

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М. І. ПИРОГОВА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БОНДАРЕНКО ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА

УДК: 616.831-053.4-036.86:615.825:37.032

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПЕДІАТРИЧНІ НАСЛІДКИ ПЕРЕНЕСЕНОЇ ГІПОКСИЧНО-
ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА
МОЖЛИВОСТІ МЕДИЧНОЇ І СОЦІАЛЬНОЇ КОРЕКЦІЇ**

22 «Охорона здоров'я»

228 «Педіатрія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Бондаренко Т.В.

Науковий керівник: Яблонь Ольга Степанівна, доктор медичних наук,
професор

Вінниця – 2022

АНОТАЦІЯ

Бондаренко Т.В. Педіатричні наслідки перенесеної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених та можливості медичної і соціальної корекції. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2022.

Дисертацію присвячено вирішенню актуальної проблеми сучасної педіатрії - удосконалення критеріїв прогнозу соматичного та психоневрологічного розвитку дітей, що перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію в неонатальному періоді та поліпшенню віддалених наслідків на підставі нових наукових даних щодо ролі прозапальних цитокінів інтерлейкіну-6 та ФНП-а в якості прогностичних маркерів та оптимізації системи спостереження упродовж дошкільного періоду.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей» (державний реєстраційний № 0115U007075).

Рання діагностика та зменшення важких наслідків ГІЕ у дітей знаходиться в площині медичних і соціальних проблем, враховуючи її поширеність, зниження якості життя хворих, можливість інвалідизації та летальності від наслідків захворювання. Не дивлячись на значну кількість досліджень механізмів ураження мозку у дітей та особливостей перебігу в неонатальному періоді, залишаються не до кінця з'ясованими питання наслідків у дошкільному віці та триває пошук предикторів його тяжкості, в тому числі уточнюється роль запалення. Потребують вивчення гендерний та віковий аспект формування несприятливих наслідків та інвалідності.

Задля досягнення поставленої мети було обстежено 214 дітей віком від 0 до 6 років. До основної групи залучені 174 дитини, які народилися в терміні

гестації 37 - 41 тижні та в неонатальному періоді перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію (ГІЕ). В залежності від важкості ГІЕ в неонатальному періоді сформовано 3 групи дослідження: до 1 групи включили 63 дитини з легким перебігом ГІЕ; 2 групу сформували 65 дітей з ГІЕ помірного ступеня важкості; до 3 групи залучили 46 дітей з важкою ГІЕ. Результати обстеження порівнювали із результатами дітей контрольної групи, яка була сформована із 40 здорових дітей. За статтю та віком групи були репрезентативними.

На неонатальному етапі дослідження проводили оцінку чинників ризику виникнення ГІЕ, досліджували особливості перебігу і важкості хвороби в залежності від статі. Етап тривав від моменту поступлення дитини в неонатологічний стаціонар (1–3 доба життя) до виписки.

Під час катамнестичного етапу дослідження, який починався після виписки дитини зі стаціонару, пацієнта ставили на облік у кабінеті катамнезу та проводили клінічне та параклінічне дослідження щоквартально на першому році життя, та мінімум раз на рік до досягнення дитиною 6 років.

Відповідно до мети та поставлених завдань при проведенні дослідження були застосовані наступні методи: клінічний (вивчення скарг, анамнезу життя, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження); лабораторні методи дослідження, біохімічні методи, імунохімічні, інструментальні методи дослідження (нейросонографія), статистичні методи.

Особливості перебігу ГІЕ полягали в переважанні поряд із неврологічною девіантністю у 33,3 – 85,3 % пацієнтів, дихальних розладів у 30 – 80 % (в тому числі апное у 30 - 41,2 %) та гострого ушкодження нирок у 3,3 – 76,5 %. Їх частота достовірно зростала із збільшенням важкості ГІЕ ($p < 0,05$).

У новонароджених хлопчиків з легкою ГІЕ дистрес плода спостерігався достовірно частіше, ніж у дівчаток ($p=0,0093$). Достовірні відмінності щодо частоти дистресу встановлені для новонароджених дівчаток з помірною ГІЕ ($p=0,0425$) та новонароджених хлопчиків з важкою ГІЕ ($p=0,0558$).

У здорових і хворих на енцефалопатію дівчаток і хлопчиків при проведенні факторного аналізу визначені головні катамнестичні та клініко-

інструментальні фактори, що мають істотний вплив на можливість виникнення та особливості перебігу енцефалопатії: *між здоровими та хворими дівчатками* – «показники катамнезу через 1, 3 та 6 років» та «оцінка стану новонародженого та розлади вентиляційно-перфузійних процесів у легенях»; *між здоровими та хворими хлопчиками* – «показники катамнезу через 1, 3 та 6 років» та «наявність або відсутність патології в періоді ранньої адаптації»; *між хворими на легку, помірну та важку енцефалопатію дівчатками* – «показники катамнезу через 1, 3 та 6 років» та «розлади вентиляційно-перфузійних процесів у легенях»; *між хворими на легку, помірну та важку енцефалопатію хлопчиками* – «показники катамнезу через 1, 3 та 6 років» та «показники гіпоксії плода та відсутності захворювань у віці 3 років».

Розроблені на основі клініко-лабораторних показників достовірні дискримінантні моделі дозволяють з високою ймовірністю прогнозувати можливість виникнення та перебігу енцефалопатії у дівчаток (коректність 68,1 % випадків, статистика Wilks' Lambda=0,218; $p<0,001$) і хлопчиків (коректність 69,05 % випадків, статистика Wilks' Lambda=0,171; $p<0,001$). У дівчаток можлива достовірна дискримінація між здоровими та хворими на енцефалопатії різного перебігу, а також лише між хворими на легку енцефалопатію та помірну або важку енцефалопатію. У хлопчиків можлива достовірна дискримінація як між здоровими та хворими на енцефалопатії різного перебігу, так і між хворими на легку, помірну та важку енцефалопатію. До складу побудованих дискримінантних рівнянь у дівчаток і хлопчиків входять наявність або відсутність штучної вентиляції легень в ранньому неонатальному періоді та артеріальний середній тиск у ранньому неонатальному періоді; лише у дівчаток – оцінка новонародженого за шкалою Апгар на 5-й хвилині; лише у хлопчиків – оцінка новонародженого за шкалою Апгар на 1-й хвилині, тривалість ШВЛ в ранньому неонатальному періоді та група крові дитини. Найбільший внесок у дискримінацію між групами як у дівчаток, так і у хлопчиків, має наявність або відсутність штучної вентиляції легень в ранньому неонатальному періоді.

Проведене дослідження дозволило вперше отримати дані щодо гендерних особливостей перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в неонатальному періоді, а саме - новонароджені хлопчики з ГІЕ достовірно частіше страждали на апное, судоми та виразну протеїнурію ($p < 0,1$).

Доповнено наукові дані щодо чинників ризику виникнення гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених дітей, зокрема щодо впливу стану здоров'я матері, ускладнень вагітності та пологів та отримано нові дані про негативну роль групи крові А(ІІ) та резус-негативного фактору та протективний вплив групи крові О(І). Підтверджено негативну роль чиннику недостатньої акушерської активності, зокрема низької частоти планового та екстреного кесарева розтину, вакуум-екстракції.

Вперше встановлено наявність зв'язку між рівнем прозапальних цитокінів, досліджених в перші 3 дні життя доношених дітей з ГІЕ, та несприятливими наслідками ураження мозку у віці 12 місяців. Так, ІЛ-6 був у 3 рази вищим, ніж у дітей з ГІЕ без несприятливих віддалених наслідків. Показник ФНП-а в цій групі був вищим на 30%. Показники корелюють з оцінкою за Апгар при народженні, тривалістю штучної вентиляції легень та оксигенотерапії. Доведено, що показник вмісту ІЛ-6 у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді є чутливим (73,3 %) і специфічним (72,2 %) маркером щодо прогнозування несприятливих віддалених наслідків ГІЕ.

Вперше показано, що формування інвалідності внаслідок ГІЕ має гендерні та вікові особливості. Так, серед дітей-інвалідів переважали хлопчики (69,57 %). З віком кількість дітей з встановленою інвалідністю зростала від 9,52 % у 1 рік до 15,65 % у 3 роки та залишалася без змін у віці 6 років.

Вперше з'ясовано, що серед патологічних станів дітей з наслідками ГІЕ переважали у віці 3 років анемія, виявлена у кожній четвертій дівчинки та кожного п'ятого хлопчика з важкою ГІЕ в анамнезі, офтальмологічні захворювання у 23,5 % хлопчиків цієї групи та бронхіальна астма у 9,52 % дітей.

Вперше встановлено, що смертність дітей, що перенесли ГІЕ в неонатальному періоді, у перші 6 років життя склала 2, 72 %.

Отримано нові дані щодо поліпшення наслідків перенесеної ГІЕ: резервом є рання реабілітація у неонатальному періоді та ширше застосування амбулаторної реабілітації в умовах катамнестичного центру, а стаціонарної - в умовах неврологічного відділення та дитячих реабілітаційних центрів. Важливим аспектом є соціальна адаптація дітей та родин у разі виникнення особливих потреб внаслідок розвитку несприятливих наслідків. Ефективність втручань підвищується при сімейноцентрованості роботи мультидисциплінарної команди фахівців у ранньому віці, особливо в перших три роки життя та продовженні до шести річного віку.

Практичне значення отриманих результатів полягає у тому, що в результаті проведеного дослідження отримано дані про негативний вплив системного запалення на несприятливі наслідки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у дітей, що дозволяє їх прогнозувати в неонатальному періоді за вмістом ІЛ-6 та ФНП-а у сироватці крові та здійснювати превентивні заходи з метою проведення вчасної корекції несприятливих наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених.

Ключові слова: діти періоду новонародженості та перших 6 років життя, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, катамнез, пароксизмальні стани, інвалідність, прозапальні цитокіни, прогноз, реабілітація.

ANNOTATION

Bondarenko T.V. Pediatric consequences of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and possible ways of their medical and social correction. - Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Public health service" in specialty 228 "Pediatrics". - Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2022.

The dissertation is devoted to one of the urgent problems of modern pediatrics - improving the criteria for the prognosis of somatic and psycho-neurological development of children who have experienced neonatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE), and improving long-term consequences on the basis of recent scientific data concerning the role of pro-inflammatory cytokines interleukin-6 and TNF as prognostic markers, as well as optimization of monitoring system during the preschool period.

The dissertation is a part of research work "Optimization of diagnosis and treatment of somatic pathology in children" being conducted at the Department of Pediatrics No1 of Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University (state registration No 0115U007075).

Early diagnosis and decrease of severe consequences of HIE in children seems to be of great significance because of its prevalence, reduced quality of life, high probability of becoming disabled as well as mortality associated with disease consequences. Although a number of recent studies deal with the mechanisms of brain damage in children and the features of its course in the neonatal period, the consequences in preschool age remain still incompletely realized. The search for predictors of its severity is under way, and the influence of inflammation is being determined. The role of gender and age in development of adverse consequences and disability should be studied as well.

214 children aged from 0 to 6 years were studied. Experimental group included 174 children born at gestation period of 37-41 weeks and experienced

neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. According to the severity of neonatal HIE, those children were subdivided into three groups: group 1 - 63 children with mild course of HIE; group 2 - 65 children with HIE of moderate severity; group 3 - 46 children with severe HIE. The results obtained were compared with those received in the control group consisting of 40 healthy children. The groups were representative by gender and age.

At the neonatal stage of the study, risk factors for the development of HIE were assessed, as well as the impact of sex on the course of the disease and its severity. This stage lasted from the moment of admission of the patients to the neonatal hospital (1–3 day of life) until their discharge.

During the follow-up period, which started after the child was discharged from the hospital, the patient was registered in the center of catamnesis, and clinical and paraclinical examination was carried out every three months during the first year of life, and at least once a year until the age of six.

In accordance with the goal and tasks of the study, the following methods were used: clinical (study of complaints, life history, disease anamnesis, objective examination data); laboratory, biochemical, immunochemical, instrumental (neurosonography) and statistical methods.

Along with neurological deviance being present in 33.3 - 85.3% of patients with HIE, respiratory disorders were registered in 30 - 80% (including apnea in 30 - 41.2%) and acute kidney injury was found in 3.3 - 76.5%. Their incidence significantly increased along with increasing severity of HIE ($p < 0.05$).

Fetal distress was observed significantly more often in newborn males with mild HIE than in females ($p=0.0093$). Significant differences in distress frequency were found in newborn girls with moderate HIE ($p=0.0425$) and newborn boys with severe HIE ($p=0.0558$).

The major follow-up and clinical instrumental factors which could have significant impact on the likelihood of HIE development as well as its course were established by factor analysis in all study subjects – both healthy children and patients with encephalopathy: *between healthy and sick females* - "follow-up data in

1, 3 and 6 years" and "assessment of neonatal status and disorders of ventilation-perfusion processes in the lungs"; *between healthy and sick males* - "follow-up data in 1, 3 and 6 years" and "presence or absence of pathology in early adaptation period; *between males with mild, moderate and severe encephalopathy* - "follow-up data in 1, 3 and 6 years" and "disorders of ventilation-perfusion processes in the lungs"; *between boys with mild, moderate and severe encephalopathy* - " follow-up data in 1, 3 and 6 years " and "fetal hypoxia indices and absence of diseases at the age of 3".

Statistically significant discriminant models were developed on the basis of clinical and laboratory findings which allowed to predict with high probability the likelihood of encephalopathy development as well as its course in newborn females (accuracy - 68.1% of cases, Wilks' Lambda statistic=0.218; $p < 0.001$) and males (accuracy - 69.05% of cases, Wilks' Lambda statistic=0.171; $p < 0.001$). In girls, there was significant discrimination between healthy individuals and patients with encephalopathy of various courses, as well as between patients with mild encephalopathy and moderate or severe encephalopathy. In boys, there was significant discrimination both between healthy individuals and patients with encephalopathy of various courses, and between patients with mild, moderate and severe encephalopathy. The following data were included in discriminant equations: for girls and boys - the presence or absence of mechanical ventilation in early neonatal period and mean arterial pressure in the early neonatal period; for girls only - assessment of newborns by Apgar scoring system at 5 minute after birth; in boys only - assessment of newborns by Apgar scale at 1 minute after birth; duration of mechanical ventilation in early neonatal period, and blood group. Mechanical ventilation used in early neonatal period proved to have the greatest impact on discrimination between the groups in both girls and boys.

The influence of gender on the course of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy was first established in the study: newborn males with HIE were found to have apnea, convulsions and pronounced proteinuria significantly more frequently than the females ($p < 0.1$).

Some additional data concerning risk factors for the development of hypoxic ischemic encephalopathy in full-term newborns were presented, such as the influence of mother's health, complications of pregnancy and childbirth. Besides, new data were obtained suggesting the negative role of blood group A(II) and rhesus-negative factor, as well as the protective effect of blood group O(I). The negative role of insufficient obstetric activity, in particular low frequency of planned and emergency cesarean section, vacuum extraction, was confirmed.

The relationship between the level of pro-inflammatory cytokines in the first 3 days of life of full-term neonates with HIE and adverse consequences of brain damage at the age of 12 months was first established. IL-6 was 3 times higher than in children with HIE with no adverse long-term consequences. The level of TNF was 30% higher in this group. The results obtained correlate with Apgar score at birth, duration of mechanical ventilation and oxygen therapy. Blood serum IL-6 content in early neonatal period proved to be sensitive (73.3%) and specific (72.2%) marker in predicting adverse long-term consequences of HIE.

The development of disability due to HIE was first shown to be influenced by gender and age characteristics. Thus, among disabled children, boys predominated (69.57%). The number of children with established disability increased with age from 9.52% at 12 months to 15.65% at 3 years and remained unchanged at 6 years of age.

It was first found that among pathological conditions of children with the consequences of HIE, anemia predominated at the age of 3, being found in every fourth girl and every fifth boy with a history of severe HIE, ophthalmologic diseases - in 23.5% of boys in this group, and bronchial asthma - in 9.52% of children.

It was first established that mortality rate in children who experienced neonatal HIE was 2.72% in the first 6 years of life.

New data have been obtained regarding the management of consequences of neonatal HIE: early rehabilitation in neonatal period and wide use of outpatient rehabilitation as well as inpatient rehabilitation in neurological departments and children's rehabilitation centers, seem to be reasonable measures. An important

aspect is the social adaptation of children and families in case of personal needs due to the development of adverse consequences. An important aspect is the social adaptation of children and families in case of personal needs due to the development of adverse consequences. The effectiveness of interventions increases with the family-centered work of a multidisciplinary team of specialists at an early age, especially in the first three years of life and continuing until six years of age.

Practical significance of the study: negative impact of systemic inflammation on the adverse consequences of hypoxic-ischemic encephalopathy in children was established. Therefore, they could be predicted in neonatal period by the content of IL-6 and TNF- α in blood serum, and thus preventive measures could be taken in time and carry out preventive measures in order to carry out timely correction of adverse consequences of hypoxic-ischemic encephalopathy of newborns

Key words: newborns and children of the first 6 years of life, hypoxic ischemic encephalopathy, follow-up, paroxysmal states, disability, pro-inflammatory cytokines, prognosis, rehabilitation.

Список публікацій здобувача

1. Yablon, O.S., Bondarenko, T.V. (2022). Gender and age related adverse effects of child's hypoxic-ischemic encephalopathy. *Modern Pediatrics. Ukraine*, 1(121), 5-10.
2. Яблонь, О.С., Бондаренко, Т.В. (2019). Прозапальні цитокіни (ІЛ-6, ФНП-А) як прогностичний чинник важкості ураження мозку у доношених новонароджених. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, Т.IX, 2(32), 16-21.
3. Яблонь, О.С., Бондаренко, Т.В. (2015). Віддалені наслідки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, Т.5, 3(17), 50-55.
4. Яблонь, О.С., Бондаренко, Т.В., Саврун, Т.І., Биковська, О.А., Моравська, О.А., Гомон, Р.О., Дзема, І.О., Сергета, Д.П., Дзема, І.О., Назарчук, Н.М. (2018). Досвід роботи центру катамнестичного спостереження у

Вінницькій області. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, Т.VIII, 4(30), 5-9.

**Список наукових праць, які засвідчують апробацію матеріалів
дисертації:**

5. Яблонь, О.С., Бондаренко, Т.В., Назарчук, Н.М., Тищенко, В.О. (2021). Педіатричні проблеми дітей дошкільного віку, які перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію в неонатальному періоді. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. Т.14, 1. С.131-132. (Тези).

6. Бондаренко, Т.В. Менеджмент інвалідів з народження у переддошкільному віці. Матеріали XVIII наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021», м. Вінниця, 15-17 квітня 2021 р. С. 512. (Тези).

7. Яблонь, О.С., Бондаренко, Т.В. Прогноз соматичного та психоневрологічного розвитку дітей, що перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію в ранньому неонатальному періоді. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції «MODERN RESEARCH IN WORLD SCIENCE», м. Львів, 2022 р. С.136-146. (Тези).

8. Яблонь, О.С., Назарчук, Н.М., Бондаренко, Т.В., Саврун, Т.І., Психомоторний розвиток дітей дошкільного віку: огляд сучасних методик. V Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Головні акценти сьогодення в невідкладній допомозі, інтенсивній терапії та анестезіології», м. Вінниця, 08-09 жовтня 2021 р. (Усна доповідь).

9. Бондаренко, Т.В. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічні випадки в неонатології – мультидисциплінарний підхід», м. Київ, 24 травня 2019 р. (Усна доповідь).

10. Бондаренко, Т.В. Міжнародна науково-практична конференція

«Сучасна патоморфологічна діагностика в клінічній практиці лікаря», м. Вінниця, 10-11 квітня 2019 р. (Усна доповідь).

11. Бондаренко, Т.В. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина: перспективи розвитку та інноваційні технології медичної допомоги новонародженим», м. Чернівці, 10-11 вересня 2015 р. (Усна доповідь).

12. Бондаренко, Т.В. Науково-практична конференція «Інноваційні технології медичної допомоги новонародженим», м. Вінниця, 21-22 травня 2015 р. (Усна доповідь).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1. ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНА ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ ТА ЇЇ НАСЛІДКИ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ	25
1.1. Визначення і термінологія.....	26
1.2. Сучасні погляди на патофізіологію гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.....	27
1.3. Сучасні методи діагностики та прогнозування наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.....	34
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	44
2.1. Дизайн дослідження, матеріали та методи.....	44
2.2. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	49
РОЗДІЛ 3. ЧИННИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО РИЗИКУ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ В НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ	58
3.1. Чинники перинатального ризику гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.....	58
3.2. Особливості перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в неонатальному періоді та надання невідкладної допомоги.....	66
3.3. Аналіз технологій невідкладної терапії гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в гострому періоді захворювання.....	69
РОЗДІЛ 4. ВМІСТ В СИРОВАТЦІ КРОВІ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ ПРОЗАПАЛЬНИХ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 1, 6, ФНП-α ТА ЇЇ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ	77
4.1. Вміст в сироватці крові дітей з гіпоксично-ішемічною	

	15
енцефалопатією прозапальних інтерлекінів-1,6 та ФНПа у неонатальному періоді.....	77
4.2. Прогностичне значення вмісту прозапальних цитокінів в неонатальному періоді щодо формування несприятливих наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у дошкільному віці.....	81
РОЗДІЛ 5. ПЕДІАТРИЧНІ НАСЛІДКИ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У ДІТЕЙ ПЕРШИХ 6 РОКІВ ЖИТТЯ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ КОРЕКЦІЇ.....	85
РОЗДІЛ 6. МОДЕЛЮВАННЯ, ЗА ДОПОМОГОЮ ФАКТОРНОГО АБО ДИСКРИМІНАНТНОГО АНАЛІЗУ, МОЖЛИВОСТІ ВИНИКНЕННЯ ТА ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ.....	108
6.1. Прогностична оцінка впливу клініко-лабораторних і катамнестичних показників на можливість виникнення енцефалопатії у дівчаток і хлопчиків.....	108
6.2. Прогностична оцінка впливу клініко-лабораторних і катамнестичних показників на особливості перебігу енцефалопатії у дівчаток і хлопчиків.....	120
6.3. Дискримінантні моделі можливості виникнення та особливостей перебігу енцефалопатії в залежності від статі та клініко-лабораторних показників.....	132
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	139
ВИСНОВКИ.....	154
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	158
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	159
ДОДАТОК А.....	186
ДОДАТОК Б.....	194
ДОДАТОК В.....	196

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧОК, СКОРОЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,
ОДИНИЦЬ, ТЕРМІНІВ**

ВАІТН	– відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених
ВНЕ	– виразково-некротичний ентероколіт
ВШК	– внутрішньошлуночковий крововилив
ВЧК	– внутрішньочерепний крововилив
ГВ	– гестаційний вік
ГІЕ	– гіпоксично-ішемічна енцефалопатія
ДЦП	– дитячий церебральний параліч
ЗПМР	- затримка психомоторного розвитку
ІІ-1	- інтерлейкін-1
ІІ-6	- інтерлейкін-6
ЛЕ	- легка енцефалопатія
ПЕ	- помірна енцефалопатія
ВЕ	- важка енцефалопатія
РДС	- респіраторний дистрес-синдром
ФНП- α	- фактор некрозу пухлин-альфа
ЦНС	- центральна нервова система
ШВЛ	– штучна вентиляція легень
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт
OR	– відношення шансів

ВСТУП

Актуальність теми. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) новонароджених дітей є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасної неонатології та педіатрії, оскільки залишається однією з основних причин інвалідності доношених дітей та однією з найбільш загально визнаних причин важкого, довгострокового неврологічного дефіциту або мовних, рухових та поведінкових порушень у дітей без важких інвалідизуючих наслідків [13].

