фракції МВ (МВ-КФК, норма – 24 ОД/л) і за допомогою імунохемилюмінесцентного аналізу в навчально-науковій лабораторії Буковинського державного медичного університету (БДМУ) визначено вміст у сироватці крові тропоніну I (аналізатор Maglumi IAA (CLIA), виробництва «Shenzhen New I.V.E.Co», КНР; норма – до 0,10 нг/мл).

Аналіз проведено в паралельних групах із використанням простої випадкової вибірки за інформованої згоди батьків пацієнтів. Статистичну обробку результатів дослідження здійснено за допомогою методів варіаційної статистики з обчисленням середньої арифметичної величини (M) і стандартної похибки середньої (m). Для оцінки кореляційних взаємозв'язків між клініко-параклінічними показниками застосовано метод Спірмена з обчисленням сили зв'язку (r) та його вірогідності (P). Показники клініко-епідеміологічного ризику оцінено за обчисленням відношення шансів події (ВШ) і відносного ризику (ВР) з урахуванням їх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ), а також показників специфічності, чутливості та атрибутивного ризику (АР). Статистичну обробку результатів досліджень здійснено за допомогою пакету статистичного аналізу «Statistica 8.0» (StatSoft, США) при відомому числі спостережень (n). Критичний рівень значущості «P» при перевірці статистичних гіпотез у цьому дослідженні прийнято при p<0,05.

Дослідження проведено з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCH ICH і наказу МОЗ України від 23.09.2009 № 690

зі змінами, внесеними згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 12.07.2012 № 523, з дотриманням етичних принципів та рекомендацій, наведених у Белмонтській доповіді, із залученням людей як суб'єктів. Протокол обстеження дітей, обсяг обстеження, карта інформованої згоди затверджено етичною комісією БДМУ (протокол № 7 від 19.04.2018).

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінка клінічних даних (табл. 2) дала підстави вважати, що найчастіше в новонароджених визначалися ті органи порушення, які могли зумовлюватися як інфекційними захворюваннями, так і іншими неінфекційними патологічними станами раннього неонатального періоду. Проте встановлено, що в новонароджених I клінічної групи достовірно частіше спостерігалися клінічні прояви, які асоціювалися з ранньою неонатальною інфекцією та відображали дисфункцію дихальної системи (ВШ – 1,8, ВР – 1,4, АР – 0,5).

На рис. 1 наведено етіологічну картину в групах порівняння. Відсоток причинних мікроорганізмів вираховувався від кількості осіб у групах, у яких були позитивні бактеріологічні дослідження.

Одним із важливих прогностичних критеріїв є стан дитини одразу після народження і особливості перебігу ранньої неонатальної адаптації, яка проводилася з урахуванням оцінки за шкалою Апгар. Так, після народження загальний стан хворих I групи оцінювався як середньої тяжкості і тяжкий – відповідно в 1 (7,1%) і 13 (92,9%) новонароджених; у II групі – відповідно у 2 (16,7%) новонароджених (p>0,05) і в 10 (83,3%) дітей (p>0,05). Оцінка за шкалою Апгар становила 5,9±0,27 бала на 1-й хвилині та 6,4±0,46 бала на 5-й хвилині у I групі та відповідно 5,3±0,39 (p>0,05) і 5,9±0,53 (p>0,05) бала у II групі. З урахуванням тяжкості стану, 8 (57,1%) новонародженим I групи в пологовій залі одразу після народження проводилися реанімаційні заходи, і в середньому на 12,1±2,39 хвилині діти були переведені під нагляд до відділення інтенсивної терапії (ВІТН); у II групі потребували первинних реанімаційних заходів 9 (75%), (p>0,05) немовлят із наступним переведенням до ВІТН на 19,3±9,31 хвилині (p>0,05).

Погіршення стану новонароджених асоціювалося з розвитком поліорганної дисфункції, виразність якої оцінювалася за бальною шкалою nSOFA.