Незважаючи на те, що гіпоксично-ішемічне ушкодження головного мозку посідає провідне місце в структурі перинатальної патології нервової системи, його етіологія та патогенез залишаються повною мірою не вивченими [21, 24, 183].

До одного з основних патогенетичних механізмів ГІЕ відносять порушення транспорту кисню у системі мати-плацента-плід, яке з одного боку ініціює компенсаторно-приспосувальні механізми, що обумовлюють стійкість дитини до нестачі кисню. З іншого боку, незалежно від причин кисневої недостатності в організмі відбувається комплекс змін гомеостазу, провідне місце в якому займає порушення метаболізму, гемоциркуляції (зокрема мікроциркуляції). Кінцевим результатом каскаду метаболічних реакцій є руйнування нейронів та гліальних клітин шляхом некроза та апоптоза в патологічних умовах, що свідчить про виснаження компенсаторних механізмів [46, 190, 227].

Ступінь функціональної зрілості та пластичність головного мозку відносяться до суттєвих критеріїв, які визначають кінцевий прогноз. Для клінічного прогнозу розвитку дитини, яка зазнала пошкодження ЦНС, необхідна своєчасна і точна оцінка ступеня пошкодження. У новонароджених прогноз, який базується на достовірних доказах, має ключове значення для правильного інформування батьків щодо можливого

довгострокового розвитку нервової системи. Ці дані мають суттєве значення і для складання індивідуальних реабілітаційних програм [174, 189].

Діти, які зазнали ушкодження центральної нервової системи (ЦНС) в перинатальному періоді та не мали важкої інвалідності, мають підвищений ризик для довгострокового інтелектуального розвитку, мовних та рухових порушень, а також помірно негативний вплив на розвиток поведінкових порушень [97, 102, 109]. Проте, на сьогоднішній день в Україні відсутня офіційна статистика щодо наслідків лікування доношених дітей, які перенесли гіпоксично-ішемічне ушкодження при народженні та рівня їх медико-соціальної реабілітації.

Розвиток системи катамнестичного спостереження є важливим компонентом медичного спостереження за дитиною, яка має високий ризик психо-неврологічних порушень в подальшому. Короткочасні результати виживання або відсутність порушення здоров'я в ранньому дитинстві не достатні для оцінки та прогнозування стану здоров'я новонароджених дітей групи високого ризику [103]. Довготермінове катамнестичне спостереження покращить розуміння зв'язків між факторами ризику, технологіями лікування та розвитком дітей. Важливим є розробка програми для забезпечення безперервної спеціалізованої допомоги немовлятам, які були виписані з відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених з проявами пошкодження ЦНС та запобіганню або вчасній медико – соціальній корекції інвалідизуючих порушень розвитку [12, 20].

Потребує подальшого дослідження питання оцінки ризику та створення ранньої об'єктивної прогностичної моделі щодо виживання та захворюваності доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Потребує вивчення питання оптимізації системи катамнестичного спостереження, як важливого компоненту медичного спостереження за дитиною, яка має високий ризик психо-неврологічних порушень, з метою впровадження методів раннього втручання для попередження інвалідизації доношених новонароджених з гіпоксично-

ішемічною енцефалопатією [10, 189, 207].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей» (державний реєстраційний № 0115U007075).

Мета роботи – удосконалити критерії прогнозу соматичного та психоневрологічного розвитку дітей, що перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію в неонатальному періоді та поліпшити віддалені наслідки на підставі нових наукових даних щодо ролі прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП) в якості прогностичних маркерів

Завдання дослідження:

1. Оцінити чинники ризику і особливості перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених в залежності від віку та статі.
2. Встановити віддалені наслідки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених у дошкільному віці.
3. Визначити вміст в сироватці крові дітей, хворих на гіпоксично-ішемічну енцефалопатію, прозапальних цитокінів та їх зв'язок з віддаленими наслідками захворювання.
4. Удосконалити систему прогнозування перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених у дошкільному віці з урахуванням патогенетичної ролі запальних процесів в організмі.
5. Оптимізувати можливості медичної і соціальної корекції наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених у дошкільному віці.

Об'єкт дослідження – діти дошкільного віку, які в неонатальному періоді перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію.

Предмет дослідження - клініко-анамнестичні дані хворих на гіпоксично-ішемічну енцефалопатію в неонатальному періоді та упродовж перших 6 років життя, показники інструментального (нейросонографія) та

лабораторного обстеження, враховуючи вміст ІЛ-1 β , 6, ФНПа прогноз перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у дітей.

Методи дослідження: *клінічне спостереження* (збір скарг, даних анамнезу, фізичне обстеження); *лабораторні* (загальний аналіз крові, біохімічні показники крові, імуноферментні методи визначення ІЛ-1 β , 6, ФНПа; *Інструментальні* (нейросонографія); *статистичний аналіз* (статистична обробка результатів дослідження за допомогою методів варіаційної статистики та кореляційно-регресійного аналізу).

Наукова новизна роботи. Вперше отримано дані щодо гендерних особливостей перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в неонатальному періоді - новонароджені хлопчики з ГІЕ достовірно частіше страждали на апное, судоми та виразну протеїнурію.

Вперше встановлено наявність зв'язку між рівнем прозапальних цитокінів, досліджених в перші 3 дні життя доношених дітей з ГІЕ, та несприятливими наслідками ураження мозку у віці 12 місяців. Так, ІЛ-6 був у 3 рази вищим, ніж у дітей з ГІЕ без несприятливих віддалених наслідків. Показник ФНП-а в цій групі був вищим на 30%. Показники корелюють з оцінкою за Апгар при народженні, тривалістю ШВЛ та оксигенотерапії. Показник вмісту ІЛ-6 у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді є чутливим (73,3 %) і специфічним (72,2 %) маркером щодо прогнозування несприятливих віддалених наслідків ГІЕ.

Вперше показано, що формування інвалідності внаслідок ГІЕ має гендерні та вікові особливості. Так, серед дітей-інвалідів переважали хлопчики (69,57 %). З віком кількість дітей з встановленою інвалідністю зростала від 9,52 % у 1 рік до 15,65 % у 3 роки та залишалася без змін у віці 6 років.

Вперше з'ясовано, що серед патологічних станів дітей з наслідками ГІЕ переважали у віці 3 років анемія, виявлена у кожній четвертій дівчинки та кожного п'ятого хлопчика з важкою ГІЕ в анамнезі, офтальмологічні захворювання у 23,5 % хлопчиків цієї групи та бронхіальна астма у 9,52 %

дітей.

Вперше встановлено, що смертність дітей, що перенесли ГІЕ в неонатальному періоді, у перші 6 років життя склала 2, 72 %.

Доповнено наукові дані щодо чинників ризику виникнення гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених дітей, зокрема вплив стану здоров'я матері, ускладнення вагітності та пологів, новими даними про негативну роль групи крові А(II) та резус-негативного фактору та протективний вплив групи крові О(I). Підтверджено негативну роль чиннику низької акушерської активності (планового та екстреного кесарева розтину, вакуум-екстракції).

Отримано нові дані щодо поліпшення наслідків перенесеної ГІЕ: резервом є рання реабілітація у неонатальному періоді та ширше застосування амбулаторної реабілітації в умовах катамнестичного центру, а стаціонарної - в умовах неврологічного відділення та дитячих реабілітаційних центрів.

Практичне значення отриманих результатів. В результаті проведеного дослідження отримано дані про негативний вплив системного запалення на прогнозування несприятливих наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у дітей. Встановлено клініко-патогенетичне значення вмісту ІІ-6 та ФНП-а у сироватці крові дітей та їх зв'язок з інвалідністю у дошкільному віці.

На основі клініко-лабораторних показників розроблені достовірні дискримінантні моделі, які дозволяють з високою ймовірністю прогнозувати можливість виникнення та перебігу енцефалопатії у дівчаток і хлопчиків.

Резервом поліпшення можливостей корекції несприятливих наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених є рання реабілітація у неонатальному періоді та ширше застосування амбулаторної реабілітації в умовах катамнестичного центру, а стаціонарної - в умовах неврологічного відділення та дитячих реабілітаційних центрів. Важливим аспектом є соціальна адаптація дітей та родин у разі виникнення особливих потреб

внаслідок розвитку несприятливих наслідків. Проблема підвищення якості життя сімей з дітьми з порушеннями здоров'я та розвитку набуває сьогодні особливої актуальності в Україні. Однією з найбільш актуальних медико-психологічних та медико-соціальних проблем стає створення комплексних послуг для покращення якості життя дітей раннього віку з порушеннями здоров'я та розвитку й одночасне підвищення ступеня адаптованості сімей, де народжуються й виховуються такі діти. Враховуючи виявлені гендерні та вікові особливості формування інвалідності внаслідок ГПЕ важливим є застосування медичної та соціальної корекції негативних наслідків саме в період до трьох років життя. Оскільки для дитини раннього віку саме сім'я є вирішальним ресурсом її розвитку ефективність втручань підвищується при сімейноцентрованості роботи мультидисциплінарної команди фахівців. Раннє виявлення біологічних та соціальних чинників ризику щодо порушення розвитку дитини дає можливість своєчасно почати інтенсивну допомогу в ранньому віці, коли розвиток дитини особливо піддається впливу і є можливість запобігати появі обмежень як у функціонуванні сім'ї, так і в фізичному та психосоціальному розвитку дитини.

Впровадження результатів досліджень в практику. Окремі результати дослідження впроваджені у практику роботи центру катамнестичного спостереження ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства та дитинства», КП «Луцький клінічний пологовий будинок», КНП «Вінницька міська клінічна лікарні «Центр матері та дитини», навчальний процес кафедри педіатрії № 1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно виконав аналіз зарубіжної та вітчизняної наукової літератури відповідно до теми дисертації, здійснив патентно-інформаційний пошук, сформулював мету і завдання роботи. Автором визначено напрямок наукового дослідження, розроблено

методологію дослідження та визначено необхідний перелік біохімічних та інструментальних методів дослідження. Здобувач здійснив набір хворих по темі дослідження та їх об'єктивне обстеження. Автором проведено лікування хворих на гіпоксично-ішемічне пошкодження ЦНС та спостереження на базі кабінету катамнезу Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні з формуванням плану індивідуального плану реабілітації, виконано клінічні спостереження та проаналізовано результати клініко-лабораторних, біохімічних, інструментальних досліджень, статистичних звітів та медичної документації. Дисертант особисто провів обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів. Автором підготовлено до друку наукові праці і доповіді по темі дослідження, сформульовано висновки та практичні рекомендації, написано всі розділи дисертації.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи були представлені на науково-практичних конференціях: V Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Головні акценти сьогодення в невідкладній допомозі, інтенсивній терапії та анестезіології», (м Вінниця, 2021 р.), «Клінічні випадки в неонатології – мультидисциплінарний підхід» (Київ, 2019 р.), «Сучасна патоморфологічна діагностика в клінічній практиці лікаря» (Вінниця, 2019 р.), «Інноваційні технології медичної допомоги новонародженим» (Київ, 2015 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина: перспективи розвитку та інноваційні технології медичної допомоги новонародженим» (Чернівці, 2015 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових робіт, з яких 3 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК при МОН України, одна стаття опублікована в фаховому журналі, що індексується в наукометричній базі Scopus, 3 наукових праці було видано у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 200

сторінках машинописного тексту. Робота включає анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалу та методів дослідження, 4 розділи власних спостережень, аналіз та узагальнення отриманих результатів дисертаційної роботи, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 61 таблицею та 7 рисунками. Список використаної літератури містить 222 джерела (з яких 25 – кирилицею, 197 – латиницею).

РОЗДІЛ 1

ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНА ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ ТА ЇЇ НАСЛІДКИ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ), яка є наслідком перинатальної асфіксії, має поширеність від 1 до 3 на 1000 доношених новонароджених у західному світі та є значно більш розповсюдженою серед країн, що розвиваються [155]. Серед 136 мільйонів народжень на рік у світі, щонайменше 1 мільйон помирає від асфіксії. Більшість цих смертей зареєстровані у країнах з низьким чи середнім доходом. Хоча метаболічні розлади, генетичні і плацентарні фактори, дефекти згортання крові, материнські фактори можуть імітувати клінічну картину перинатальної асфіксії, техніки нейровізуалізації продемонстрували чіткі та специфічні зміни при енцефалопатії, характерної для доношених немовлят, що перенесли асфіксію [70].

Ризики незворотних пошкоджень та смерті від асфіксії та ГІЕ залишаються високими і вимагають включення до 65 % пацієнтів у програми нейропротекції, серед яких одною з найефективніших є терапевтична гіпотермія [55, 64, 98]. За результатами мета-аналізу 153 досліджень з усього світу, проведеного Mwankita колегами було виявлено, що серед 2161 виживших дітей з асфіксією 39,4 % (20,0-54,8 %) мали ризик неврологічного діагнозу в майбутньому, серед них 18,5 % (7,7-33,3 %) - ризик щонайменше однієї важкої патології, що веде до недієздатності/інвалідності, 5,0 % (0,1-13,3 %) – ризик щонайменше однієї патології середнього ступеня важкості та 10,0 % (1,4-17,9 %) – ризик щонайменше однієї «м'якої» патології. Найбільш поширеними станами були труднощі у навчанні, когнітивна затримка, затримка розвитку – 59,0 %, церебральний параліч – 21,0 %, порушення слуху – 20,0 % та зору – 18,0 %. Зі 153 досліджень лише 40 вивчали мультифокальні нервові ураження і серед 2815 включених дітей у 1048 дітей (37,0 %) виявили

нервові ураження, 32,0 % з яких (334 дитини) були мультифокальними [165].

Експерименти на тваринах продемонстрували, що незрілий мозок недоношених новонароджених є більш стійким до впливу гіпоксії-ішемії, ніж мозок доношених дітей. Причинами такої відмінності є нижча церебральна метаболічна активність, нижча чутливість до нейротрансмітерів з потенційною нейротоксичністю і більша пластичність незрілої центральної нервової системи [117, 192]. Разом з тим, у плодів та доношених новонароджених церебральна гіпоксія-ішемія є одною з провідних причин смертності та захворюваності серед тих, хто вижив [86]. Слід зауважити, що при цьому нейропатологія, що формується у таких дітей, значною мірою відрізняється серед доношених та недоношених немовлят.

1.1 Визначення і термінологія

Упродовж багатьох років у середовищі неонатологів і неонатальних неврологів продовжується дискусія щодо термінології та визначень ключових патологічних неврологічних станів у новонароджених дітей. Відійшли в історію терміни «порушення мозкового кровообігу», «перинатальна енцефалопатія», «ушкодження головного мозку». Термін «неонатальна енцефалопатія» охоплює низку понять, що об'єднують ураження центральної нервової системи в пери- та неонатальному періодах, в результаті ряду причин, серед яких гіпоксичні, інфекційні, токсичні, метаболічні, травматичні, генетичні та полівалентні причини. В свою чергу, поняття «гіпоксично-ішемічна енцефалопатія» відображує девіантну неврологічну поведінку в неонатальному періоді за перенесеною гіпоксією-ішемією [159]. Раніше широко використовувався термін «постасфіктична енцефалопатія», а зараз багато хто вважає доцільнішим термін «неонатальна енцефалопатія», беручи до уваги, що причини енцефалопатії не завжди очевидні. Важкість ГІЕ може бути розцінена як легка, помірна чи важка, залежно від клінічних ознак, поданих у широко розповсюдженій шкалі Sarnat and Sarnat. Останнім часом

були розроблені і інші оціночні системи для визначення важкості ГІЕ, наприклад шкала Thompson [57].

Гіпоксією (аноксією) вважається часткова нестача або повна відсутність надходження кисню до тканин мозку, в той час як гіпоксемія зображає дефіцит кисню у крові [4].

Ішемія – це часткове чи повне припинення кровопостачання органу (наприклад, мозку), що впливає на доставку не тільки кисню, але і енергетичних субстратів (наприклад, глюкози) до тканин. Загалом, ішемія може бути результатом низького серцевого викиду при недостатності кровообігу, але локальна мозкова ішемія, або ішемічний інсульт, виявляється значно частіше в останні десятиліття як у доношених так і у недоношених немовлят завдяки краніальній МРТ, що є чутливим методом діагностики інсультів [200].

Асфіксія, що з грецької мови перекладається як «задуха», зображає переривання надходження кисню через плаценту та пуповину до плода, що веде до комбінації гіпоксемії та гіперкапнії [4]. Запуск патологічного метаболізму призводить до порушення як церебральної, так і системної гемодинаміки викликаючи поліморфні зміни у всіх органах та системах організму, особливо серцево-судинній та нирках [2, 212]. У випадку тотальної зупинки оксигенації уже за лічені хвилини розпочинається анаеробний гліколіз, накопичення лактату та розвивається метаболічний ацидоз, який можна визначити шляхом вимірювання газів крові [52, 61]. Крім того, наростаюча брадикардія у плода ще більше поглиблює процес ішемії і погіршує прогноз для мозку [85, 91, 124, 156].

1.2 Сучасні погляди на патофізіологію ГІЕ

Важке фетальне гіпоксично-ішемічне ураження впливає на увесь організм і його ефекти добре вивчені на тваринних моделях і сьогодні розглядаються, як трьохфазне ураження мозку [87, 232]. Гіпоксично-ішемічне

ураження може виникнути у будь-який час протягом вагітності, пологів та неонатального періоду. Вид пошкодження мозку зазвичай обумовлений гестаційним віком плода та часом виникнення і може бути результатом як материнських, матково-плацентарних так і плодових проблем [52].

Все частіше у літературі з'являються дані щодо статевої детермінації ГІЕ. Посилений нейрогенез, низький показник мітохондріальної дисфункції та активніша протизапальна відповідь мікроглії у осіб жіночої статі дозволяють стверджувати, що немовлята чоловічої статі більш схильні до ГІЕ [41, 82].

Недоношені діти. У більшості випадків, виникнення гострої тотальної ішемії на ранніх етапах гестації веде до внутрішньоутробної загибелі плоду, у випадках виживання наслідки зазвичай носять катастрофічний характер. Плід достатньо стійкий до більш помірної гіпоксії і тому нормальне функціонування кардіоваскулярної системи може тривати до 1 години навіть з PaO_2 15 мм.рт.ст. При тривалішому перебігу помірної гіпоксії церебральна перфузія залишатиметься в нормі, хоча буде розвиватись асиметрична затримка внутрішньоутробного розвитку [17]. Рівні лактату при цьому будуть дещо підвищуватись, вказуючи на анаеробний гліколіз у деяких тканинах. Знижена чутливість незрілого мозку недоношеної дитини до пошкодження пояснюється попередніми умовами, залежно від того, чи мала дитина низькоінтенсивні (непошкоджуючі) гіпоксичні епізоди перед тим, як перенести значний ішемічний вплив [26, 212, 217].

Доношені діти. У більш зрілих плодів період легкої чи помірної гіпоксемії викликає типові зміни - порушення свідомості, м'язевого тонусу, сухожилкових та неонатальних рефлексів, дихання, серцебиття та виникнення міоклонусів чи судом [83]. На початкових етапах зростає артеріальний тиск, що допомагає забезпечити перфузію мозку та серця за кошт інших органів, але при тривалій гіпоксемії брадикардія наростає і незворотне ушкодження мозку може з'явитись уже через 10-15 хвилин. Стовбур мозку здатен забезпечувати свій метаболізм в умовах тривалого помірному дефіциту кисню довше за

рахунок півкуль, де ділянки басейнів судин виявляються у найбільшій загрозі щодо пошкодження. В той же час, гостра та інтенсивна ішемія, яка буває при пролапсі петель пуповини чи розриві матки, одразу пошкоджує базальні ганглії і стовбур [107].

Патогенез ушкодження мозку. На противагу ішемічному інсульту у дорослих, неонатальна ГПЕ у більшості випадків характеризується комбінацією церебральної гіпоксії (та ішемії через брадикардію) та наступною реперфузією і потенційним надмірним перерозподілом кисню. Усвідомлення внеску реперфузії у процес церебрального пошкодження призвів до обмеження використання додаткової оксигенації під час неонатальної первинної реанімації новонародженого [87].

Гостра гіпоксія-ішемія призводить до подій, які можна категоризувати, як рання (первинна) та відстрочена (вторинна) нейрональна смерть. Раніше були відомі два окремі основні паттерни клітинної загибелі у новонароджених: некроз, як літична деструкція клітин, та апоптоз, як запрограмована клітинна смерть, залежна від АТФ. Сучасні дослідження розглядають ці паттерни загибелі клітин як взаємопродовжувані процеси. Фінальний шлях залежить від стану тканини та вмісту кисню [111].

Раннє або первинне нейрональне пошкодження виникає в результаті цитотоксичних змін, викликаних недостатністю мікроциркуляції, інгібіцією енерго-продукуючих молекулярних процесів, наростанням позаклітинного ацидозу і неспроможністю Na^+/K^+ -аденозин трифосфатазних (АТФ-азних) мембранних насосів, що веде до накопичення надлишкового Na^+ і Cl^- в клітині, затримки у ній рідини (цитотоксичний набряк). Також ініціюється продукція вільних радикалів, що в подальшому порушує нейрональну цілісність. Якщо не будуть зупинені, ці процеси призведуть до нейрональної смерті шляхом некрозу у короткий термін після гострого інсульту [122].

Відновлення та реперфузія, що відбуваються під час реанімаційних дій, відкривають шляхи до розуміння пізнього (вторинного) неврологічного

пошкодження, опосередкованого відносно великою кількістю патофізіологічних механізмів. Зокрема, в експериментах було показано, що вторинний дефіцит енергії починається в проміжок між 6 і 8 годинами після первинного впливу. До цього часу навіть рівень лактату у неонатальному мозку не перевищує норму, а після 8 годин стрімко наростає до піку у 48-72 години. Термін «дефіцит енергії» відображає той факт, що високоенергетичні фосфати виснажуються і зникають, що видно *in vivo* при фосфорній магнітно-резонансній спектроскопії. Даний процес є наслідком змін у мітохондріях і може тривати до 72 годин чи навіть довше після гострого епізоду гіпоксії-ішемії. Часові межі гіпотермії в якості нейропротекції засновані на цьому «терапевтичному вікні» в 6 годин до початку вторинного «енергетичного провалу» [192].

Глутаматна токсичність. Вторинна нейрональна загибель або ексайтотоксичність – це складний каскад внутрішньоклітинних реакцій, результатом якого є некроз або апоптоз. Термін ексайтотоксичність, вперше використаний у 1970-х роках, використовується для опису загибелі клітин, опосередкованої надмірною стимуляцією позаклітинних збудливих амінокислотних глутамат чутливих рецепторів [32, 33, 81]. Надмірне нейрональне збудження, що є наслідком асфіктичного епізоду, медіюється через глутаматну токсичність. Основну роль у процесі некрозу в даному випадку відіграє підвищений рівень глутамату. Він активує N-метил-D-аспартат (NMDA) рецептори, які, в свою чергу, індукують неконтрольоване відкриття кальцієвих каналів і його надмірне надходження в клітину. Висока концентрація цього іону сприяє активації кальцій-залежних протеаз, ліпаз і дезоксирибонуклеаз, вироблення АФК, окисного стресу, цитотоксичного набряку, мітохондріальної дисфункції. Мітохондріальна недостатність є ключовим кроком запуску відстроченої загибелі клітин [47, 105, 192].

Варто зауважити, що механізм смерті клітин мозку у новонароджених відрізняється від такого у дорослих. Моделювання його вимагає специфічних неонатальних тваринних моделей.

Вільнорадикальне окислення. Кисневі вільні радикали викликають пероксидацію ненасичених жирних кислот і, оскільки мозок особливо багатий на поліненасичені фосфоліпіди, він виявляється надзвичайно чутливим органом для вільнорадикальної атаки. Механізми інгібування продукції вільних радикалів не достатньо розвинені у новонароджених. Ендотелій мозкових артеріол є основним джерелом продукції вільних радикалів, зумовлений дією ксантин оксидази, алелейтрофіли, мікроглія та інтернейрональні структури також можуть виступати в цій якості. Під час реперфузії ендотеліальна вільнорадикальна продукція веде до підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру, вивільненню фактора активації та адгезії тромбоцитів, накопиченню нейтрофілів, що може мати вплив на целюлярне пошкодження [147, 233]. Реанімація новонароджених дітей з використанням 100% кисню викликала тривалі зміни у системі окисленого глутатіону, і, як наслідок, надлишкову продукцію кисневих вільних радикалів.

Особливо важливим механізмом, що сприяє чутливості мозку новонародженого до вільнорадикальної атаки, є наявність вільного заліза. Не зв'язане з білком (вільне) залізо виявляється у вищих концентраціях у новонароджених завдяки низьким рівням трансферину. Вільне залізо каталізує слабо-реактивні молекули кисню до більш токсичних вільних радикалів через реакцію Фентона. Є докази, що в межах 24 годин після епізоду гіпоксії-ішемії підвищеним виявляється рівень інтранейронального вільного заліза, що зберігається протягом кількох тижнів.

Ще одним важливим вільнорадикальним механізмом є нейрональна продукція нітрит оксиду (NO). Він продукується трьома ізоформами ферменту нітрит оксид синтетази (NOS): нейрональною, ендотеліальною та індукованою. Продукція NO запускається внутрішньоклітинним кальцієм, надлишкова концентрація якого є нейротоксичною. Вважається, що до 80% токсичності N-метил-D-аспартату (NMDA) медіюється через NO. Надлишок NO може спричинити розрив ланцюгів ДНК, викликаючи апоптоз і посилюючи ураження мозку. При цьому ендотеліальні NO є необхідними для

забезпечення церебральної перфузії. З метою нейропротекції перспективно використовувати специфічні інгібітори тільки для нейрональної та індукованої NO [102].

Апоптоз. Даний механізм, ймовірно, є найважливішим у розвитку нейрональної смерті у новонароджених з ГІЕ. Гістологічно його можна відрізнити від некрозу по стисканню клітини зі збереженням клітинної мембрани, тоді як при некрозі виявляється розрив клітини з вторинними запальними явищами. Деградація ДНК, що розвивається при апоптозі, дає характерний драбинчатий вигляд при електрофорезі в гелі [180].

Цитокіни. Існують докази, що деякі прозапальні цитокіни, що активуються в процесі гіпоксії-ішемії ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , IL-18) мають нейротоксичні властивості. Широка експресія цих речовин, знайдена у мікроглії, показує, що ГІЕ може ініціювати запальну відповідь в умовах відсутності інфекції. Дослідження показують, що високий вміст даних цитокінів характерний для новонароджених з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку та корелює з низькими показниками за шкалою Апгар, ацидозом пуповинної крові [1]. Окрім цитокінів, роль таких сполук як CSF neopterin and beta-2-microglobulin у виникненні нейроспецифічного запалення також активно досліджується [68].

На питання щодо факторів ризику ГІЕ у лікарів і досі не має єдиної прийнятої відповіді [171]. Проаналізувавши актуальні дослідження ми виділили такі основні фактори, що обумовлюють важкість ГІЕ у новонароджених: 1) клітинна сприйнятливість, 2) зрілість, 3) васкулярні басейни, 4) регіональна сприйнятливість, 5) тип та тривалість гіпоксично-ішемічного епізоду та 6) інші, такі як генетична схильність та плацентарні фактори.

1) Під клітинною сприйнятливістю мається на увазі, що у доношених дітей найбільш чутливими до пошкодження є нейрони, тоді як у недоношених – олігодендроцити, попередники нейронів і самі нейрони [180].

2) Щодо зрілості, то гестаційний вік грає значну роль, оскільки у

надзвичайно незрілих дітей, в зв'язку з нейрональною міграцією, ішемія може призвести до гетеротопії, полімікрогрії, пізніше – до ушкодження білої речовини мозку з розвитком кістозної перивентрикулярної лейкомаляції, ризику внутрішньокраніального крововиливу, ушкодження базальних гангліїв та таламусу. У зрілих доношених дітей переважно відбувається ушкодження глибоких шарів сірої речовини та порушення ліквороциркуляції [191, 193]. Не лише термін гестації при народженні, але й відповідність йому є важливим фактором. Так, у дітей народжених доношеними, але із затримкою внутрішньоутробного розвитку та малою щодо гестаційного віку масою, достовірно частіше діагностують ГІЕ [180, 185, 194].

3) Васкулярні басейни обумовлюють локалізацію уражень та їх наслідків залежно від того, які саме церебральні артерії включені у процес. Так, у доношених новонароджених кортикальний водорозділ (парасагітальна ділянка) представлений між трьома головними артеріями, що кровопостачають кожен півкулю. Volpe та колеги, використовуючи позитронно-емісійну томографію, продемонстрували стійке зниження кровотоку цієї ділянки у більшості постасфіктичних доношених немовлят з ГІЕ. Обмеження перфузії в малих судинах мозку також може призвести до перивазального некрозу [200].

4) Регіональна сприйнятливості означає, що деякі ділянки мозку з особливо високим метаболізмом, такі як задні та бічні таламічні ядра, є більш чутливими до впливу гіпоксії. Ще одним фактором регіональної сприйнятливості можна вважати особливості розподілу глутаматних рецепторів [170].

5) Тип та тривалість гіпоксично-ішемічного епізоду, що моделювався на тваринах, показав суттєву різницю. Так, при моделюванні гострої важкої гіпоксії переважно виникали ураження таламусу, стовбуру мозку та структур спинного мозку. При моделюванні пролонгованої хронічної гіпоксії (1-5 годин) ураження мали місце у півкулях мозку, особливо в ділянках водорозділу, часто поєднані з втягненням у патологічний процес гіпокампа,

парієтальних, потиличних ділянок та стовбуру мозку [83].

б) Інші фактори включають наявність гіпертермії у матері в пологах, голодування плоду, сепсис та багатоплідну вагітність. Плацентарні зміни теж чітко простежуються серед дітей з ГІЕ – незрілість плаценти асоціюється з ушкодженням білої речовини та порушенням ліквородинаміки, тоді як запальні явища – з ураженням гангліїв і таламусу [49, 60, 85, 168]. Поліморфізм генів, зокрема сімейства глутатіон-трансфераз (GSTT1, GSTM1, GSTP1), ренін-ангіотензинової системи (ACE, AGT2R1), достовірно частіше зустрічається у дітей з ГІЕ [172]. Високий ІМТ та ожиріння у матері корелює із важкістю ГІЕ та тривалістю перебування у відділенні інтенсивної терапії [94, 160]. Популяційні когортні дослідження пов'язують підвищений ризик ГІЕ у новонароджених з низьким рівнем доходів матерів, шкідливими звичками та інфекційними ураженнями, тривалим перебігом другого періоду пологів [178, 210, 211].

1.3 Сучасні методи діагностики та прогнозування наслідків ГІЕ

Наразі є доступними багато різних методик для визначення та попередження неврологічних наслідків у доношених дітей з ГІЕ, але питання чітких міжнародних критеріїв для встановлення ступеню важкості та діагностики у перші 6 год життя залишається дискутабельним [71, 188]. Американський коледж акушерів та Американська академія педіатрії (AAP) рекомендують, щоб діагноз ГІЕ включав: 1) наявність травмуючого епізоду, що виникає безпосередньо перед або під час пологів, наприклад, розрив матки або відшарування плаценти; реєстрація серцевого ритму плода, що відповідає гострому антенатальному або інтранатальному ураженню; 2) наявність фетального ацидозу та низька оцінка за шкалою Апгар; 3) ознаки поліорганної недостатності, що проявляється патологіями серця, печінки або нирок, (4) нейровізуалізацію за допомогою МРТ, що відповідає гострому перинатальному ураженню та виключає інші причини [14, 15, 46].

Клінічне обстеження. Клінічна картина ГІЕ неоднорідна. Вона характеризується не тільки такими неврологічними проявами, як зміна тону м'язів та рухової активності, пригнічення рефлекторної діяльності, судомним синдромом, а й ознаками дисфункції інших органів та систем [101, 205]. Окрім прогностично несприятливих факторів, маркером сприятливого прогнозу є короткострокове неврологічне покращення у перші 4 доби життя, яке корелює з позитивними результатами розвитку нервової системи через 18–24 місяців [104]. Тому, клінічний огляд має бути частиною комплексної оцінки для прогнозування при НІЕ.

Класичним методом діагностики ГІЕ є класифікація Sarnat (1976 р.), що базується на клінічних та електроенцефалографічних даних у перші 24 години. Широко розповсюджена спрощена варіація цієї шкали, що дозволяє швидко визначити дітей, які можуть бути включені в протокол терапевтичної гіпотермії [72, 75, 162].

Неонатальна електроенцефалографія (ЕЕГ). Метод дозволяє оцінити неврологічну цілісність після перенесеної гіпоксії-ішемії та прогнозувати віддалені неврологічні зміни [42]. У новонароджених використовується 16-канальна ЕЕГ, що проводиться вдень та вимагає висококваліфікованого технічного персоналу та досвідченого нейрофізіолога для інтерпретації результатів. Така ЕЕГ дозволяє отримати детальну інформацію, а, якщо проводиться з одночасним відеозаписом, допомагає зареєструвати навіть субклінічні судоми. В одному з досліджень показано, що менше ніж 10% неонатальних судом були коректно ідентифіковані персоналом, порівняно з використанням відео-ЕЕГ [167]. Як нормальні, так і значною мірою аномальні результати ЕЕГ мають високу прогностичну цінність (до 84 %), особливо при здійсненні моніторингу через 6 годин після народження з повторними оцінками в динаміці. ЕЕГ-активність повністю диференційована у доношених дітей, що дозволяє уникнути помилок при аналізі низькочастотних та високочастотних дельта- та тета-ритмів [221].

Викликані потенціали. Метод викликаних потенціалів може додати

ясності при прогнозуванні наслідків ЕЕГ. Метод викликаних потенціалів, особливо у комбінації з нейрофізіологічними тестами є одним із найкращих нейрофізіологічних прогностичних маркерів. Стовбурові слухові викликані потенціали і зорові викликані потенціали технічно простіші у виконанні, ніж сомато-сенсорні викликані потенціали. Через те, що ГІЕ є загальноновизнаним фактором ризику сенсоневральної втрати слуху, метод слухових викликаних потенціалів рекомендовано усім дітям високого ризику. Чутливість, специфічність, позитивна прогностична цінність та частота хибно негативних результатів становить 40,5 %, 87,8 %, 75,0 % і 59,5 % відповідно [65, 66]. Зорові викликані потенціали – це електричний сигнал, згенерований потиличною ділянкою кори у відповідь на візуальні стимули, аналіз якого є також хорошим пре диктором (позитивна прогностична цінність 77,0 %) церебральних зорових порушень при ГІЕ. Сомато-сенсорні викликані потенціали технічно найбільш складно проводити і це займає багато часу, проте їх прогностична цінність є найвищою (82 %) для прогнозування несприятливих неврологічних наслідків, включаючи функціональні порушення, такі як зниження ІQу дітей з перенесеною ГІЕ [170].

Нейровізуалізація. Різноманітні візуалізуючі технології можна використовувати при оцінці стану мозку, проте у новонароджених МРТ показала найбільшу ефективність, порівняно з нейросонографією (НСГ) та комп'ютерною томографією (КТ) [50, 107, 114]. Нейросонографія має недостатню інформативність у якості визначення відхилень у доношених дітей з ГІЕв порівнянні з МРТ та КТ діагностикою, проте має ряд переваг таких, як доступність, неінвазивність, економічність [45, 90, 121, 218]. Цей метод корисний при повторюваному проведенні впродовж першого тижня життя для визначення церебрального набряку (зімкнуті щілиноподібні шлуночки), особливо при використанні кольорового Допплера [23, 51, 98, 218]. Вимірювання індексу резистентності мозкових артерій під час НСГ може слугувати раннім маркером ураження головного мозку [204]. КТ менш чутлива, в порівнянні з МРТ, при детекції ураження сірих ядер, що є типовим

для доношених дітей з ГІЕ, однак метод особливо ефективний для виявлення травматичних ушкоджень мозку та оболонкових крововиливів. Разом з тим, варто оцінити користь-ризик КТ у новонароджених з огляду на рентгенівське навантаження.

МРТ діагностика є не тільки «золотим стандартом» нейровізуалізації ураження головного мозку, але і предиктором несприятливих наслідків [97, 128, 213]. Метод дозволяє виявити відхилення та якісно візуалізувати в цілому базальні ганглії, таламус та водороздільні ділянки, розрізнити кортикальну та білу речовину, фокальні та дифузні кістозні та гліозні ураження, крововиливи та тромбози. Ранні зміни на МРТ корелюють з даними, отриманими від ЕЕГ [55, 74, 83, 131, 143]. Розширити діагностичний пошук можуть МР-ангіо- та венографія, протонна чи фосфорна МР-спектроскопія, що дозволяють визначити метаболічні церебральні показники – внутрішньоклітинний алкалоз, глікемію [34]. Не дивлячись на те, що ці методи вважаються найпотужнішими у діагностиці ГІЕ у новонароджених на ранніх етапах, потрібно пам'ятати, що після першого тижня життя МРТ картина характеризується «псевдонормалізацією», що знижує прогностичну цінність методу на пізніших термінах [97].

Біохімічні маркери. Сьогодні жоден з маркерів крові, які рутинно визначаються у новонароджених не мають доказової цінності у прогнозуванні виникнення ГІЕ [158, 164]. У якості потенційних біомаркерів ушкодження головного мозку тестуються гази крові, ранні рівні лактату, печінкові ферменти (лактат дегідрогеназа, лужна фосфатаза), цитокіни, гіпоксантин у спинномозковій рідині, ізопростани та більш специфічні мозкові протеїни, такі як креатинін кіназа, білок S-100В та нейрон-специфічна енолаза [5, 25, 26, 62, 79, 172, 234]. Не зважаючи на те, що ці субстанції можуть відображати важкість гіпоксії-ішемії чи навіть важкість ураження мозку, вони мають обмежену прогностичну цінність щодо віддалених наслідків через брак специфічного мозкового походження [78].

Нейропротекція у комплексному лікуванні пацієнтів з ГІЕ передбачає не

лише забезпечення мозкового гомеостазу, але й підтримку стабільності функціонування усіх систем. Рання поява стійкої легеневої гіпертензії, гострої ниркової недостатності, судом, необхідність у тривалому зондовому харчуванні є несприятливим фактором і асоціюється з гіршим неврологічним результатом та летальним наслідком [37, 69, 108, 126, 224]. Підтримка дихання, міокардіальної скоротливості, ренальних функцій, коагуляційного гомеостазу, адекватногонустрітивного рідинного забезпечення грає провідну роль у відновленні оптимального неврологічного статусу дитини з ГПЕ та терапії ранніх несприятливих наслідків [35, 108].

У кожного четвертого новонародженого з ГПЕ діагностується стійка легенева гіпертензія у неонатальному періоді [39, 200]. Перинатальна гіпоксія, ацидоз, порушення роботи серця та патології легень як в сукупності, так і самостійно є потенційними механізмами розвитку легеневої гіпертензії у новонароджених з ГПЕ [38, 40, 132]. Ефективність лікувальної тактики у вигляді екстракорпоральної мембранної оксигенації, яка набуває популярності у країнах Європи є суперечливою і пов'язана з вищою смертністю та розвитком інвалідності при застосуванні її у комплексі з лікувальною гіпотермією у новонароджених з важкою та помірною ГПЕ [39, 40].

Гіпоглікемія є додатковим несприятливим фактором при ушкодженні мозку у новонароджених [54]. Наявність кетонових тіл, як альтернативного палива для мозку, дещо згладжує енергетичний дефіцит. Гіпоксія-ішемія ненадовго стимулює експресію білків, що транспортують глюкозу крізь гематоенцефалічний бар'єр, проте цей ефект триває не більше 72 годин, після чого спостерігається поширення клітинного нейронального некрозу, оскільки потреби споживання мозком глюкози наростають [101, 110]. Деякі дослідження демонструють кореляційний зв'язок між гліцальним рівнем глюкози та важкістю ГПЕ [179], проте доцільність інфузій глюкози у якості протективної стратегії після епізоду гіпоксії-ішемії залишається суперечливою, так як очевидно гіперглікемія не є бажаною і повинна бути уникнена [54, 166]. Натомість, регулярний моніторинг рівня цукру у крові з

метою забезпечення нормоглікемії після реанімації є критично необхідним.

Пароксизмальні стани, особливо повторні, будучи ознакою помірної чи важкої ГІЕ, мають значний та пролонгований негативний вплив на мозок, що розвивається [53]. Тому повинні бути проліковані навіть у випадку субклінічного перебігу з маніфестацією лише на ЕЕГ. Слід зауважити, що існує недооцінка частоти судомного синдрому у новонароджених, що веде до вторинного пошкодження клітин та погіршення прогнозу і потребує ретельного моніторингу персоналом. Цілком ефективна антиконвульсивна терапія в неонатальному періоді є складним завданням [53, 93]. Дослідження показують, що використання фенобарбіталу у якості монотерапії судом при ГІЕ дає повний контроль над судомами у менш ніж 50 % випадків. Поєднання фенобарбіталу з фенітоїном незначно покращує картину і дозволяє зупинити судоми лише у половини пацієнтів. В той же час, використання високодозного (40 мг/кг) введення фенобарбіталу у доношених дітей з ГІЕ дозволило значно знизити важкість неврологічної інвалідності в майбутньому. Потрібно брати до уваги, що фенобарбітал може справляти токсичну дію на мозок недоношених дітей, погіршуючи їх прогноз. Інші протисудомні засоби включають фенітоїн, бензодіазепіни (клоназепам, мідазолам, лоразепам), лідокаїн (ефективність біля 76 %), тіопентал, вальпроат натрію, ламотриджин та леветірацетам, їх безпека та ефективність продовжують вивчатись [229]. Питання оптимальної тривалості протисудомної терапії теж залишається відкритим.