За наведеними даними (рис. 2), хворі II клінічної групи відрізнялися від немовлят із раннім НС тим, що в II групі переважали гематологічні порушення у вигляді наростання тромбоцитопенії. Натомість найбільш глибокі інфекційно-запальні ураження у I групі були представлені респіраторним дистресом. Оцінка кардіоваскулярної складової в новонароджених груп порівняння за констеляційною шкалою nSOFA у середніх значеннях достовірно не відрізнялася, проте свідчила про тенденцію до глибших порушень при пізньому НС.

Стосовно оцінки тяжкості стану одразу при госпіталізації до ВІТН обласної дитячої клінічної лікарні (рис. 3), то відмічалася деяка стабілізація респіраторних порушень, проте в новонароджених II клінічної групи й надалі високою залишалась бальна оцінка кардіоваскулярної функції, що, імовірно, свідчило про більш глибоке пошкодження кардіоміоцитів у цій когорті.

Окремо слід відмітити, що 35,7% новонароджених I групи вже на етапі пологодопоміжних закладів потребували інотропної підтримки, яка тривала $5,0 \pm 1,14$ доби з середньотерапевтичною дозою добутаміну $6,0 \pm 1,0$ мкг/кг/хв, відповідно у II групі тривалість дотації становила $3,6 \pm 0,71$ дня із середньотерапевтичною дозою добутаміну $4,6 \pm 0,33$ мкг/кг/хв ($p > 0,05$), що відображало тяжкість порушення функції серцево-судинної системи в когорті обстежуваних новонароджених у перші дні життя.

Оскільки клінічна діагностика кардіоваскулярних порушень у перші дні життя дитини значно ускладнена, що пов'язано передусім з особливостями адаптації новонароджених, різноманітням форм серцевої патології, їх малосимптомністю, а також відсутністю цілеспрямованого скринінгу в практиці, надзвичайно важливим залишається пошук маркерів, які можна було б використовувати для своєчасної верифікації цих порушень.

Так, у таблиці 3 наведено показники активності кардіоспецифічних ферментів у сироватці крові обстежуваних новонароджених груп порівняння.

З огляду на отримані дані проведено клініко-епідеміологічний аналіз показників ризику кардіоваскулярних порушень у хворих із різними термінами і закономірностями формування НС. Як розподільчу точку використано лабораторні норми досліджуваних кардіоспецифічних маркерів відповідно до референсних значень лабораторій. Показано, що перевищення нормальних значень кардіоспецифічного тропоніну I асо-

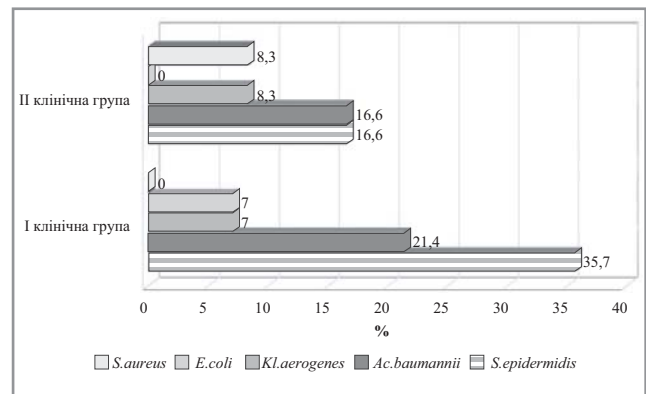


Рис. 1. Структура збудників неонатального сепсису в обстежуваних новонароджених

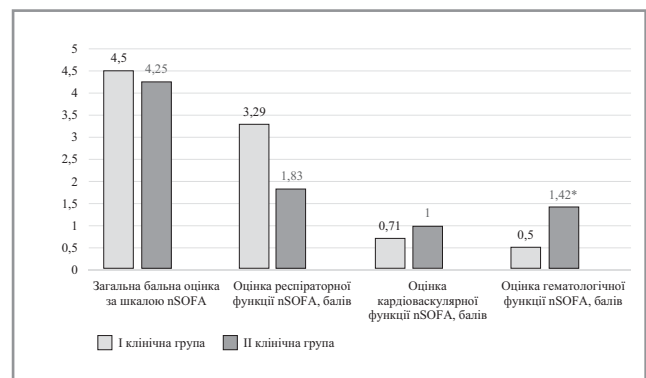


Рис. 2. Результати оцінки поліорганної дисфункції за шкалою nSOFA у клінічних групах порівняння на етапі пологодопоміжного закладу