Останні роки розвитку інтенсивної неонатології привнесли в менеджмент дітей з ГІЕ специфічні нейропротективні стратегії. Найбільш ефективною з них є лікувальна гіпотермія, яка стала стандартом медичної допомоги для новонароджених з ГІЕ різних ступенів важкості [55, 56, 129, 215]. Хоча терапевтична гіпотермія, розпочата відразу після народження і є стандартом лікування ГІЕ, вона не забезпечує повної нейропротекції. Навіть після повного курсу гіпотермії у новонароджених спостерігаються важкі неврологічні порушення, когнітивні та рухові дефіцити [36, 65, 67, 102].

Гіпотермія має властивість знижувати мозковий метаболізм і споживання АТФ нервовою тканиною, і, як наслідок, значно покращує виживання та неврологічний прогноз у 18 місяців. Охолодження усього тіла чи лише голови дитини показує еквівалентні результати. Терапевтичне вікно в 6 годин та тривалість терапії гіпотермією (72 години) базуються на даних про вторинний енергетичний «провал» в патогенезі ГІЕ на тваринних моделях [22, 106, 182]. Слід враховувати, що фаза терапевтичного вікна може завершитись до моменту пологів, і застосування даного нейропротекторного методу буде неефективним [8].

Дана процедура потребує ретельного цілодобового моніторингу, респіраторної підтримки, седації, знеболення та часто пов'язана з виникненням ускладнень після зігрівання [43, 64, 169, 202]. Потреба високоспеціалізованого обладнання та великої кількості протипоказів [214] ускладнює можливість проведення лікувальної гіпотермії, особливо у країнах з низьким та середнім рівнем життя, що призводить до того, що до 87% новонароджених з діагнозом ГІЕ не отримують належної нейропротекції [86].

Серед інших стратегій досліджуються ефект впливу блокаторів кальцієвих каналів, сульфату магnezії (антагоніст NMDA рецепторів), мелатоніну (антиоксидант, антиапоптозний ефект), еритропоєтину (стимуляція факторів росту, включаючи судинний ендотеліальний фактор росту і нейротрофічний фактор), N-ацетилцистеїну (попередник глутатіону, антиоксидант), аллопуринолу (інгібітор ксантин оксидази) і ксенону (антагоніст NMDA рецепторів, анестезуюча дія, потенційний нейропротектор) [84, 89, 99, 105, 161, 176, 209]. Активно вивчаються нейропротекторні ефекти колонієстимулюючого фактору гранулоцитів (G-CSF). Глікопротеїн за будовою, який бере участь у стимуляції виживання клітин, проліферації та функції попередників нейтрофілів і зрілих нейтрофілів він добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр і шляхом інгібування апоптозу та запалення демонструє свою нейропротекторну дію у дослідженнях як *in vivo*, так і *ex vivo* [88]. Також існують дослідження щодо нейропротекторного ефекту кофеїну

цитрату, хоча дані щодо його впливу на нервову систему суперечливі [63].

ГІЕ та її наслідки вносять суттєвий вплив у дитячу захворюваність та інвалідність. Прогноз залежить від багатьох факторів, включаючи тривалість і важкість ішемії, гестаційний вік, наявність судом, наявність асоційованих інфекцій, метаболічних чи травматичних супутніх патологій та гендерна приналежність [126, 157]. І хоча індивідуальний прогноз скласти буває важко, деякі показники можна вважати чіткими предикторами смерті і неврологічної захворюваності у дітей з ГІЕ:

- Тривала дуже низька оцінка за Апгар (менше 3 протягом 20 хвилин)
- Тривала відсутність (чи не можливість забезпечити) спонтанного дихання (апное понад 30 хвилин) [48, 199]
- Тривалі персистуючі неврологічні відхилення у неонатальному періоді:
 - Патологічні явища на нейросонограмі і МРТ [198]
 - Патологічна електрофізіологічна картина: низьковольтажна чи амплітудно-інтегрована ЕЕГ, фоновий паттерн, епілептичний статус, патологічні результати викликаних потенціалів (слухових, зорових, сомато-сенсорних).

Важливо, що детермінанти несприятливих неврологічних результатів не завжди обмежуються ушкодженням головного мозку, і що дисфункція серцево-судинної системи у першу добу життя є несприятливим фактором ГІЕ та предиктором летального наслідку хвороби [44, 58, 124, 156]. Порушення міокарда правого, та в меншій мірі лівого шлуночків, стійка легенева гіпертензія є важливими прогностичними маркерами, що дозволяє вважати ЕхоКГ цінним діагностичним і прогностичним інструментом ГІЕ [100, 130, 226].

Протягом останніх років з'являється все більше досліджень, які підтверджують значення етнічної приналежності, соціально-економічного та культурного рівня сім'ї для прогнозу наслідків ГІЕ та наявності

катамнестичного спостереження [175].

Клінічні дослідження показали, що діти з легкою ГІЕ практично не мали ризику неврологічних відхилень у майбутньому, серед дітей з помірною ГІЕ 75% виживають без важкого неврологічного дефіциту, а діти з важкою ГІЕ мають найгірші наслідки: від 50 до 100 % смертності та 65-75 % інвалідизуючої патології [102, 103]. Клінічні дослідження спрямовані на виявлення віддалених несприятливих наслідків легкої ГІЕ показали, що у дітей спостерігався клінічно значимий дефіцит когнітивних функцій у 2-річному віці визначений за допомогою шкали BSITD-III, але подібні показники мови і моторики, що свідчить про те, що легка ГІЕ також має негативний ефект на нервовий розвиток [59, 71]. У підлітковому віці діти, які перенесли ГІЕ легкого та помірного ступеня частіше мають нейропсихологічні проблеми, гірші результати у навчанні та труднощі під час спілкування. Слід зауважити, що достовірної різниці між результатами дітей з легкою та помірною ГІЕ не визначалось [109].

Існує велика кількість шкал, що з достатньо високою точністю можуть спрогнозувати наслідок у дітей з ГІЕ у віці 12 місяців [227]. Одним з найсильніших предикторних критеріїв є наявність виражених судом, підтверджених ЕЕГ, що, в поєднанні з іншими ознаками, дає можливість коректно прогнозувати наслідок у 30 місяців у 87% випадків [181].

Найбільш гетерогенною є структура віддалених наслідків у дітей з ГІЕ помірного ступеня. Такі діти, хоч і не мають важкого неврологічного дефіциту, можуть мати нижчі показники інтелекту, мінімальну неврологічну дисфункцію, моторні труднощі, синдром гіперактивності та дефіциту уваги, що вимагає додаткової підтримки у навчанні та відвідування спеціалізованих шкіл [33, 92]. Від 16% до % новонароджених з помірною ГІЕ у віці 18-24 місяців мають інвалідність у вигляді ДЦП та аутизму [73]. Дефекти мови, які виникають у віці 2-3 років асоційовані з ураженням виявленим на МРТ та мають гендерну та соціально-економічну залежність. Достовірно частіше мовний дефіцит визначається у хлопчиків. Слід зауважити, що такі ранні

діагностичні критерії як шкала Сарнат та показники газів крові не мають залежності від порушенням мовної функції у дітей [80].

Отже, аналіз наукової літератури свідчить про велику актуальність проблеми гіпоксично-ішемічної енцефалопатії не лише в неонатальному періоді, а й за його межами. Актуальними є питання своєчасного і адекватного надання допомоги вагітній при виникненні антенатальної гіпоксії, раціонального родорозрішення, проведення інтенсивної терапії новонародженому. Не менш важливими є питання віддалених наслідків перенесеної патології, формування інвалідності, погіршення якості життя родини, в якій росте дитина – інвалід.

Дотепер відкритими є питання, що стосуються деяких ланок патогенезу ураження мозку, зокрема роль системного запалення. Потребує доказу можливість використання прогностичного значення показників інтерлейкінів у формуванні віддалених інвалідизуючих наслідків.

Невирішеними залишаються проблеми спостереження та оптимального менеджменту дітей, які перенесли патологію в неонатальному періоді – де, як довго, які критерії оцінки?

Не створені дієві системи моделювання та прогнозування наслідків залежно від статі та важкості неонатальної патології.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

2.1 Дизайн, матеріали та методи дослідження

Дослідження є проспективним, етапи якого були проведені в неонатологічному центрі та центрі катамнестичного спостереження КНП Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР, яка є клінічною базою кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Задля досягнення поставленої мети було обстежено 214 дітей віком від 0 до 6 років. До основної групи були залучені 174 дитини, які народилися в терміні гестації 37-41 тижнів та в неонатальному періоді перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію. Розподіл дітей на групи залежно від важкості ГІЕ проведено відповідно до рекомендацій ВООЗ [Наказ МОЗ України № 312]. До 1 групи дослідження включили 63 дитини з легким перебігом ГІЕ. 2 групу дослідження сформували 65 дітей з ГІЕ помірного ступеня важкості. До 3 групи залучили 46 дітей з важкою ГІЕ.

Результати обстеження порівнювали із результатами дітей контрольної групи, яка була сформована із 40 здорових дітей. За статтю та віком групи були репрезентативними. Ранжування дітей по віковим групам проведено відповідно до рекомендацій Національного центру контролю та профілактики захворювань США (CDC, 2020).

У дітей, які сформували основну групу, були вивчені анамнез життя та захворювання, зібраний перинатальний анамнез. Об'єктивне обстеження проводили за загальновизнаними методиками. Для роботи було розроблено реєстраційну карту обстеження хворого, куди були занесені всі отримані дані.

Діагноз «гіпоксично-ішемічна енцефалопатія» встановлювався

відповідно до Наказу МОЗ України від 08.06.2007 року № 312 «Про затвердження клінічного Протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим» та Наказу МОЗ України від 28.03.2014 року № 225 «Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні» за шкалою Sarnat (Sarnat H.B., Sarnat M.S., 1976, у модифікації Hill A., Volpe I.I., 1994):

Ознака	Стадії неонатальної енцефалопатії		
	Стадія 1 (легка)	Стадія 2 (середньої важкості)	Стадія 3 (важка)
Свідомість	Підвищена збудливість	Пригнічення	Кома
Тонус	Норма або гіпертонія	Гіпотонія або дистонія	Гіпотонія
Смоктання	Норма	Пригнічене	Відсутнє
Фізіологічні рефлекси	Підсилені	Пригнічені	Відсутні
Судоми	Немає	Наявні	Наявні
Стовбурові рефлекси	Норма	Норма	Порушені
Дихання	Тахіпноє	Періодичні апное	Важкі апное

Критеріями включення в основну групу були:

- гестаційний вік 37-42 тижні;
- маса тіла > 2500 г;
- вік дітей від 0 до 3 діб;
- оцінка за шкалою Апгар при народженні (1 хвилина) < 7 балів;
- оцінка за шкалою Sarnat I–III ст.;
- отримання інформованої згоди батьків на включення дитини у

дослідження.

Критерії невключення:

- наявність вроджених вад розвитку нервової системи;
- наявність інших вроджених вад розвитку;
- наявність генетичних патологій;
- гестаційний вік < 37 тижнів;
- маса тіла < 2500 г;
- вік дітей старше 3 діб;
- відмова батьків від включення дитини у дослідження.

Дослідження розпочинали після надання інформованої згоди батьків пацієнта на участь у дослідженні з дотриманням усіх положень конвенції ООН про права дитини. Дисертаційні матеріали були вивчені на засіданні біоетичного комітету ВНМУ ім. М.І. Пирогова 19.05.2022 року, протокол №4. Проведена експертиза встановила, що матеріали дослідження не суперечать Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України, відповідають основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, «Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.)», Директиві ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Міжнародної ради медичних наукових товариств, відповідним положенням ВООЗ, на підставі чого дійшла висновку: представлене дослідження може бути рекомендоване до захисту.

Етапи дослідження. На неонатальному етапі дослідження проводили оцінку чинників ризику виникнення ГІЕ, досліджували особливості перебігу і важкості хвороби в залежності від статі. Етап тривав від моменту поступлення дитини в неонатологічний стаціонар (1–3 доба життя) до виписки під амбулаторне катамнестичне спостереження.

Під час катамнестичного етапу дослідження, який починався після виписки дитини зі стаціонару, пацієнта ставили на облік у кабінеті катамнезу та проводили клінічне та параклінічне дослідження щоквартально на першому

році життя, та мінімум раз на рік до досягнення дитиною 6 років.

Методи дослідження. Відповідно до мети та поставлених завдань при проведенні дослідження нами були застосовані наступні методи: клініко – анамнестичний метод: (вивчення скарг, анамнезу життя, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження); лабораторні методи дослідження, біохімічні методи, імунохімічні, інструментальні методи дослідження (нейросонографія), статистичні методи.

Оцінку стану здоров'я дітей проводили за допомогою методів клінічного обстеження. При цьому застосовувалися загальноприйняті правила клінічного обстеження дітей із використанням огляду, пальпації, перкусії та аускультатії.

Для визначення важкості стану дітей при народженні аналізувалася оцінка за бальною шкалою Апгар на 1 та 5 хвилини життя, оцінка за шкалами Сільвермана та Даунса, Сарнат.

Ультразвукове дослідження головного мозку (нейросонографія) проводилося за допомогою секторальних датчиків апаратом Simens Sonoline, датчик 7 мГ, на 1 і 3 тижнях життя. Сканування здійснювалося через велике тім'ячко в трьох стандартних площинах – коронарній, сагітальній та пара сагітальній. При необхідності здійснювали МРТ головного мозку.

Ультразвукове обстеження внутрішніх органів проводилося в неонатальному періоді на 1 – 3 тижнях життя та за показами протягом першого року життя.

В лабораторне обстеження дітей входило визначення у сироватці крові рівня загального білку, білірубіну, калію, натрію, цукру, сечовини, креатиніну, альбуміну за загально прийнятими методиками.

В динаміці неонатального періоду та першого року життя проводилося дослідження загального аналізу крові та сечі.

Бактеріологічне дослідження посівів із зіву, очей, пупка та калу проводилося при поступленні в стаціонар та в динаміці за потребою, при виділенні умовно–патогенних та патогенних збудників.

При підозрі на внутрішньоутробне інфікування проводилося дослідження полімеразної ланцюгової реакції на вірус простого герпесу 1 та 2 типів, цитомегаловірус, хламідії, мікоплазми, імуноглобулінів до токсоплазм.

Дослідження рівня прозапальних цитокінів в крові проводилось імуноферментним твердофазним методом за допомогою набору реактивів „Протеїновий контур”, Санкт – Петербург.

Біохімічні та імуноферментні дослідження виконували на кафедрі біологічної та загальної хімії, НДКДЛ ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво ГОМС МОЗ України про технічну компетентність № 114/21 від 03.09.2021 р.).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми IBM SPSS Statistics, версія 12 (20) (ліцензійний № 9593869), що належить науково-дослідному центру Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України. Розраховували середню арифметичну величину (M) та стандартну похибку показників (m). У разі якісних ознак розраховували частоту прояву (%) та її стандартну похибку ($m\%$). Для оцінки достовірності різниці значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі використовували визначення критерію Стьюдента, для даних, що представлені у відсотках, – точний метод Фішера, а в інших випадках – за допомогою U-критерія Мана–Уїтні. За достовірні вважалися значення $P < 0,05$. Перевірку розподілу на відповідність закону Гаусса виконували за допомогою критерію Шапіро–Вілка. Для того, щоб визначити силу та напрямок зв'язку між показниками в досліджуваних групах використовували кореляційний аналіз (при параметричному розподілі даних – парну кореляцію Пірсона, а при непараметричному розподілі ознак – рангову кореляцію Спірмена). Для кількісної оцінки подій застосовували розрахунок показників відношення шансів та ризиків та його 95% довірчий інтервал. Оцінку ступеня впливу факторних ознак проводили за показником відношення шансів (OR) із довірчим інтервалом 95 %. Діагностичне та прогностичне значення показників визначали за допомогою ROC-аналізу.

2.2 Клінічна характеристика обстежених хворих

Відповідно до поставленої мети було обстежено 174 дитини, хворих на ГІЕ. Під спостереженням знаходилися 103 хлопчики (59,19 % від загальної кількості обстежених хворих) та 71 дівчинка (40,81 %). Розподіл за статтю дітей контрольної групи (40 здорових дітей) не відрізнявся від дітей основної групи, серед них було 24 хлопчики (60,00 %) та 16 дівчаток (40,00 %).

Сформовані групи в залежності від важкості ГІЕ включали в себе дітей обох статей: легка ГІЕ (ЛЕ) була діагностована у 33 дівчаток (52,38) % і 30 хлопчиків (47,62 %), помірна ГІЕ (ПЕ) - у 26 дівчаток (40,00 %) і 39 хлопчиків (60,00 %), важка ГІЕ (ВЕ) – у 12 дівчаток (26,09 %) і 34 хлопчиків (73,91 %). Встановлено, що якщо серед дітей з ЛЕ і ПЕ незначно переважали дівчатка, то серед пацієнтів з важкою ГІЕ суттєво переважали хлопчики - (73,91 %).

Аналіз порядкового номеру вагітності, від якої народилася дитина, в залежності від статі і важкості ГІЕ, представлено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 - Порядковий номер даної вагітності (%)

Групи	1	2	3	4	5	6
1	2	3	4	5	6	7
Здорові дівчатка (n=16)	43,75	43,75	12,5	0	0	0
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	51,5	9,1	18,2	9,1	9,1	0
Дівчатка з ПЕ (n=26)	50,0	15,4	15,4	11,5	7,7	0
Дівчатка з ВЕ (n=12)	66,7	16,7	0	0	8,3	8,3
$p_{(з-ле)}$	0,6132	0,0070	0,6152	0,2192	0,2192	1,0000
$p_{(з-пе)}$	0,6958	0,0491	0,7956	0,1670	0,2621	1,0000
$p_{(з-ве)}$	0,2390	0,1415	0,2150	1,0000	0,2513	0,2513
$p_{(ле-пе)}$	0,9093	0,4608	0,7771	0,7630	0,8487	1,0000
$p_{(ле-ве)}$	0,3692	0,4773	0,1197	0,2854	0,9339	0,1015
$p_{(пе-ве)}$	0,3423	0,9192	0,1593	0,2290	0,9495	0,1453

Продовження табл. 2.1

1	2	3	4	5	6	7
Здорові хлопчики (n=24)	54,2	25,0	8,3	8,3	4,2	0
Хлопчики з ЛЕ (n=30)	66,7	10,0	16,7	3,3	3,3	0
Хлопчики з ПЕ (n=39)	59,0	7,7	17,9	7,7	2,6	0
Хлопчики з ВЕ (n=34)	47,1	29,4	23,5	0	0	0
$p_{(з-ле)}$	0,3534	0,1477	0,3654	0,4277	0,8625	1,0000
$p_{(з-пе)}$	0,7098	0,0615	0,2939	0,9321	0,7276	1,0000
$p_{(з-ве)}$	0,5964	0,7133	0,1366	0,0929	0,2331	1,0000
$p_{(ле-пе)}$	0,5151	0,7379	0,8966	0,4405	0,8642	1,0000
$p_{(ле-ве)}$	0,1198	0,0588	0,5023	0,2899	0,2899	1,0000
$p_{(пе-ве)}$	0,3127	0,0182	0,5563	0,1029	0,3469	1,0000
$p_{(з/д-з/х)}$	0,5212	0,2225	0,6666	0,2445	0,4116	1,0000
$p_{(ле/д-ле/х)}$	0,2257	0,9037	0,8761	0,3491	0,3491	1,0000
$p_{(пе/д-пе/х)}$	0,4772	0,3305	0,7930	0,6057	0,3419	1,0000
$p_{(ве/д-ве/х)}$	0,2489	0,3937	0,0714	1,0000	0,0965	0,0965

Діти, залучені у дослідження, переважно народилися від 1 та 2 вагітностей. Разом з тим, дівчатка з ГІЕ легкої та помірної важкості, достовірно рідше народжувалися від 2 вагітності у порівнянні з контролем ($p=0,0070$ та $0,0491$), та хлопчики з ПЕ ($p=0,0615$).

В таблиці 2.2 наведено дані про порядковий номер пологів, від яких народилися діти з ГІЕ. Це були, переважно, 1 і 2 пологи, як і у дітей контрольної групи.

Аналіз терміну гестації показав, що всі діти, залучені у дослідження, були доношеними. Їх термін народження коливався між 37 та 42 тижнями вагітності, як і у дітей контрольної групи.

Таблиця 2.2 - Порядковий номер даних пологів (%)

Групи	DEL				
	1	2	3	4	6
Здорові дівчатка (n=16)	56,25	37,5	6,25	0	0
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	51,5	33,3	12,1	0	3,0
Дівчатка з ПЕ (n=26)	53,8	46,2	0	0	0
Дівчатка з ВЕ (n=12)	83,3	16,7	0	0	0
p(з-ле)	0,7561	0,7733	0,5286	1,0000	0,4874
p(з-пе)	0,8777	0,5832	0,2044	1,0000	1,0000
p(з-ве)	0,1415	0,2389	0,3859	1,0000	1,0000
p(ле-пе)	0,8612	0,3171	0,0714	1,0000	0,3768
p(ле-ве)	0,0608	0,2833	0,2136	1,0000	0,5472
p(пе-ве)	0,0883	0,0883	1,0000	1,0000	1,0000
Здорові хлопчики (n=24)	62,5	33,3	4,2	0	0
Хлопчики з ЛЕ (n=30)	73,3	10,0	13,3	3,3	0
Хлопчики з ПЕ (n=39)	61,5	23,1	12,8	2,6	0
Хлопчики з ВЕ (n=34)	67,6	26,5	5,9	0	0
p(з-ле)	0,3998	0,0394	0,2568	0,3732	1,0000
p(з-пе)	0,9370	0,3792	0,2632	0,4289	1,0000
p(з-ве)	0,6889	0,5775	0,7750	1,0000	1,0000
p(ле-пе)	0,3065	0,1594	0,9514	0,8642	1,0000
p(ле-ве)	0,6203	0,0966	0,3146	0,2899	1,0000
p(пе-ве)	0,5890	0,7378	0,3212	0,3121	1,0000
p(з/д-з/х)	0,6948	0,7864	0,7727	1,0000	1,0000
p(ле/д-ле/х)	0,0802	0,0300	0,8868	0,2970	0,3427
p(пе/д-пе/х)	0,5394	0,0556	0,0622	0,4104	1,0000
p(ве/д-ве/х)	0,3050	0,4976	0,3942	1,0000	1,0000

Було проаналізовано дані щодо перебігу вагітності матерів дітей, залучених у дослідження. Результати аналізу наведені у таблиці 2.3.

Дані, наведені у таблиці 2.3 свідчать, що частка ускладнених вагітностей, від яких народилися діти з ГІЕ, вища, ніж у здорових дітей, але встановлені відмінності на рівні тенденцій.

Таблиця 2.3 - Ускладнення даної вагітності (%)

Групи	PRD	Групи	PRD	p
Здорові дівчатка (n=16)	81,25	Здорові хлопчики (n=24)	79,2	0,8746
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	57,6	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	80,0	0,0611
Дівчатка з ПЕ (n=26)	53,8	Хлопчики з ПЕ (n=39)	66,7	0,2990
Дівчатка з ВЕ (n=12)	83,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	82,4	0,9439
p _(з-ле)	0,1095	p _(з-ле)	0,9424	
p _(з-пе)	0,0790	p _(з-пе)	0,2902	
p _(з-ве)	0,8896	p _(з-ве)	0,7604	
p _(ле-пе)	0,7714	p _(ле-пе)	0,2244	
p _(ле-ве)	0,1185	p _(ле-ве)	0,8068	
p _(пе-ве)	0,0883	p _(пе-ве)	0,1315	

Враховуючи вплив здоров'я матері на стан внутрішньоутробного плоду, ми проаналізували захворювання матері до настання даної вагітності і встановили, що біля половини матерів дівчаток мали ту чи іншу патологію, що суттєво не відрізнялося від дівчат контрольної групи (таблиця 2.4). Достовірні відмінності встановлені щодо захворюваності матерів хлопчиків, де частка хворих матерів у 3-4 рази перевищувала показник матерів контрольної групи (p=0,0053).

Таблиця 2.4 - Захворювання матері до вагітності (%)

Групи	DZM	Групи	DZM	p
Здорові дівчатка (n=16)	56,25	Здорові хлопчики (n=24)	12,5	0,0053
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	48,5	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	56,7	0,5176
Дівчатка з ПЕ (n=26)	57,7	Хлопчики з ПЕ (n=39)	48,7	0,4793
Дівчатка з ВЕ (n=12)	58,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	35,3	0,1712
p _(з-ле)	0,6132	p _(з-ле)	0,0015	
p _(з-пе)	0,9270	p _(з-пе)	0,0048	
p _(з-ве)	0,9145	p _(з-ве)	0,0558	
p _(ле-пе)	0,4852	p _(ле-пе)	0,5118	
p _(ле-ве)	0,5639	p _(ле-ве)	0,0911	
p _(пе-ве)	0,9724	p _(пе-ве)	0,2518	

Було проаналізовано показник взяття на облік в жіночій консультації до 12 тижнів вагітності, як свідчення відповідального ставлення до материнства майбутньої матері, так і показник якісного медичного спостереження під час вагітності. Дані, наведені в таблиці 2.5, свідчать, що лише кожна третя матір, що народила дитину з легкою і помірною ГІЕ, вчасно стала на акушерський облік, а серед матерів дітей з важкою ГІЕ цей показник був лише 16,7-17,6 %.

Таблиця 2.5 - Взяття на облік в жіночій консультації до 12 тижня вагітності (%)

Групи	OBL	Групи	OBL	p
Здорові дівчатка (n=16)	50,0	Здорові хлопчики (n=24)	33,3	0,2975
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	30,3	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	33,3	0,7992
Дівчатка з ПЕ (n=26)	30,8	Хлопчики з ПЕ (n=39)	25,6	0,6478
Дівчатка з ВЕ (n=12)	16,7	Хлопчики з ВЕ (n=34)	17,6	0,9439
p _(з-ле)	0,1862	p _(з-ле)	1,0000	
p _(з-пе)	0,2207	p _(з-пе)	0,5135	
p _(з-ве)	0,0803	p _(з-ве)	0,1740	
p _(ле-пе)	0,9671	p _(ле-пе)	0,4869	
p _(ле-ве)	0,3667	p _(ле-ве)	0,1526	
p _(пе-ве)	0,3652	p _(пе-ве)	0,4123	

Ці дані мають особливу вагу, якщо співставити їх з показником матерів, які мали ускладнений акушерський анамнез (таблиця 2.6). Такі ускладнення траплялися у кожній третій матері, що народила дитину з важкою ГІЕ, тоді як аналогічні проблеми у матерів дітей контрольної групи були лише у кожній 4-5 жінки. Встановлені відмінності на рівні тенденцій.

Ще більший вплив на стан внутрішньоутробного плода мають ускладнення пологів, які відзначалися у значній кількості матерів дітей, залучених у дослідження. Спостерігалися первинна слабкість пологової діяльності у 30,77 %, обвиття пуповиною довкола шії і інших частин плода у 18,46 %, передчасне відшарування плаценти у 6, 15 %, аномальне вставлення

голівки у 7,69 % жінок. Дані наведено в таблиці 2.7.

Таблиця 2.6 - Ускладнений акушерський анамнез (%)

Групи	PRE	Групи	PRE	p
Здорові дівчатка (n=16)	25,0	Здорові хлопчики (n=24)	20,8	0,7569
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	24,2	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	13,3	0,2751
Дівчатка з ПЕ (n=26)	30,8	Хлопчики з ПЕ (n=39)	23,1	0,4916
Дівчатка з ВЕ (n=12)	33,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	35,3	0,9010
p _(з-ле)	0,9515	p _(з-ле)	0,4654	
p _(з-пе)	0,6884	p _(з-пе)	0,8319	
p _(з-ве)	0,6344	p _(з-ве)	0,2371	
p _(ле-пе)	0,5735	p _(ле-пе)	0,3058	
p _(ле-ве)	0,5446	p _(ле-ве)	0,0468	
p _(пе-ве)	0,8784	p _(пе-ве)	0,2546	

Таблиця 2.7 - Ускладнення пологів залежно від статі дітей та важкості ГІЕ (%)

Групи	DED	Групи	DED	p
Здорові дівчатка (n=16)	25,0	Здорові хлопчики (n=24)	54,2	0,0751
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	42,4	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	63,3	0,1023
Дівчатка з ПЕ (n=26)	61,5	Хлопчики з ПЕ (n=39)	76,9	0,1860
Дівчатка з ВЕ (n=12)	50,0	Хлопчики з ВЕ (n=34)	73,5	0,1426
p _(з-ле)	0,2155	p _(з-ле)	0,5019	
p _(з-пе)	0,0230	p _(з-пе)	0,0649	
p _(з-ве)	0,1836	p _(з-ве)	0,1334	
p _(ле-пе)	0,1506	p _(ле-пе)	0,2215	
p _(ле-ве)	0,6523	p _(ле-ве)	0,3832	
p _(пе-ве)	0,5088	p _(пе-ве)	0,7378	

Ускладнення пологів достовірно частіше реєструвалися у дітей з помірною ГІЕ (p=0,0230), в той же час важка ГІЕ супроводжувалася ускладненими пологами вдвічі частіше у новонароджених дівчат та у 1,5 рази частіше у новонароджених хлопчиків у порівнянні з контролем.

Результатом вищеперерахованих ускладнень було виникнення гіпоксії плода під час вагітності (таблиця 2.8).

Таблиця 2.8 - Гіпоксія плода під час вагітності залежно від статі дітей та важкості ГІЕ (%)

Групи	НІР	Групи	НІР	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	6,7	0,1359
Дівчатка з ПЕ (n=26)	19,2	Хлопчики з ПЕ (n=39)	30,8	0,3012
Дівчатка з ВЕ (n=12)	25,0	Хлопчики з ВЕ (n=34)	52,9	0,1024
p _(з-ле)	1,0000	p _(з-ле)	0,2019	
p _(з-пе)	0,0692	p _(з-пе)	0,0037	
p _(з-ве)	0,0440	p _(з-ве)	0,0001	
p _(ле-пе)	0,0109	p _(ле-пе)	0,0162	
p _(ле-ве)	0,0048	p _(ле-ве)	0,0002	
p _(пе-ве)	0,6858	p _(пе-ве)	0,0596	

Аналіз даних, наведених в таблиці, свідчить про відсутність достовірних відмінностей в залежності від статі, та про суттєві достовірні відмінності в залежності від важкості ГІЕ. Так, кожна четверта дівчинка та кожний другий хлопчик з важкою ГІЕ переносили внутрішньоутробну гіпоксію під час вагітності (p=0,0440 та 0,0001 відповідно). Разом з тим, менша кількість епізодів внутрішньоутробної гіпоксії на тлі ускладнень вагітності і пологів свідчить про адекватність акушерської допомоги вагітним і роділлям.

Клінічно внутрішньоутробна гіпоксія завершується дистресом плода. Виникнення цього стану мало місце у всіх дітей, залучених у дослідження (таблиця 2.9).

Встановлено, що у новонароджених хлопчиків з легкою ГІЕ дистрес плода спостерігався достовірно частіше, ніж у дівчаток (p=0,0093). Достовірні відмінності щодо частоти дистресу встановлені для новонароджених дівчаток з помірною ГІЕ (p=0,0425) та новонароджених хлопчиків з важкою ГІЕ (p=0,0558).

Таблиця 2.9 - Дистрес плода в пологах залежно від статі дітей та важкості ГІЕ (%)

Групи	DEA	Групи	DEA	p
Здорові дівчатка (n=16)	6,25	Здорові хлопчики (n=24)	12,5	0,5225
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	3,0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	26,7	0,0093
Дівчатка з ПЕ (n=26)	34,6	Хлопчики з ПЕ (n=39)	25,6	0,4373
Дівчатка з ВЕ (n=12)	33,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	35,3	0,9010
p _(з-ле)	0,5914	p _(з-ле)	0,2038	
p _(з-пе)	0,0425	p _(з-пе)	0,2167	
p _(з-ве)	0,0757	p _(з-ве)	0,0558	
p _(ле-пе)	0,0022	p _(ле-пе)	0,9181	
p _(ле-ве)	0,0065	p _(ле-ве)	0,4617	
p _(пе-ве)	0,9378	p _(пе-ве)	0,3706	

Резюме

Дизайн та сплановані етапи дослідження дозволять виконати поставлену мету та завдання дослідження.

Залучені у дослідження 174 дитини, хворі на ГІЕ, мали наступний розподіл за статтю: 103 хлопчики (59,19 %) від загальної кількості обстежених хворих) та 71 дівчинка (40,81%). Аналогічний гендерний розподіл мали діти, залучені до контрольної групи - 40 здорових дітей, серед яких було 24 хлопчики (60,00 %) та 16 дівчаток (40,00 %). Вік усіх дітей на момент включення у дослідження складав 0 - 3 дні. Тобто, основна і контрольна групи були репрезентативними за віком і статтю.

Сформовані групи в залежності від важкості ГІЕ включали в себе дітей обох статей: легка ГІЕ (ЛЕ) була діагностована у 33 дівчаток (52,38 %) і 30 хлопчиків (47,62 %), помірна ГІЕ (ПЕ) - у 26 дівчаток (40,00 %) і 39 хлопчиків (60,00 %), важка ГІЕ (ВЕ) – у 12 дівчаток (26,09 %) і 34 хлопчиків (73,91 %). Встановлено, що якщо серед дітей з ЛЕ незначно переважали дівчатка, то серед пацієнтів з помірною і важкою ГІЕ суттєво переважали хлопчики - 60,00 та 73,91 % відповідно

Не виявлено суттєвих відмінностей за порядковим номером вагітності та пологів у матерів дітей основних та контрольної груп.

Проведений аналіз показав, що лише кожна третя матір, що народила дитину з легкою і помірною ГПЕ, вчасно стала на акушерський облік, а серед матерів дітей з важкою ГПЕ цей показник 16,7-17,6 %.

Слід зазначити, що отримані нами дані щодо захворюваності матерів до вагітності, ускладненого перебігу даної вагітності та пологів підтвердили відомі дані щодо впливу цих чинників на формування гіпоксії плода. За нашими даними, кожна четверта дівчинка та кожний другий хлопчик з важкою ГПЕ переносили внутрішньоутробну гіпоксію під час вагітності ($p=0,0440$ та $0,0001$ відповідно). Встановлено, що у новонароджених хлопчиків з легкою ГПЕ дистрес плода спостерігався достовірно частіше, ніж у дівчаток ($p=0,0093$). Достовірні відмінності щодо частоти дистресу встановлені для новонароджених дівчаток з помірною ГПЕ ($p=0,0425$) та новонароджених хлопчиків з важкою ГПЕ ($p=0,0558$).

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. Яблонь О.С., Бондаренко Т.В. Віддалені наслідки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.-2015, Т.5, №3(17), с.50-55.

РОЗДІЛ 3

ЧИННИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО РИЗИКУ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ В НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

3.1 Чинники перинатального ризику гіпоксично-ішемічної енцефалопатії

Враховуючи отримані нами дані, які підтвердили ключовий вплив на формування ГІЕ стану внутрішньоутробного плоду, а саме захворювання матері та ускладнення вагітності, пізнє взяття на облік з приводу даної вагітності, розвиток внутрішньоутробної гіпоксії та дистресу плода, ми вирішили проаналізувати можливий вплив деяких інших чинників.

Останнім часом увагу багатьох дослідників привертає вплив на здоров'я людини групи крові. У таблиці 3.1 наведені дані щодо груп крові дітей, залучених у дослідження, залежно від статі та важкості ГІЕ (%).

Аналіз даних таблиці 3.1 показав, що 0 (I) групу крові мали всі здорові дівчатка та 91,7 % здорових хлопчиків. Натомість, у хворих на ГІЕ дітей кількість пацієнтів з 0 (I) групою крові була достовірно меншою як у дівчаток, так і у хлопчиків, причому найрідше цей тип крові зустрічався при важкій ГІЕ – 25,0 % дівчат та 26,5 % хлопчиків, тоді як популяційні дані свідчать про 37 % українців з першою групою крові. Відомо, що в українській популяції найпоширеніша група крові А (II) – 40 % населення. Тип крові А (II) мали більшість дітей з ГІЕ обох статей, найбільше – серед пацієнтів з важкою ГІЕ – 58,3 % дівчаток і 50,0 % хлопчиків. В (III) групу крові мали 15,2 -19,2 % дівчаток і 15,4 – 26,7 % хлопчиків, АВ (IV) групу – 0 – 11,5 5% дівчаток і 2,9 – 7,7 % хлопчиків, що суттєво не відрізняється від популяційних даних 17 і 6 % відповідно.

Таблиця 3.1 - Група крові дитини залежно від статі та важкості ГІЕ (%)

Групи	BLA			
	0	A	B	AB
Здорові дівчатка (n=16)	100	0	0	0
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	39,4	45,5	15,2	0
Дівчатка з ПЕ (n=26)	46,2	23,1	19,2	11,5
Дівчатка з ВЕ (n=12)	25,0	58,3	16,7	0
$p_{(з-ле)}$	0,0002	0,0022	0,1064	1,0000
$p_{(з-пе)}$	0,0009	0,0443	0,0692	0,1670
$p_{(з-ве)}$	0,0003	0,0016	0,1017	1,0000
$p_{(ле-пе)}$	0,6018	0,0798	0,6859	0,0503
$p_{(ле-ве)}$	0,3772	0,4516	0,9030	1,0000
$p_{(пе-ве)}$	0,2220	0,0404	0,8544	0,2290
Здорові хлопчики (n=24)	91,7	8,3	0	0
Хлопчики з ЛЕ (n=30)	36,7	30,0	26,7	6,7
Хлопчики з ПЕ (n=39)	28,2	48,7	15,4	7,7
Хлопчики з ВЕ (n=34)	26,5	50,0	20,6	2,9
$p_{(з-ле)}$	0,0001	0,0544	0,0083	0,2019
$p_{(з-пе)}$	0,0000	0,0016	0,0476	0,1687
$p_{(з-ве)}$	0,0000	0,0015	0,0212	0,4037
$p_{(ле-пе)}$	0,4553	0,1215	0,2516	0,8744
$p_{(ле-ве)}$	0,3832	0,1091	0,5676	0,4754
$p_{(пе-ве)}$	0,8714	0,9121	0,5644	0,3711
$p_{(з/д-з/х)}$	0,2445	0,2445	1,0000	1,0000
$p_{(ле/д-ле/х)}$	0,8263	0,2106	0,2647	0,1359
$p_{(пе/д-пе/х)}$	0,1421	0,0418	0,6903	0,6057
$p_{(ве/д-ве/х)}$	0,9195	0,6232	0,7711	0,5540

Розподіл дітей за резус належністю наведено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 - Резус належність дитини залежно від статі та важкості ГІЕ

(%)

Групи	REZ		Групи	REZ		p+	p-
	+	-		+	-		
Здорові дівчатка (n=16)	100	0	Здорові хлопчики (n=24)	95,8	4,2	0,4116	0,4116
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	90,9	9,1	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	86,7	13,3	0,5980	0,5980
Дівчатка з ПЕ (n=26)	88,5	11,5	Хлопчики з ПЕ (n=39)	87,2	12,8	0,8762	0,8762
Дівчатка з ВЕ (n=12)	66,7	33,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	82,4	17,6	0,2628	0,2628
p _(з-ле)	0,2192	0,2192	p _(з-ле)	0,2568	0,2568		
p _(з-пе)	0,1750	0,1750	p _(з-пе)	0,2632	0,2632		
p _(з-ве)	0,0194	0,0194	p _(з-ве)	0,1283	0,1283		
p _(ле-пе)	0,7630	0,7630	p _(ле-пе)	0,9514	0,9514		
p _(ле-ве)	0,0540	0,0540	p _(ле-ве)	0,6377	0,6377		
p _(пе-ве)	0,1156	0,1156	p _(пе-ве)	0,5689	0,5689		

Дані, наведені в таблиці свідчать про відмінність у розподілі за резус-належністю пацієнтів з ГІЕ у порівнянні з популяційними даними. Як відомо, 15 % населення є резус-негативними. Серед дівчаток, залучених у дослідження, резус-негативних у групі важкої ГІЕ було удвічі більше – 33,3 %, тоді як здорові діти мали позитивну резус-належність у 100 % дівчаток та 95,8 % хлопчиків.

Аналіз способу родорозрішення, а саме проведення кесарського розтину, показав, що плановий кесарський розтин (таблиця 3.3) був проведений 3,8 – 6,1 % дівчаток з ГІЕ та 5,1 – 6,7 % хлопчиків з ГІЕ, тоді як у дітей групи контролю такий спосіб розродження не застосовувався. Звертає на себе увагу зменшення частоти пологів, які закінчилися плановим кесарським розтином, із зростанням важкості ГІЕ.

Таблиця 3.3 - Кесарський розтин (плановий) залежно від статі та важкості ГІЕ (%)

Групи	DEP	Групи	DEP	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	6,1	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	6,7	0,9228
Дівчатка з ПЕ (n=26)	3,8	Хлопчики з ПЕ (n=39)	5,1	0,8068
Дівчатка з ВЕ (n=12)	0	Хлопчики з ВЕ (n=34)	5,9	0,3942
p _(з-ле)	0,3094	p _(з-ле)	0,2019	
p _(з-пе)	0,4347	p _(з-пе)	0,2653	
p _(з-ве)	1,0000	p _(з-ве)	0,2309	
p _(ле-пе)	0,6912	p _(ле-пе)	0,7788	
p _(ле-ве)	0,3862	p _(ле-ве)	0,8957	
p _(пе-ве)	0,4982	p _(пе-ве)	0,8813	

Ургентний кесарів розтин, як спосіб оптимального втручання при проблемах в родах, зокрема, при дистресі плода, (таблиця 3.4) був проведений у 9,1 – 25 % пологів при народженні дівчаток та 10,0 – 14,7 % пологів при народженні хлопчиків, причому частота його зростала відповідно до важкості ГІЕ. У порівнянні з контрольною групою, дівчатка народжувалися шляхом ургентного кесарського розтину у 4 рази частіше, а хлопчики – в 1,8 рази частіше. При порівнянні частоти планового і ургентного кесарського розтину, останній проводився загалом у 1,5 – 4 рази частіше.

Альтернативним способом родорозршення при виникненні акушерських проблем під час пологів є застосування вакуум-екстракції плода. У таблиці 3.5 наведено частоту застосування цієї маніпуляції у пацієнтів, залучених до дослідження. Відмінностей залежно від статі не виявлено.

Дані таблиці свідчать, що вакуум-екстракція застосовувалася у дівчаток з частотою 3 – 11,5 %, у хлопчиків – 2,6 – 10 % з найнижчим показником у хлопчиків з помірною та важкою ГІЕ. Статистично відмінності не достовірні, але серед пацієнтів-хлопчиків з виходом у помірну і важку ГІЕ ця акушерська маніпуляція мала місце втричі рідше, ніж у групі легкої ГІЕ. Відмінностей

залежно від статі не виявлено.