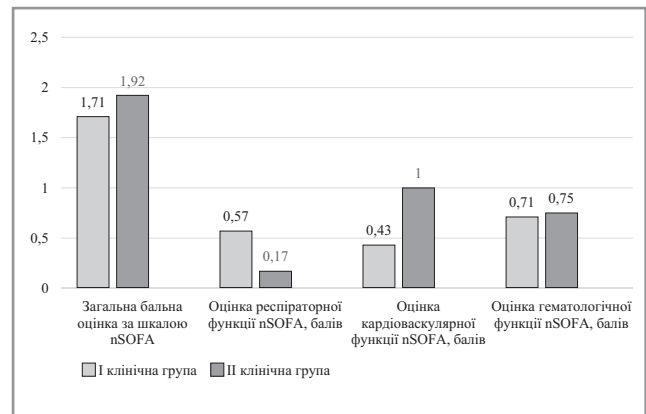


Рис. 3. Результати оцінки поліорганної дисфункції за шкалою nSOFA у клінічних групах порівняння на етапі відділення інтенсивної терапії новонароджених обласної дитячої клінічної лікарні

Таблиця 3

Активність біохімічних маркерів ураження кардіоваскулярної системи в новонароджених груп порівняння

Показник	I група (n=14)	II група (n=12)	p
Креатинфосфокіназа, фракція МВ, Од/л, ±m	57,28±4,79	62,14±2,45	p>0,05
Тропонін I, нг/мл, ±m	0,34±0,13	0,47±0,15	p>0,05

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ціювалося з пізнім НС (чутливість — 83,3% (95% ДІ: 74,48–90,05), специфічність — 64,3% (95% ДІ: 54,07–73,66), шанси якого при зазначених лабораторних значеннях зростали таким чином: ВШ — 8,98 (95% ДІ: 4,61–17,48), ВР — 3,39 (95% ДІ: 2,57–4,48), АР — 0,49. Залучення серцево-судинної системи до інфекційно-запального процесу при НС з розвитком міокардіальної дисфункції закономірно підтверджував статистично вірогідний кореляційний зв'язок підвищеного рівня тропоніну І у сироватці крові з кардіологічною складовою констеляційної шкали nSOFA ($r=0,44$, $p=0,04$).

Висновки

У новонароджених за альтернативного терміну дебюту НС оцінка мультиорганної дисфункції за констеляційною шкалою nSOFA свідчить про переважання ураження респіраторної системи при ранньому НС та про переважання кардіоваскулярної і гематологічної складових при пізньому НС.

Міокардіальна дисфункція у хворих на пізній НС визначається статистично вірогідним переважанням вмісту кардіоспецифіч-

них маркерів (креатинфосфокіназа, фракція МВ, тропонін І) у сироватці крові та наявністю статистично вірогідною кореляцією підвищеного рівня тропоніну І із кардіологічною складовою констеляційної шкали nSOFA ($r=0,44$, $p=0,04$).

При пізньому НС значно зростають шанси формування МД, що відображається зростанням понад норму тропоніну в крові: ВШ — 8,98 (95% ДІ: 4,61–17,48); ВР — 3,39 (95% ДІ: 2,57–4,48); АР — 0,49.

Перевищення рівня тропоніну в сироватці крові $>0,1$ нг/мл є доволі чутливим маркером МД при пізньому НС: чутливість — 83,3% (95% ДІ: 74,48–90,05); специфічність — 64,3% (95% ДІ: 54,07–73,66).

Перспективи подальших досліджень

Своєчасність верифікації МД при НС є неодмінною умовою раціональної терапії, яка має бути спрямована на попередження розвитку септичного шоку і летального наслідку.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці цієї статті.