Таблиця 3.4 - Кесарський розтин (ургентний) залежно від статі та важкості ГІЕ (%)

Групи	DEQ	Групи	DEQ	p
Здорові дівчатка (n=16)	6,25	Здорові хлопчики (n=24)	8,3	0,8105
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	9,1	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	10,0	0,9037
Дівчатка з ПЕ (n=26)	11,5	Хлопчики з ПЕ (n=39)	10,3	0,8790
Дівчатка з ВЕ (n=12)	25,0	Хлопчики з ВЕ (n=34)	14,7	0,4227
p _(з-ле)	0,7342	p _(з-ле)	0,8311	
p _(з-пе)	0,5762	p _(з-пе)	0,7939	
p _(з-ве)	0,1724	p _(з-ве)	0,4640	
p _(ле-пе)	0,7630	p _(ле-пе)	0,9675	
p _(ле-ве)	0,1725	p _(ле-ве)	0,5725	
p _(пе-ве)	0,2955	p _(пе-ве)	0,5705	

Таблиця 3.5 - Застосування вакуум-екстракції в пологах залежно від статі та важкості ГІЕ (%)

Групи	DEJ	Групи	DEJ	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	3,0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	10,0	0,2590
Дівчатка з ПЕ (n=26)	11,5	Хлопчики з ПЕ (n=39)	2,6	0,1487
Дівчатка з ВЕ (n=12)	8,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	2,9	0,4326
p _(з-ле)	0,4874	p _(з-ле)	0,1170	
p _(з-пе)	0,1670	p _(з-пе)	0,4289	
p _(з-ве)	0,2513	p _(з-ве)	0,4037	
p _(ле-пе)	0,2014	p _(ле-пе)	0,1974	
p _(ле-ве)	0,4482	p _(ле-ве)	0,2453	
p _(пе-ве)	0,7665	p _(пе-ве)	0,9378	

Одним із симптомів внутрішньоутробної гіпоксії є меконіальне забарвлення навколоплідних вод, як свідчення гіпоксичного розслаблення анального сфінктера плода (таблиця 3.6).

Таблиця 3.6 - Меконіальні навколоплідні води залежно від статі та важкості ГІЕ (%)

Групи	AGP	Групи	AGP	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	30,3	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	26,7	0,7532
Дівчатка з ПЕ (n=26)	38,5	Хлопчики з ПЕ (n=39)	35,9	0,8322
Дівчатка з ВЕ (n=12)	41,7	Хлопчики з ВЕ (n=34)	55,9	0,4018
p _(з-ле)	0,0173	p _(з-ле)	0,0083	
p _(з-пе)	0,0070	p _(з-пе)	0,0015	
p _(з-ве)	0,0084	p _(з-ве)	0,0000	
p _(ле-пе)	0,5116	p _(ле-пе)	0,4192	
p _(ле-ве)	0,4770	p _(ле-ве)	0,0214	
p _(пе-ве)	0,8523	p _(пе-ве)	0,0911	

Дані, наведені у таблиці, демонструють, що меконіальне забарвлення навколоплідних вод мало місце загалом від третини до половини пологів. Причому, частота цього явища зростала від 26,7 – 30,3 % при легкій ГІЕ до 41,7 – 55,9 % при важкій ГІЕ. Відмінності статистично достовірні у всіх групах при порівнянні з контролем та у групі важкої ГІЕ у порівнянні з легкою. Відмінностей залежно від статі не виявлено.

3.2 Особливості перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в неонатальному періоді

Стан дітей після народження оцінювали за шкалою Апгар на 1 і 5 хвилини. Водночас, за сучасними рекомендаціями, заходи з первинної стабілізації стану та реанімації новонароджених необхідно розпочинати відразу після народження дитини. Тому ми проаналізували потребу в первинній реанімації дітей, залучених у дослідження, та дітей контрольної групи згідно Наказу МОЗ України № 225 (2014). Невідкладні заходи у пологовій залі включали відновлення прохідності дихальних шляхів,

стимуляцію та відновлення дихання, підтримку серцевої діяльності. Як свідчать дані, наведені в таблиці 3.7, стан переважної більшості дітей основної групи потребував втручання одразу після народження у кожній третій дитини з розвитком легкої ГПЕ, більше 40 % дітей з помірною ГПЕ та близько 60 % з важкою ГПЕ. Різниця достовірна у порівнянні з контролем, де таких випадків не було, для помірної і важкої ГПЕ. Відмінностей залежно від статі не виявлено.

Таблиця 3.7 - Первинна реанімація новонародженого після пологів залежно від статі та важкості ГПЕ (%)

Групи	RES	Групи	RES	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	27,3	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	36,7	0,4266
Дівчатка з ПЕ (n=26)	46,2	Хлопчики з ПЕ (n=39)	41,0	0,6797
Дівчатка з ВЕ (n=12)	58,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	55,9	0,8860
p _(з-ле)	0,0251	p _(з-ле)	0,0016	
p _(з-пе)	0,0026	p _(з-пе)	0,0006	
p _(з-ве)	0,0016	p _(з-ве)	0,0000	
p _(ле-пе)	0,1378	p _(ле-пе)	0,7179	
p _(ле-ве)	0,0614	p _(ле-ве)	0,1296	
p _(пе-ве)	0,4925	p _(пе-ве)	0,2078	

Аналіз перебігу періоду ранньої адаптації новонароджених основної групи показав (таблиця 3.8), що серед дітей, у яких розвинулися симптоми ГПЕ, перебіг ранньої адаптації протікав з різноманітними ускладненнями, частота яких зростала пропорційно важкості ГПЕ. Відмінності статистично достовірні для всіх груп. Тому ми вирішили проаналізувати, які стани ускладнювали ранню адаптацію дітей основної групи.

Дихальні розлади мали місце у кожній третій дитини з легкою ГПЕ, у близько 40 % пацієнтів з помірною ГПЕ та близько 80 % - з важкою ГПЕ (таблиця 3.9). Відмінності статистично достовірні для всіх груп не лише у порівнянні з контролем, а і для важкої ГПЕ у порівнянні з меншою важкістю

ГІЕ. Достовірних відмінностей залежно від статі не виявлено.

Таблиця 3.8 – Перебіг періоду ранньої адаптації без ускладнень (%)

Групи	АДА	Групи	АДА	р
Здорові дівчатка (n=16)	100	Здорові хлопчики (n=24)	100	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	57,6	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	50,0	0,5478
Дівчатка з ПЕ (n=26)	26,9	Хлопчики з ПЕ (n=39)	25,6	0,9073
Дівчатка з ВЕ (n=12)	16,7	Хлопчики з ВЕ (n=34)	2,9	0,1026
р _(з-ле)	0,0034	р _(з-ле)	0,0002	
р _(з-пе)	0,0000	р _(з-пе)	0,0000	
р _(з-ве)	0,0001	р _(з-ве)	0,0000	
р _(ле-пе)	0,0218	р _(ле-пе)	0,0404	
р _(ле-ве)	0,0193	р _(ле-ве)	0,0001	
р _(пе-ве)	0,4962	р _(пе-ве)	0,0085	

Таблиця 3.9 - Частота РДС у період ранньої адаптації залежно від статі та важкості ГІЕ (%)

Групи	ADC	Групи	ADC	р
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	30,3	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	30,0	0,9794
Дівчатка з ПЕ (n=26)	38,5	Хлопчики з ПЕ (n=39)	41,0	0,8409
Дівчатка з ВЕ (n=12)	75,0	Хлопчики з ВЕ (n=34)	79,4	0,7523
р _(з-ле)	0,0173	р _(з-ле)	0,0049	
р _(з-пе)	0,0070	р _(з-пе)	0,0006	
р _(з-ве)	0,0003	р _(з-ве)	0,0000	
р _(ле-пе)	0,5116	р _(ле-пе)	0,3494	
р _(ле-ве)	0,0103	р _(ле-ве)	0,0002	
р _(пе-ве)	0,0436	р _(пе-ве)	0,0014	

Апноє є ознакою неврологічного та респіраторного неблагополуччя у доношених новонароджених, тому ми проаналізували частоту апноє у дітей основної групи (таблиця 3.10).

Таблиця 3.10 - Частота апное в період ранньої адаптації залежно від статі та важкості ГІЕ (%)

Групи	ADF	Групи	ADF	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	0	1,0000
Дівчатка з ПЕ (n=26)	0	Хлопчики з ПЕ (n=39)	12,8	0,0622
Дівчатка з ВЕ (n=12)	33,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	41,2	0,6322
p _(з-ле)	1,0000	p _(з-ле)	1,0000	
p _(з-пе)	1,0000	p _(з-пе)	0,0727	
p _(з-ве)	0,0191	p _(з-ве)	0,0007	
p _(ле-пе)	1,0000	p _(ле-пе)	0,0459	
p _(ле-ве)	0,0012	p _(ле-ве)	0,0002	
p _(пе-ве)	0,0036	p _(пе-ве)	0,0074	

Апное частіше спостерігалися у хлопчиків на рівні тенденцій – при помірній ГІЕ у 12, 8 %, а при важкій ГІЕ у 33,3 % дівчаток та 41,2 % хлопчиків. Відмінності статистично достовірні у порівнянні з контролем та ГІЕ меншої важкості.

Симптоми неврологічних порушень спостерігалися у більшості дітей основної групи (таблиця 3.10) з моменту народження. Їх частота зростала зі збільшенням важкості ГІЕ, статистично відмінності достовірні для всіх груп у порівнянні з контролем та меншою важкістю ГІЕ. Достовірних відмінностей залежно від статі не виявлено, хоча на рівні тенденцій неврологічні порушення частіше спостерігалися у хлопчиків з легкою і важкою ГІЕ.

Одним з проявів неврологічного неблагополуччя є судомний синдром (таблиця 3.11). Його частота складала 3-13,3 % при легкій ГІЕ, 19,2-43,6 % при помірній ГІЕ та 16,7-50,0 % при важкій ГІЕ. Статистичні відмінності достовірні для всіх груп хлопчиків у порівнянні з контролем, важкої ГІЕ у порівнянні з меншою важкістю та для хлопчиків у порівнянні з дівчатками у групі помірної ГІЕ.

Таблиця 3.11 - Частота неврологічних порушень у період ранньої адаптації залежно від статі та важкості ГІЕ (%)

Групи	ADD	Групи	ADD	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	33,3	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	40,0	0,5832
Дівчатка з ПЕ (n=26)	61,5	Хлопчики з ПЕ (n=39)	61,5	1,0000
Дівчатка з ВЕ (n=12)	75,0	Хлопчики з ВЕ (n=34)	85,3	0,4227
p _(з-ле)	0,0118	p _(з-ле)	0,0009	
p _(з-пе)	0,0003	p _(з-пе)	0,0000	
p _(з-ве)	0,0003	p _(з-ве)	0,0000	
p _(ле-пе)	0,0351	p _(ле-пе)	0,0809	
p _(ле-ве)	0,0167	p _(ле-ве)	0,0004	
p _(пе-ве)	0,4203	p _(пе-ве)	0,0260	

Таблиця 3.12 - Частота судомного синдрому в гострому періоді залежно від статі та важкості ГІЕ (%)

Групи	ADE	Групи	ADE	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	3,0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	13,3	0,1354
Дівчатка з ПЕ (n=26)	19,2	Хлопчики з ПЕ (n=39)	43,6	0,0459
Дівчатка з ВЕ (n=12)	16,7	Хлопчики з ВЕ (n=34)	50,0	0,0501
p _(з-ле)	0,4874	p _(з-ле)	0,0690	
p _(з-пе)	0,0692	p _(з-пе)	0,0004	
p _(з-ве)	0,1017	p _(з-ве)	0,0001	
p _(ле-пе)	0,0453	p _(ле-пе)	0,0085	
p _(ле-ве)	0,1102	p _(ле-ве)	0,0027	
p _(пе-ве)	0,8544	p _(пе-ве)	0,5862	

Причиною судомного синдрому на тлі перенесеної гіпоксії найвірогідніше є набряк мозку. Тому ми вирішили проаналізувати результати нейросонографічного обстеження пацієнтів основної групи (таблиця 3.13). Ознаками набряку вважали ущільнення мозкової тканини, зменшення розмірів бічних шлуночків, зниження пульсації судин. Частота набряку мозку складала

3-13,3 % в групі легкої ГІЕ, 46,2 – 33,3 % у пацієнтів з помірною ГІЕ та 50,0-35,3 % - з важкою ГІЕ. Статистичні відмінності достовірні для груп помірної і важкої ГІЕ у хлопчиків у порівнянні з контролем та важкої ГІЕ у порівнянні з меншою важкістю та для всіх груп дівчаток за виключенням легкої ГІЕ.

Таблиця 3.13 - набряк мозку за результатами нейросонографії в гострому періоді залежно від статі та важкості ГІЕ (%)

Групи	НЕК	Групи	НЕК	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	3,0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	13,3	0,1354
Дівчатка з ПЕ (n=26)	46,2	Хлопчики з ПЕ (n=39)	33,3	0,2990
Дівчатка з ВЕ (n=12)	50,0	Хлопчики з ВЕ (n=34)	35,3	0,3746
p _(з-ле)	0,4874	p _(з-ле)	0,0690	
p _(з-пе)	0,0026	p _(з-пе)	0,0024	
p _(з-ве)	0,0037	p _(з-ве)	0,0019	
p _(ле-пе)	0,0002	p _(ле-пе)	0,0601	
p _(ле-ве)	0,0004	p _(ле-ве)	0,0468	
p _(пе-ве)	0,8286	p _(пе-ве)	0,8579	

Крім неврологічних і респіраторних порушень, у значної частини дітей основної групи діагностували гостре порушення функції нирок, одним із симптомів якого була протеїнурія (таблиця 3.14). Протеїнурія спостерігалася у всіх групах дітей, зростаючи із збільшенням важкості ГІЕ. Так, при легкій ГІЕ вона виявлялася у 6,1 – 3,3 % новонароджених, при помірній ГІЕ у 26,9 – 35,9 %, при важкій – у 50,0 – 76,5 %. Статистичні відмінності достовірні для всіх груп у порівнянні з контролем і легкою ГІЕ. Достовірних відмінностей залежно від статі не виявлено, на рівні тенденції частіше страждали хлопчики з важкою ГІЕ.

Таблиця 3.14 - Протеїнурія в гострому періоді залежно від статі та важкості ГІЕ (%)

Групи	NEO	Групи	NEO	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	4,2	0,4116
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	6,1	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	3,3	0,6043
Дівчатка з ПЕ (n=26)	26,9	Хлопчики з ПЕ (n=39)	35,9	0,4500
Дівчатка з ВЕ (n=12)	50,0	Хлопчики з ВЕ (n=34)	76,5	0,0933
p _(з-ле)	0,3182	p _(з-ле)	0,8625	
p _(з-пе)	0,0285	p _(з-пе)	0,0057	
p _(з-ве)	0,0037	p _(з-ве)	0,0000	
p _(ле-пе)	0,0315	p _(ле-пе)	0,0018	
p _(ле-ве)	0,0014	p _(ле-ве)	0,0000	
p _(пе-ве)	0,1715	p _(пе-ве)	0,0009	

3.3 Аналіз технологій невідкладної терапії гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в гострому періоді захворювання

Враховуючи отримані дані щодо провідних клінічних синдромів у наших пацієнтів в гострому періоді, які обумовлювали важкість стану та потребували невідкладної постреанімаційної терапії, було проаналізовано застосування основних технологій проведення такої терапії.

Всі пацієнти знаходилися в режимі реанімаційного столика з постійним контролем температури тіла. Респіраторна підтримка проводилася залежно від важкості гіпоксії під постійним контролем сатурації кисню та надавалася диференційовано у вигляді інгаляції підігрітого та зволоженого кисню через носові канюлі, за потреби в режимі СРАР або штучної вентиляції легень (ШВЛ).

Питання вигодовування вирішувалися індивідуально, переважно комбінували ентеральне харчування через зонд зцідженим грудним молоком (за наявності матері) чи адаптованою стандартною молочною сумішшю та парентеральне харчування. Розрахунок фізіологічної потреби в рідині,

швидкості введення глюкози та її концентрації поводити за загально визнаними правилами.

Гемодинамічні порушення корегували контролем обсягу циркулюючої крові та застосуванням пресорних амінів (допамін, добутамін) згідно існуючих рекомендацій.

Оскільки дослідження проводилося тривалий період, деякі підходи до медикаментозного лікування новонароджених змінилися. Це стосується застосування глюкокортикостероїдів (ГКС), які раніше призначалися для лікування набряку головного мозку та при артеріальній гіпотензії. На даний час існує невизначеність щодо ризику затримки нейророзвитку та нейросенсорних порушень, тому покази для лікування ГКС обмежені в неонатології. Змінилося ставлення до терапії набряку головного мозку діуретичними препаратами. Але ми вирішили проаналізувати і ці методи терапії з урахуванням їх можливого негативного впливу на перебіг ГІЕ та віддалені наслідки.

Застосування респіраторної підтримки, зокрема, ШВЛ, відображено у таблиці 3.15.

Таблиця 3.15 - Штучна вентиляція легень в гострому періоді залежно від статі та важкості ГІЕ (%)

Групи	NEA	Групи	NEA	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	6,1	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	0	0,1742
Дівчатка з ПЕ (n=26)	42,3	Хлопчики з ПЕ (n=39)	35,9	0,6052
Дівчатка з ВЕ (n=12)	100	Хлопчики з ВЕ (n=34)	97,1	0,5540
p _(з-ле)	0,3182	p _(з-ле)	1,0000	
p _(з-пе)	0,0043	p _(з-пе)	0,0015	
p _(з-ве)	0,0000	p _(з-ве)	0,0000	
p _(ле-пе)	0,0013	p _(ле-пе)	0,0005	
p _(ле-ве)	0,0000	p _(ле-ве)	0,0000	
p _(пе-ве)	0,0017	p _(пе-ве)	0,0000	

Аналіз даних, наведених в таблиці, показав відсутність впливу статі на потребу в застосуванні ШВЛ в неонатальному періоді. Водночас, діти з помірною та важкою ГІЕ з високим ступенем достовірності потребували такої респіраторної підтримки під час проведення інтенсивної терапії: 42,3 % дівчаток з ГІЕ помірної важкості ($p=0,0043$) і 35,9 % хлопчиків ($p=0,0015$). Що стосується дітей з важкою ГІЕ, то ШВЛ потребували 100 % дівчаток і 97,1 % хлопчиків.

При проведенні респіраторної підтримки важливим є контроль застосовуваних концентрацій кисню (O_2). Тому було проаналізовано випадки застосування кисню з концентрацією $> 40\%$ (таблиця 3.16). Такі концентрації кисню є високими і можуть мати негативний вплив на незрілий мозок новонародженої дитини, який зазнав пошкоджуючого впливу перинатальної гіпоксії, створюючи додаткові проблеми.

Таблиця 3.16 - Респіраторна підтримка із застосуванням $O_2 > 40\%$ в гострому періоді залежно від статі та важкості ГІЕ (%)

Групи	NEC	Групи	NEC	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	3,0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	3,3	0,9459
Дівчатка з ПЕ (n=26)	38,5	Хлопчики з ПЕ (n=39)	23,1	0,1860
Дівчатка з ВЕ (n=12)	41,7	Хлопчики з ВЕ (n=34)	44,1	0,8860
$p_{(з-ле)}$	0,4874	$p_{(з-ле)}$	0,3732	
$p_{(з-пе)}$	0,0070	$p_{(з-пе)}$	0,0135	
$p_{(з-ве)}$	0,0084	$p_{(з-ве)}$	0,0004	
$p_{(ле-пе)}$	0,0010	$p_{(ле-пе)}$	0,0236	
$p_{(ле-ве)}$	0,0016	$p_{(ле-ве)}$	0,0004	
$p_{(пе-ве)}$	0,8523	$p_{(пе-ве)}$	0,0608	

Респіраторної підтримки із застосуванням $O_2 > 40\%$ потребували 3,-3,3 % дітей з легкою ГІЕ, 38,5-23,1 % з помірною ГІЕ та 41,7-44,1 % з важкою ГІЕ. Статистично відмінності достовірні для всіх груп, незалежно від статі, за

виключенням легкої ГІЕ.

Важкість стану дітей потребувала за певних обставин лікування глюкокортикостероїдами (таблиця 3.16). Серед дітей з легкою ГІЕ таких було 6,1 % (дівчатка), з помірною ГІЕ – 7,7 – 17,9 %, з важкою ГІЕ – 33,3 – 50,0 %. Статистичні відмінності достовірні для груп помірної і важкої ГІЕ у хлопчиків у порівнянні з контролем та важкої ГІЕ у порівнянні з меншою важкістю за виключенням легкої ГІЕ. Достовірних відмінностей залежно від статі не виявлено.

Таблиця 3.17 - Застосування кортикостероїдів в гострому періоді залежно від статі та важкості ГІЕ (%)

Групи	ADZ	Групи	ADZ	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	6,1	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	0	0,1742
Дівчатка з ПЕ (n=26)	7,7	Хлопчики з ПЕ (n=39)	17,9	0,2475
Дівчатка з ВЕ (n=12)	33,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	50,0	0,3235
p _(з-ле)	0,3182	p _(з-ле)	1,0000	
p _(з-пе)	0,2621	p _(з-пе)	0,0318	
p _(з-ве)	0,0191	p _(з-ве)	0,0001	
p _(ле-пе)	0,8094	p _(ле-пе)	0,0172	
p _(ле-ве)	0,0222	p _(ле-ве)	0,0000	
p _(пе-ве)	0,0518	p _(пе-ве)	0,0048	

Оскільки патогенетично важкість стану новонароджених, які перенесли перинатальну гіпоксію, обумовлює набряк та набубнявлення головного мозку, у комплексному лікуванні застосовували протинабрякову терапію, яка включала діуретичні препарати (таблиця 3.18).

Таке лікування отримували 78,8 – 80,0 % дітей з легкою ГІЕ, 73,1 – 64,1 % з помірною та 41,7 – 58,8 % - з важкою ГІЕ. Статистично на рівні тенденцій із збільшенням важкості стану протинабрякова терапія застосовувалася рідше. Відмінностей залежно від статі не виявлено.

Таблиця 3.18 - Протинабрякова терапія в гострому періоді залежно від статі та важкості ГІЕ (%)

Групи	ADN	Групи	ADN	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	78,8	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	80,0	0,9068
Дівчатка з ПЕ (n=26)	73,1	Хлопчики з ПЕ (n=39)	64,1	0,4500
Дівчатка з ВЕ (n=12)	41,7	Хлопчики з ВЕ (n=34)	58,8	0,3122
p _(з-ле)	0,0000	p _(з-ле)	0,0000	
p _(з-пе)	0,0000	p _(з-пе)	0,0000	
p _(з-ве)	0,0084	p _(з-ве)	0,0000	
p _(ле-пе)	0,6113	p _(ле-пе)	0,1537	
p _(ле-ве)	0,0219	p _(ле-ве)	0,0727	
p _(пе-ве)	0,0703	p _(пе-ве)	0,6437	

Упродовж останніх років змінилося ставлення до терапії набряку головного мозку діуретичними препаратами і сьогодні така терапія у новонароджених не проводиться.

Аналіз заходів, спрямованих на реабілітацію пацієнтів з ГІЕ, показав, що в неонатальному періоді відновне лікування проводилося 3,8 – 17, 9 % новонароджених з помірною ГІЕ та 41,7 – 41, 2 % - з важкою (таблиця 3.19). Статистично відмінності достовірні для груп важкої ГІЕ у порівнянні з легкою і помірною ГІЕ.

Відновне лікування включало медикаментозні та не медикаментозні заходи, зокрема масаж, диференційований відповідно до стану дитини (стимулюючий при синдромі м'язової гіпотонії або розслабляючий при м'язовому гіпертонусі). Дані про частоту застосування масажу наведені в таблиці 3.20.

Таблиця 3.19 - Відновне лікування пацієнтів в неонатальному періоді залежно від важкості ГІЕ та статі (%)

Групи	DRO	Групи	DRO	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	6,7	0,1359
Дівчатка з ПЕ (n=26)	3,8	Хлопчики з ПЕ (n=39)	17,9	0,0944
Дівчатка з ВЕ (n=12)	41,7	Хлопчики з ВЕ (n=34)	41,2	0,9760
p _(з-ле)	1,0000	p _(з-ле)	0,2019	
p _(з-пе)	0,4347	p _(з-пе)	0,0318	
p _(з-ве)	0,0084	p _(з-ве)	0,0007	
p _(ле-пе)	0,2635	p _(ле-пе)	0,1753	
p _(ле-ве)	0,0003	p _(ле-ве)	0,0023	
p _(пе-ве)	0,0051	p _(пе-ве)	0,0315	

Таблиця 3.20 – Застосування масажу в неонатальному періоді залежно від важкості ГІЕ і статі (%)

Групи	DRV	Групи	DRV	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	8,3	0,2445
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	27,3	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	23,3	0,7169
Дівчатка з ПЕ (n=26)	19,2	Хлопчики з ПЕ (n=39)	17,9	0,8950
Дівчатка з ВЕ (n=12)	16,7	Хлопчики з ВЕ (n=34)	23,5	0,6258
p _(з-ле)	0,0251	p _(з-ле)	0,1474	
p _(з-пе)	0,0692	p _(з-пе)	0,2939	
p _(з-ве)	0,1017	p _(з-ве)	0,1366	
p _(ле-пе)	0,4708	p _(ле-пе)	0,5819	
p _(ле-ве)	0,4685	p _(ле-ве)	0,9850	
p _(пе-ве)	0,8544	p _(пе-ве)	0,5563	

Масаж отримували 23,3 - 27,3 % пацієнтів з легкою ГІЕ, дещо менше – 19,2 – 17,9 % з помірною ГІЕ та ще менше – 16,7 – 23,5 % - з важкою ГІЕ. Відмінності на рівні тенденцій.

Резюме

Проведений аналіз чинників ризику ГІЕ у доношених новонароджених дозволив встановити нові дані щодо впливу групи крові та резус-належності на важкість ураження мозку внаслідок перенесеної ішемії та гіпоксії до та під час пологів. Встановлено негативний вплив групи крові А(ІІ) та резус-негативного фактору та протективний вплив групи крові О(І).

Аналіз способу родорозрішення показав низьку частоту планового кесаревого розтину у новонароджених, які хворіли на ГІЕ - 3,8 - 6,7 %. Звертає на себе увагу зменшення частоти пологів, які закінчилися плановим кесарським розтином, із зростанням важкості ГІЕ, в той час, як ВООЗ рекомендує частоту кесарева розтину до 15 %.

Частота ургентного кесаревого розтину у дітей з ГІЕ коливалася від 10 до 25 %, що є недостатнім, враховуючи важкість стану новонароджених та потребу у проведенні реанімаційних заходів у пологовій залі у 27,3 – 58,3 % новонароджених з ГІЕ.

Аналіз застосування вакуум-екстракції, як способу екстреного родорозрішення у ІІ періоді пологів, показав її частоту 2,6 – 11,5 %, що нижче, ніж у країнах Європи - 2,8 – 16,7 % (2017), але вище, ніж в Україні в цілому – 3,1 – 2,1 %.

Низька акушерська активність загалом сприяла прогресуванню внутрішньоутробної і інтранатальної гіпоксії у новонароджених, залучених у дослідження, про що свідчить наявність меконіальних вод в пологах у кожного третього – кожного другого малюка.

Аналіз перебігу раннього неонатального періоду у дітей, залучених до дослідження, показав високу частоту дихальних розладів - 30 – 80 % (в тому числі апное у 30 - 41,2 %, які достовірно частіше мали хлопчики, $p < 0,1$). Частота дихальних розладів достовірно зростала із збільшенням важкості ГІЕ ($p < 0,05$)

Неврологічні порушення спостерігалися у 33,3 – 85,3 % пацієнтів, їх частота достовірно зростала із збільшенням важкості ГІЕ ($p < 0,05$). Судоми

мали місце у 3 - 50,0 % пацієнтів, залучених до дослідження. Вони були переважно наслідком набряку головного мозку, виявленим при нейросонографічному дослідженні. Достовірно частіше судоми виникали у хлопчиків ($p < 0,1$).

Новонароджені з ГІЕ мали гостре ураження нирок, одним із симптомів якого була виражена протеїнурія, яка достовірно частіше мала місце у хлопчиків ($p < 0,1$) та частота її зростала із зростанням важкості ГІЕ (3,3 – 76,5 %).

Аналіз технологій інтенсивної терапії, які були застосовані хворим на ГІЕ новонародженим, засвідчив повну відповідність їх протокольним методам лікування. ШВЛ отримували 6,1-100,0 % пацієнтів залежно від важкості ГІЕ. Достовірно частіше ШВЛ потребували хлопчики ($p < 0,1$). Необхідність застосування високих концентрацій кисню $> 40\%$ виникла у 3,0 – 44,1 % пацієнтів з ГІЕ, переважно помірної і важкої. Кортикостероїдну терапію отримували 6,1 – 50,0 % новонароджених залежно від важкості ГІЕ.

Раннє відновне лікування отримувало менше третини пацієнтів з ГІЕ, причому, у важких випадках - найменше.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. O.S. Yablon, T.V. Bondarenko Gender and age related adverse effects of child's hypoxic-ischemic encephalopathy. Modern Pediatrics. Ukraine, 1(121), 2022, p. 5-10.

РОЗДІЛ 4
ВМІСТ В СИРОВАТЦІ КРОВІ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З
ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ
ПРОЗАПАЛЬНИХ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ-1 ТА 6 ТА ЇХ ПРОГНОСТИЧНЕ
ЗНАЧЕННЯ

4.1 Вміст в сироватці крові дітей з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією прозапальних інтерлейкінів-1 та 6 у неонатальному періоді

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) доношених новонароджених є важливою проблемою громадської охорони здоров'я в світі та однією з найбільш загально визнаних причин важкого, довгострокового неврологічного дефіциту у дітей [1, 2]. Діти, які зазнали ушкодження центральної нервової системи в перинатальному періоді та не мали важкої інвалідності, ризикують мати довгострокові інтелектуальні, мовні та рухові порушення. Для клінічного прогнозу розвитку дитини, яка зазнала пошкодження центральної нервової системи (ЦНС), необхідна своєчасна і точна оцінка ступеня пошкодження [3]. Сучасні методи нейровізуалізації дозволяють на макроскопічному рівні визначити глибину та поширеність дефекту. Водночас, діагностика змін на клітинному та молекулярному рівні ще не стала рутинною клінічною практикою.

Патогенетичні механізми ураження мозку, попри багаторічні дослідження, в своїй молекулярній основі залишаються невідомими. Конкретні нейронні системи і популяції клітин вражаються вибірково, механізми ушкодження включають окислювальний стрес, ексайтотоксичність, запалення і активацію кількох різних шляхів клітинної загибелі. Деякий прогрес в цій області намітився в останні роки, коли стало зрозумілим, що надмірний запальний процес лежить в основі виникнення тканинних уражень

при багатьох патологічних станах, а чисельні медіатори запалення і, зокрема, прозапальні цитокіни, здатні прямо чи опосередковано ініціювати програмовану чи некротичну смерть клітин [4, 5, 6].

Сучасні дослідження показали роль дисбалансу прозапальних та протизапальних медіаторів запалення у розвитку основних патологічних станів та формуванні наближених та віддалених несприятливих наслідків [7, 8]. Водночас, достатньо фрагментарними і суперечливими є дані літератури щодо первинних механізмів реагування, які провокують так званій “цитокіновий шторм”. Крім того, визначити подальший розвиток цих дітей досить складно, головним чином, через відсутність реєстру новонароджених високого перинатального ризику та недосконалість системи катамнестичного спостереження.

Враховуючи вищенаведене, ми вирішили дослідити рівень прозапальних цитокінів у дітей з ГПЕ в неонатальному періоді та встановити зв'язок з віддаленими несприятливими наслідками. У віці 3 діб були отримані зразки крові у 40 дітей основної групи та 20 дітей контрольної групи, в яких досліджувався вміст інтерлейкіну-1(ІЛ-1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та фактору некрозу пухлин–альфа (ФНП) твердофазним імуоферментним методом, використовуючи набори фірми „ПроКон” .

Всі діти народилися від вагітності, що мала патологічний перебіг. Дані представлені у табл. 4.1.

Аналіз даних про особливості перебігу вагітності і пологів показав, що у всіх дітей з гіпоксичною енцефалопатією мав місце обтяжений перебіг вагітності і пологів, а у 45 % жінок спостерігалось поєднання різних видів патології.

Стан після народження за шкалою Апгар у 55 % дітей основної групи оцінений від 1 до 4 балів, у решти дітей – 5-6 балів. Всім дітям відповідно до важкості стану проводилися невідкладні заходи у пологовій залі, які включали відновлення прохідності дихальних шляхів, стимуляцію та відновлення дихання, забезпечення респіраторної підтримки та підтримку серцевої

діяльності. Слід зазначити, що більше половини дітей мали забруднені меконієм навколоплідні води, відповідно реанімаційні заходи включали санацію трахеї через інтубаційну трубку. Подальше лікування 30 (75 %) дітей полягало в забезпеченні ШВЛ, середня тривалість перебування на ШВЛ $5,36 \pm 2,3$ дні. Проводилася підтримка гемодинаміки, парентеральне та ентеральне харчування, раннє відновне лікування.

Таблиця 4.1 – Перебіг вагітності та пологів у матерів дітей з гіпоксичною енцефалопатією (абс, %)

Ускладнення даної вагітності і пологів		Основна група, n=40	Контрольна група, n=20
Вагітність	Загроза переривання вагітності	19 (47,5)*	2 (10)
	Анемія вагітних	28 (70)*	8 (40)
	Гестоз	22 (55)*	0
	Хоріоамніоніт	13 (32,5)*	0
	Мало- багатоводдя	8 (20)*	0
	Хронічна фетоплацентарна недостатність	24 (60)*	4 (20)
Пологи	Передчасне відшарування плаценти	11 (27,5)*	0
	Передчасний розрив плодових оболонок	16 (40)*	1 (5)
	Обвиття пуповиною навколо шиї	18 (45)*	3 (15)
	Тривалий безводний проміжок (>18 год.)	15 (37,5)*	0

Примітка. * - достовірна різниця відносно контрольної групи, $p < 0,05$.

Характеристика ураження мозку за даними НСГ в першу добу життя показала зміни пульсації судин головного мозку: зниження у 24 (60 %) дітей, підвищення – у 8 (20 %); розширення бічних шлуночків мало місце у 15 (37,5 %) пацієнтів, ущільнення паренхіми мозку – у 12 (30 %). Подальше обстеження дозволило виявити нетравматичні крововиливи в мозок у 6 (15 %) дітей, лайкомаляція сформувалася у 4 (10 %) пацієнтів.

За результатами катамнестичного спостереження встановлено, що у віці 12 місяців 14 дітям була призначена соціальна допомога по інвалідності, що

склало 35 %. Причинами інвалідності були ДЦП у 9 дітей (22,5 %), гідроцефалія – 3 дітей (7,5 %), епісиндром – 2 дитини (5 %). 8 дітей на першому році життя мали затримку психомоторного розвитку та синдром рухових порушень, що склало 20 % дітей з ГІЕ. Розвиток решти 18 (45 %) пацієнтів основної групи відбувався відповідно до фізіологічних закономірностей і у віці 12 місяців вони не мали несприятливих наслідків ГІЕ.

Показник інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у новонароджених з ГІЕ становив $76,32 \pm 20,3$ нг/л і достовірно перевищував значення цього цитокіну у дітей контрольної групи ($p < 0,05$). Показник фактора некрозу пухлин–альфа (ФНПа) був $336,37 \pm 79,3$ нг/л, що достовірно вище показника здорових новонароджених ($p < 0,05$).

Подальший аналіз показників цитокінів був проведений в групах дітей, сформованих в залежності від наслідків ГІЕ у віці 12 місяців: групу А склали 14 дітей з важкими несприятливими наслідками ГІЕ, що призвели до інвалідності; у групу Б увійшли 18 дітей, які у віці 1 року не мали несприятливих наслідків та розвивалися фізіологічно. Показники цитокінів представлені у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 – Показники прозапальних цитокінів у новонароджених дітей в залежності від несприятливих наслідків ГІЕ у віці 12 місяців

Показники цитокінів	Група А	Група В
ІЛ-1, нг/л	$95,18 \pm 4,22^*$	$20,26 \pm 4,11$
ІЛ-6, нг/л	$108,47 \pm 16,45^*$	$36,26 \pm 8,12$
ФНП-а, нг/л	$435,64 \pm 23,12^*$	$326,16 \pm 35,24$

Примітка. * - достовірна різниця групи А відносно групи В, $p < 0,05$.

Отримані дані свідчать про наявність суттєвих відмінностей у показниках прозапальних цитокінів в ранній неонатальний період у дітей, розвиток ГІЕ у яких привів до формування важких неврологічних наслідків та формування в подальшому інвалідності у віці 12 місяців. Так, ІЛ-1 у дітей-інвалідів перевищував показники здорових дітей у 4,5 рази, ІЛ-6 був у 3 рази

вищим, ніж у дітей з ГІЕ без несприятливих віддалених наслідків. Показник ФНП-а в цих групах був вищим на 30 %.

4.2 Прогностичне значення вмісту прозапальних цитокінів в неонатальному періоді щодо формування несприятливих наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у дошкільному віці

Структурні зміни мозку новонародженого, обумовлені ГІЕ, визначають подальший розвиток дитини. Сучасні методи нейровізуалізації дозволяють з високою точністю визначити характер таких порушень і їхню локалізацію. Однак клінічна картина не завжди корелює з виявленими змінами. Це обумовлено структурною і функціональною незрілістю мозку, тому що у цей час ще не сформовані асоціативні зв'язки, які відповідають за клінічну реалізацію того чи іншого дефекту. Поряд з активними процесами дозрівання нервової системи структурні дефекти в мозку, виявлені в неонатальному періоді, у відновному періоді проявляються принципово новими неврологічними симптомами. Еволюції зазнають не тільки нормальний мозок, але і патологічні симптоми, що на новому етапі розвитку мають якісно нові клінічні прояви.

Таблиця 4.3 - Коефіцієнти кореляції прозапальних цитокінів ІЛ-6, ФНП а у новонароджених дітей з ГІЕ

№ п/п	Показники	Всі діти з ГІЕ		Діти з несприятливими наслідками ГІЕ	
		ІЛ-6	ФНП-а	ІЛ-6	ФНП-а
1.	Оцінка Апгар на 1хв.	-0,33*	-0,39*	-0,36*	-0,45*
2.	Оцінка Апгар на 5 хв.	-0,17	-0,39*	-0,40*	-0,50*
3.	Тривалість ШВЛ	0,40*	0,81*	0,45*	0,81*
4.	Тривалість оксигенотерапії	0,50*	0,50*	0,53*	0,60*
5.	Гемоглобін в 4 тижні	-0,29	-0,43*	-0,33*	-0,47*

Аналіз показав наявність достовірного зв'язку між прозапальними цитокінами та клініко-параклінічними показниками ГПЕ, причому, вищу кореляцію показників мають діти з важчим ураженням мозку, котре призвело до формування несприятливих наслідків і інвалідності. Водночас, рівні прозапальних цитокінів ІЛ-6, ФНП α не залежать від маси тіла при народженні, рівня гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, зокрема, лімфоцитів та моноцитів при народженні, білірубину крові, електролітів, цукру крові, тривалості зондового вигодовування та тривалості госпіталізації.

Проаналізовано діагностичну цінність значення вмісту ІЛ-6 у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді в залежності від наявності чи відсутності інвалідності у віці 12 міс. (рисунок 4.1).

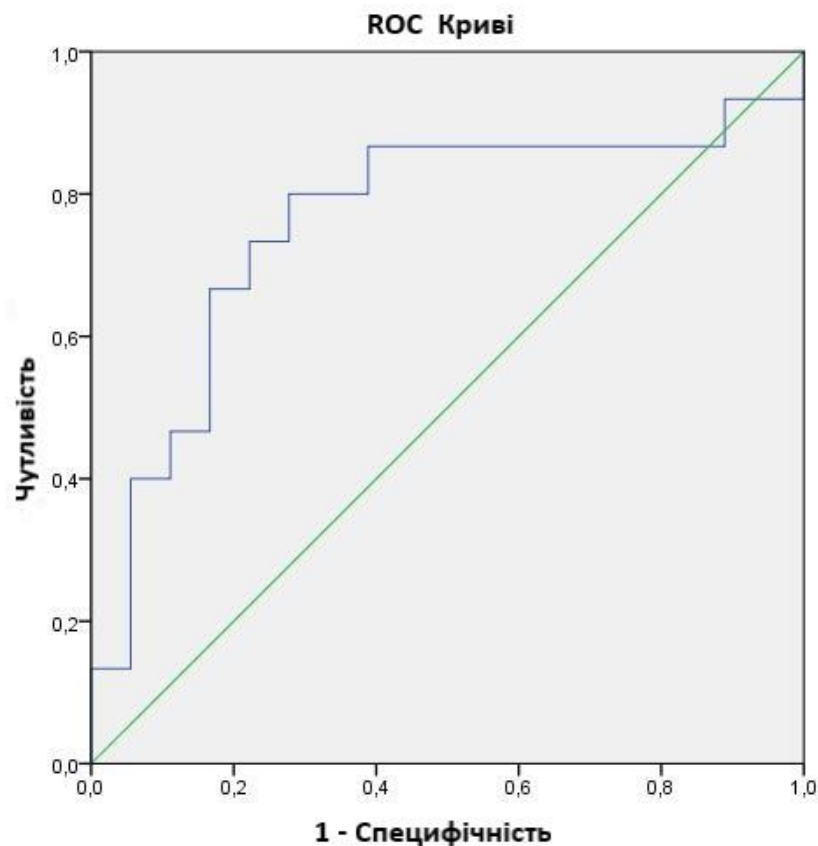


Рисунок 4.1 - ROC-крива залежності вмісту ІЛ-6 у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді від наявності чи відсутності інвалідності у віці 12 міс.

Аналіз оцінки специфічності та чутливості показника вмісту ІІ-6 у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді для прогнозування несприятливих віддалених наслідків ГЕ за допомогою ROC-кривих показав, що площа AUC під ROC-кривою склала 0,759 [0,579-0,939 95 % ДІ]. Точка відсічки знаходяться на рівні 27,8 нг/л (чутливість 73,3 %, специфічність 72,2 %).

Отже, отримані дані доводять прогностичне значення вмісту ІІ-6 у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді для прогнозування несприятливих віддалених наслідків ГЕ, зокрема, формування інвалідності у віці 12 міс.

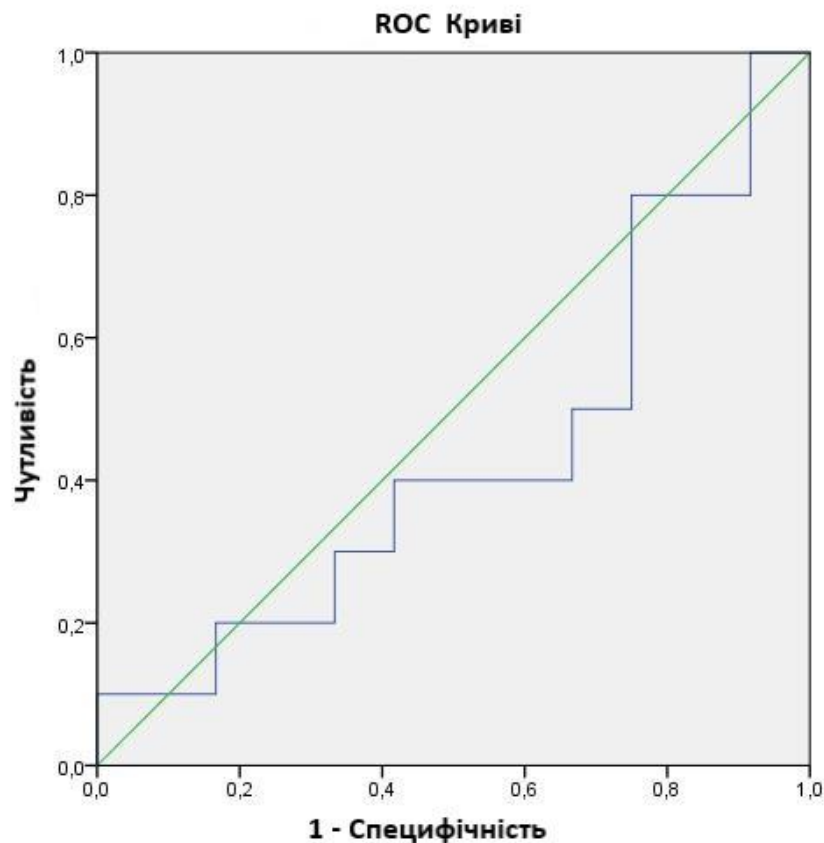


Рисунок 4.2 - ROC-крива залежності вмісту ФНП-а у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді від наявності чи відсутності інвалідності у віці 12 міс.