References/Література

- Denning NL et al. (2020). Extracellular CIRP as an endogenous TREM-1 ligand to fuel inflammation in sepsis. *JCI Insight*. 5: e134172. doi: 10.1172/jci.insight.134172.
- Denning NL, Aziz M, Diao L, Prince JM, Wang P. (2020). Targeting the eCIRP / TREM-1 interaction with small molecule inhibitor improves cardiac dysfunction in neonatal sepsis. *Mol Med*. 26 (1): 121. doi: 10.1186/s10020-020-00243-6.
- Drosatos K et al. (2015). Pathophysiology of sepsis-related cardiac dysfunction: driven by inflammation, energy mismanagement, or both? *Curr Heart Fail Rep*. 12: 130–140. doi: 10.1007/s11897-014-0247-z.
- Fleiss N, Coggins SA, Lewis AN, Zeigler A, Cooksey KE, Walker LA, Husain AN, de Jong BS, Wallman-Stokes A, Alrifai MW, Visser DH, Good M, Sullivan B, Polin RA, Martin CR, Wynn JL. (2021). Evaluation of the Neonatal Sequential Organ Failure Assessment and Mortality Risk in Preterm Infants With Late-Onset Infection. *JAMA Netw Open*. 4 (2): e2036518. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36518.
- Gan MY, Lee WL, Yap BJ, Seethor STT, Greenberg RG, Pek JH, Tan B, Hornik CPV, Lee JH, Chong SL. (2022). Contemporary Trends in Global Mortality of Sepsis Among Young Infants Less Than 90 Days: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 10: 890767. doi: 10.3389/fped.2022.890767.
- Lv X, Wang H. (2016). Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Mil Med Res*. 3: 30.
- Martin L et al. (2016). The synthetic antimicrobial peptide 19–2.5 attenuates septic cardiomyopathy and prevents down-regulation of SERCA2 in polymicrobial sepsis. *Sci Rep*. 6: 37277. doi: 10.1038/srep37277.
- Martin L et al. (2019). The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications. *Chest*. 155: 427–437. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1037.
- McGovern M, Miletin J. (2018). Cardiac Output Monitoring in Preterm Infants. *Front Pediatr*. 6: 84. doi: 10.3389/fped.2018.00084.
- Mironov PI, Lekmanov AU. (2021). Otsenka validnosti shkaly nSOFA u novorozhdennykh s sepsisom. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 18 (2): 56–61. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-56-61. [Міронов ПІ, Лекманов АУ. (2021). Оцінка валідності шкали nSOFA у новонароджених с сепсисом. *Вестник анестезіології і реаніматології*. 18 (2): 56–61].
- Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, Huerτος-Ranchal MJ. (2011). 11 Sepsis-induced Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev*. 1: 163–183. doi: 10.2174/157340311798220494.
- Sun X et al. (2015). The activation of EGFR promotes myocardial tumor necrosis factor-alpha production and cardiac failure in endotoxemia. *Oncotarget*. 6: 35478–35495. doi: 10.18632/oncotarget.6071.
- Sun XQ, Abbate A, Bogaard HJ. (2017). Role of cardiac inflammation in right ventricular failure. *Cardiovasc Res*. 113: 1441–1452. doi: 10.1093/cvr/cvx159.
- Wynn JL, Kelly MS, Benjamin DK et al. (2017). Timing of multiorgan dysfunction among hospitalized infants with fatal fulminant sepsis. *Am J Perinatol*. 34: 633–639. doi: 10.1055/s-0036-1597130.
- Wynn JL, Polin RA. (2020). A neonatal Sequential Organ Failure Assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 88 (1): 85–90. doi: 10.1038/s41390-019-0517-2.

Відомості про авторів:

Крецу Наталія Минодорівна — асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0003-0241-0700>.

Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>.

Шахова Ольга Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0002-6420-1536>.

Стаття надійшла до редакції 03.02.2022 р.; прийнята до друку 27.04.2022 р.