Аналіз оцінки специфічності та чутливості показника вмісту ФНП-а у

сироватці крові в ранньому неонатальному періоді для прогнозування несприятливих віддалених наслідків ГІЕ за допомогою ROC-кривих показав, що площа AUC під ROC-кривою склала 0,567 [0,316-0,817 95 % ДІ]. Чутливість і специфічність показника ФНП-а в сироватці крові дітей раннього неонатального періоду не дозволяють використовувати його для прогнозування несприятливих наслідків ГІЕ.

Резюме

Оцінка неврологічного прогнозу немовлят, які перенесли перинатальну гіпоксію та гіпоксично-ішемічну енцефалопатію є складним завданням. Прогнози зазвичай базуються на даних, отриманих від неврологічних тестів, електроенцефалографії і нейровізуалізації, але їхня чутливість і специфічність далеко не оптимальні, і вони не завжди надійно прогнозують майбутні неврологічні наслідки. Задля поліпшення прогностичної оцінки застосовують різні біохімічні маркери, зокрема прозапальні цитокіни. Отримані нами дані співпадають з даними інших дослідників [9, 10] щодо суттєвого збільшення вмісту ІЛ-6 та ФНП α в перші дні після народження у дітей, які мають глибокий неврологічний дефіцит у віці 12 місяців.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. Яблонь О.С., Бондаренко Т.В. Прозапальні цитокіни (ІЛ-6, ФНП-А) як прогностичний чинник важкості ураження мозку у доношених новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.-Т.ІХ, №2(32), 2019, с.16-21.

РОЗДІЛ 5

**ПЕДІАТРИЧНІ НАСЛІДКИ ПЕРЕБІГУ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ
ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У ДІТЕЙ ПЕРШИХ 6 РОКІВ ЖИТТЯ ТА
ОПТИМІЗАЦІЯ ЇХ КОРЕКЦІЇ**

Катамнестична фаза нашого дослідження дозволила спостерігати за станом здоров'я пацієнтів, які в неонатальному періоді перенесли ГІЕ, упродовж 6 років з акцентуванням на зміни, виявлені у 1, 3 та 6 років.

В першу чергу нас цікавило питання, яка кількість дітей з різною важкістю ураження ЦНС, були здоровими у зазначені вікові періоди та чи залежали ці дані від статі дітей (таблиця 5.1).

Таблиця 5.1 - Результати катамнестичного спостереження пацієнтів з ГІЕ у віці 1, 3 та 6 років – здорові діти (%)

Групи	1 рік	Групи	1 рік	p
1	2	3	4	5
Здорові дівчатка (n=16)	93,75	Здорові хлопчики (n=24)	91,7	0,8105
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	90,9	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	83,3	0,3694
Дівчатка з ПЕ (n=26)	80,8	Хлопчики з ПЕ (n=39)	59,0	0,0702
Дівчатка з ВЕ (n=12)	16,7	Хлопчики з ВЕ (n=34)	26,5	0,4976
p _(з-ле)	0,7342	p _(з-ле)	0,3654	
p _(з-пе)	0,2508	p _(з-пе)	0,0070	
p _(з-ве)	0,0003	p _(з-ве)	0,0000	
p _(ле-пе)	0,2652	p _(ле-пе)	0,0332	
p _(ле-ве)	0,0000	p _(ле-ве)	0,0000	
p _(пе-ве)	0,0006	p _(пе-ве)	0,0067	
Групи	3 роки	Групи	3 роки	p
Здорові дівчатка (n=16)	100	Здорові хлопчики (n=24)	100	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	3,0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	6,7	0,4936
Дівчатка з ПЕ (n=26)	26,9	Хлопчики з ПЕ (n=39)	41,0	0,2485

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5
Дівчатка з ВЕ (n=12)	50,0	Хлопчики з ВЕ (n=34)	41,2	0,5997
p _(з-ле)	0,0000	p _(з-ле)	0,0000	
p _(з-пе)	0,0000	p _(з-пе)	0,0000	
p _(з-ве)	0,0037	p _(з-ве)	0,0000	
p _(ле-пе)	0,0100	p _(ле-пе)	0,0020	
p _(ле-ве)	0,0004	p _(ле-ве)	0,0023	
p _(пе-ве)	0,1715	p _(пе-ве)	0,9862	
Групи	6 років	Групи	6 років	p
Здорові дівчатка (n=16)	81,25	Здорові хлопчики (n=24)	83,3	0,8682
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	84,8	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	80,0	0,6182
Дівчатка з ПЕ (n=26)	76,9	Хлопчики з ПЕ (n=39)	64,1	0,2776
Дівчатка з ВЕ (n=12)	50,0	Хлопчики з ВЕ (n=34)	23,5	0,0933
p _(з-ле)	0,7541	p _(з-ле)	0,7577	
p _(з-пе)	0,7405	p _(з-пе)	0,1066	
p _(з-ве)	0,0915	p _(з-ве)	0,0000	
p _(ле-пе)	0,4428	p _(ле-пе)	0,1537	
p _(ле-ве)	0,0207	p _(ле-ве)	0,0000	
p _(пе-ве)	0,1060	p _(пе-ве)	0,0009	
p-з(kod-ktd)	0,3178	p-з(kod-ktd)	0,1562	
p-з(kod-ksd)	0,2936	p-з(kod-ksd)	0,3835	
p-з(ktd-ksd)	0,0788	p-з(ktd-ksd)	0,0421	
p-ле(kod-ktd)	0,0000	p-ле(kod-ktd)	0,0000	
p-ле(kod-ksd)	0,4510	p-ле(kod-ksd)	0,7424	
p-ле(ktd-ksd)	0,0000	p-ле(ktd-ksd)	0,0000	
p-пе(kod-ktd)	0,0003	p-пе(kod-ktd)	0,1161	
p-пе(kod-ksd)	0,7320	p-пе(kod-ksd)	0,6447	
p-пе(ktd-ksd)	0,0007	p-пе(ktd-ksd)	0,0445	
p-ве(kod-ktd)	0,0976	p-ве(kod-ktd)	0,2047	
p-ве(kod-ksd)	0,0976	p-ве(kod-ksd)	0,7760	
p-ве(ktd-ksd)	1,0000	p-ве(ktd-ksd)	0,1235	

Як свідчить аналіз даних, наведених у таблиці, у віці 1 року найменша кількість здорових дітей була серед тих, які перенесли важку ГІЕ в неонатальному періоді – 16,7 % дівчаток та 26,5 % хлопчиків, достовірно

відрізняючись від контролю ($p=0,0003$) та дітей з легкою і помірною ГІЕ ($p=0,0006$ та $0,0067$ відповідно).

У віці 3 роки кількість здорових дівчаток зросла у цій групі до 50 %, а хлопчиків – до 41,2 %, достовірно відрізняючись як від контролю, так і від груп дітей з легкою і помірною ГІЕ. У віці 6 років кількість здорових дівчаток залишилася на тому ж рівні – 50 %, тоді як кількість здорових хлопчиків зменшилася до 23,5 %.

Найважчим наслідком ГІЕ є дитячий церебральний параліч (ДЦП). Дані про кількість дітей, у яких був діагностований ДЦП, наведено у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 - Результати катамнестичного спостереження пацієнтів з ГІЕ у віці 1, 3 та 6 років – ДЦП (%)

Групи	КОС	Групи	КОС	p
1	2	3	4	5
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	3,3	0,2970
Дівчатка з ПЕ (n=26)	3,8	Хлопчики з ПЕ (n=39)	7,7	0,5234
Дівчатка з ВЕ (n=12)	8,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	32,4	0,1094
$p_{(з-ле)}$	1,0000	$p_{(з-ле)}$	0,4507	
$p_{(з-пе)}$	0,4347	$p_{(з-пе)}$	0,1687	
$p_{(з-ве)}$	0,2513	$p_{(з-ве)}$	0,0030	
$p_{(ле-пе)}$	0,2635	$p_{(ле-пе)}$	0,4405	
$p_{(ле-ве)}$	0,1015	$p_{(ле-ве)}$	0,0042	
$p_{(пе-ве)}$		$p_{(пе-ве)}$	0,0093	
Групи	КТС	Групи	КТС	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	0	1,0000
Дівчатка з ПЕ (n=26)	0	Хлопчики з ПЕ (n=39)	7,7	0,1524
Дівчатка з ВЕ (n=12)	8,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	38,2	0,0593
$p_{(з-ле)}$	1,0000	$p_{(з-ле)}$	1,0000	
$p_{(з-пе)}$	1,0000	$p_{(з-пе)}$	0,1687	
$p_{(з-ве)}$	0,2513	$p_{(з-ве)}$	0,0011	

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5
$p_{(ле-пе)}$	1,0000	$p_{(ле-пе)}$	0,1249	
$p_{(ле-ве)}$	0,1015	$p_{(ле-ве)}$	0,0003	
$p_{(пе-ве)}$		$p_{(пе-ве)}$	0,0024	
Групи	KSC	Групи	KSC	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	0	0,3427
Дівчатка з ПЕ (n=26)	0	Хлопчики з ПЕ (n=39)	7,7	0,1524
Дівчатка з ВЕ (n=12)	8,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	35,3	0,0810
$p_{(з-ле)}$	0,4874	$p_{(з-ле)}$	1,0000	
$p_{(з-пе)}$	1,0000	$p_{(з-пе)}$	0,1687	
$p_{(з-ве)}$	0,2513	$p_{(з-ве)}$	0,0019	
$p_{(ле-пе)}$	0,3768	$p_{(ле-пе)}$	0,1249	
$p_{(ле-ве)}$	0,4482	$p_{(ле-ве)}$	0,0006	
$p_{(пе-ве)}$	0,1453	$p_{(пе-ве)}$	0,0048	
$p_{-з(кoc-ktc)}$	1,0000	$p_{-з(кoc-ktc)}$	1,0000	
$p_{-з(кoc-ksc)}$	1,0000	$p_{-з(кoc-ksc)}$	1,0000	
$p_{-з(ktc-ksc)}$	1,0000	$p_{-з(ktc-ksc)}$	1,0000	
$p_{-ле(кoc-ktc)}$	1,0000	$p_{-ле(кoc-ktc)}$	0,3199	
$p_{-ле(кoc-ksc)}$	0,3199	$p_{-ле(кoc-ksc)}$	0,3199	
$p_{-ле(ktc-ksc)}$	0,3199	$p_{-ле(ktc-ksc)}$	1,0000	
$p_{-пе(кoc-ktc)}$	0,3204	$p_{-пе(кoc-ktc)}$	1,0000	
$p_{-пе(кoc-ksc)}$	0,3204	$p_{-пе(кoc-ksc)}$	1,0000	
$p_{-пе(ktc-ksc)}$	1,0000	$p_{-пе(ktc-ksc)}$	1,0000	
$p_{-ве(кoc-ktc)}$	1,0000	$p_{-ве(кoc-ktc)}$	0,6185	
$p_{-ве(кoc-ksc)}$	1,0000	$p_{-ве(кoc-ksc)}$	0,8013	
$p_{-ве(ktc-ksc)}$	1,0000	$p_{-ве(ktc-ksc)}$	0,8049	

У віці 1 року ДЦП мали 15 дітей, включених в дослідження, що склало 8,62 %. Серед них 1 дівчинка з помірною ГІЕ (3,8 %), 1 хлопчик з легкою ГІЕ (3,3 %) та 1 з помірною ГІЕ (7,7 %), 1 дівчинка (8,3 %) та 11 хлопчиків (32,4 %) з важкою ГІЕ. Статистично достовірні відмінності в залежності від статі не виявлені. Суттєво відрізнялися наслідки у хлопчиків з важкою ГІЕ в анамнезі як у порівнянні з легкою, так і з помірною ГІЕ ($p=0,0042$ та $0,0093$ відповідно).

У віці 3 років діагноз ДЦП був знятий 1 дівчинці з помірною ГІЕ та 1 хлопчику з легкою ГІЕ в анамнезі. В той же час ДЦП було діагностовано ще у 2 хлопчиків з важкою ГІЕ, загалом кількість дітей з ДЦП у цій групі зросла до 13 (38,2 %), достовірно перебільшуючи показники хлопчиків інших груп ($p=0,0003$ та $0,0024$ відповідно).

У віці 6 років одному хлопчику з групи важкої ГІЕ діагноз ДЦП був знятий, але важка патологія залишилася у 14 дітей (8,05 %).

Одним з наслідків ГІЕ є затримка психічного та мовного розвитку. Встановлено, що такі порушення мали 46 дітей (26,44 %). Дані, наведені у таблиці 5.3, свідчать, що найбільше таких пацієнтів у віці 1 року було серед дівчаток (58,3 %) та хлопчиків (52,9 %) з важкою ГІЕ в анамнезі. Дані достовірно відрізняються від усіх груп з меншою важкістю ГІЕ в анамнезі.

Таблиця 5.3 - Результати катамнестичного спостереження пацієнтів з ГІЕ у віці 1, 3 та 6 років – затримка психомовного розвитку (%)

Групи	КОР	Групи	КОР	p
1	2	3	4	5
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	3,3	0,2970
Дівчатка з ПЕ (n=26)	7,7	Хлопчики з ПЕ (n=39)	20,5	0,1660
Дівчатка з ВЕ (n=12)	58,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	52,9	0,7483
$p_{(з-ле)}$	1,0000	$p_{(з-ле)}$	0,3732	
$p_{(з-пе)}$	0,2621	$p_{(з-пе)}$	0,0208	
$p_{(з-ве)}$	0,0016	$p_{(з-ве)}$	0,0001	
$p_{(ле-пе)}$	0,1104	$p_{(ле-пе)}$	0,0391	
$p_{(ле-ве)}$	0,0000	$p_{(ле-ве)}$	0,0001	
$p_{(пе-ве)}$	0,0016	$p_{(пе-ве)}$	0,0052	
Групи	КТЛ	Групи	КТЛ	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	3,0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	3,3	0,9459
Дівчатка з ПЕ (n=26)	7,7	Хлопчики з ПЕ (n=39)	12,8	0,5180
Дівчатка з ВЕ (n=12)	16,7	Хлопчики з ВЕ (n=34)	44,1	0,0980

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5
p _(з-ле)	0,4874	p _(з-ле)	0,3732	
p _(з-пе)	0,2621	p _(з-пе)	0,0727	
p _(з-ве)	0,1017	p _(з-ве)	0,0004	
p _(ле-пе)	0,4174	p _(ле-пе)	0,1691	
p _(ле-ве)	0,1102	p _(ле-ве)	0,0004	
p _(пе-ве)	0,4066	p _(пе-ве)	0,0038	
Групи	KSL	Групи	KSL	p
Здорові дівчатка (n=16)	6,25	Здорові хлопчики (n=24)	0	0,2225
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	3,0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	0	0,3427
Дівчатка з ПЕ (n=26)	3,8	Хлопчики з ПЕ (n=39)	10,3	0,3392
Дівчатка з ВЕ (n=12)	25,0	Хлопчики з ВЕ (n=34)	41,2	0,3230
p _(з-ле)	0,5914	p _(з-ле)	1,0000	
p _(з-пе)	0,7184	p _(з-пе)	0,1093	
p _(з-ве)	0,1274	p _(з-ве)	0,0007	
p _(ле-пе)	0,8660	p _(ле-пе)	0,0746	
p _(ле-ве)	0,0266	p _(ле-ве)	0,0002	
p _(пе-ве)	0,0551	p _(пе-ве)	0,0032	
p-з(коп-ctl)	1,0000	p-з(коп-ctl)	1,0000	
p-з(коп-ksl)	0,3178	p-з(коп-ksl)	1,0000	
p-з(ctl-ksl)	0,3178	p-з(ctl-ksl)	1,0000	
p-ле(коп-ctl)	0,3199	p-ле(коп-ctl)	1,0000	
p-ле(коп-ksl)	0,3199	p-ле(коп-ksl)	0,3199	
p-ле(ctl-ksl)	1,0000	p-ле(ctl-ksl)	0,3199	
p-пе(коп-ctl)	1,0000	p-пе(коп-ctl)	0,3643	
p-пе(коп-ksl)	0,5486	p-пе(коп-ksl)	0,2159	
p-пе(ctl-ksl)	0,5486	p-пе(ctl-ksl)	0,7308	
p-ве(коп-ctl)	0,0470	p-ве(коп-ctl)	0,4704	
p-ве(коп-ksl)	0,1112	p-ве(коп-ksl)	0,3373	
p-ве(ctl-ksl)	0,6217	p-ве(ctl-ksl)	0,8097	

У віці 3 років кількість дітей з затримкою психічного та мовного розвитку зменшилася у всіх групах, залишаючись максимальною у дітей з важкою ПЕ в анамнезі – 16,7 % дівчаток і 44,1 % хлопчиків. У віці 6 років

дівчат з затримкою у цій групі стало 25,0 % , а хлопчиків - 41, 2 %. Статистично достовірні відмінності в залежності від статі не встановлені. Дані достовірно відрізняються від усіх груп з меншою важкістю ГІЕ в анамнезі ($p=0,0266$ і $0,0551$ у дівчаток та $p=0,0004$ і $0,0032$ у хлопчиків).

Неврологічні порушення у вигляді затримки моторного розвитку виявлені у віці 1 року у всіх групах, за виключенням дівчаток з легкою ГІЕ в анамнезі (таблиця 5.4). У віці 3 років кількість дітей з затримкою зменшилася, найбільше – вдвічі у дітей з важкою ГІЕ в анамнезі.

Таблиця 5.4 - Результати катамнестичного спостереження пацієнтів з ГІЕ у віці 1, 3 та 6 років – затримка моторного розвитку (%)

Групи	КОМ	Групи	КОМ	p
1	2	3	4	5
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	13,3	0,0343
Дівчатка з ПЕ (n=26)	11,5	Хлопчики з ПЕ (n=39)	25,6	0,1684
Дівчатка з ВЕ (n=12)	66,7	Хлопчики з ВЕ (n=34)	67,6	0,9547
$p_{(з-ле)}$	1,0000	$p_{(з-ле)}$	0,0690	
$p_{(з-пе)}$	0,1670	$p_{(з-пе)}$	0,0089	
$p_{(з-ве)}$	0,0007	$p_{(з-ве)}$	0,0000	
$p_{(ле-пе)}$	0,0503	$p_{(ле-пе)}$	0,2119	
$p_{(ле-ве)}$	0,0000	$p_{(ле-ве)}$	0,0000	
$p_{(пе-ве)}$	0,0013	$p_{(пе-ве)}$	0,0006	
Групи	КТН	Групи	КТН	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	3,0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	3,3	0,9459
Дівчатка з ПЕ (n=26)	7,7	Хлопчики з ПЕ (n=39)	7,7	1,0000
Дівчатка з ВЕ (n=12)	33,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	35,3	0,9010
$p_{(з-ле)}$	0,4874	$p_{(з-ле)}$	0,3732	
$p_{(з-пе)}$	0,2621	$p_{(з-пе)}$	0,1687	
$p_{(з-ве)}$	0,0194	$p_{(з-ве)}$	0,0019	
$p_{(ле-пе)}$	0,4174	$p_{(ле-пе)}$	0,4405	
$p_{(ле-ве)}$	0,0065	$p_{(ле-ве)}$	0,0023	

Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4	5
$p_{(пе-ве)}$	0,0518	$p_{(пе-ве)}$	0,0048	
Групи	KSN	Групи	KSN	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	3,0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	0	0,3427
Дівчатка з ПЕ (n=26)	7,7	Хлопчики з ПЕ (n=39)	7,7	1,0000
Дівчатка з ВЕ (n=12)	25,0	Хлопчики з ВЕ (n=34)	41,2	0,3230
$p_{(з-ле)}$	0,4874	$p_{(з-ле)}$	1,0000	
$p_{(з-пе)}$	0,2621	$p_{(з-пе)}$	0,1687	
$p_{(з-ве)}$	0,0440	$p_{(з-ве)}$	0,0007	
$p_{(ле-пе)}$	0,4174	$p_{(ле-пе)}$	0,1249	
$p_{(ле-ве)}$	0,0266	$p_{(ле-ве)}$	0,0002	
$p_{(пе-ве)}$	0,1513	$p_{(пе-ве)}$	0,0012	
$p_{-з(ком-ktn)}$	1,0000	$p_{-з(ком-ktn)}$	1,0000	
$p_{-з(ком-ksn)}$	1,0000	$p_{-з(ком-ksn)}$	1,0000	
$p_{-з(ktn-ksn)}$	1,0000	$p_{-з(ktn-ksn)}$	1,0000	
$p_{-ле(ком-ktn)}$	0,3199	$p_{-ле(ком-ktn)}$	0,1657	
$p_{-ле(ком-ksn)}$	0,3199	$p_{-ле(ком-ksn)}$	0,0432	
$p_{-ле(ktn-ksn)}$	1,0000	$p_{-ле(ktn-ksn)}$	0,3199	
$p_{-пе(ком-ktn)}$	0,6439	$p_{-пе(ком-ktn)}$	0,0371	
$p_{-пе(ком-ksn)}$	0,6439	$p_{-пе(ком-ksn)}$	0,0371	
$p_{-пе(ktn-ksn)}$	1,0000	$p_{-пе(ktn-ksn)}$	1,0000	
$p_{-ве(ком-ktn)}$	0,1160	$p_{-ве(ком-ktn)}$	0,0097	
$p_{-ве(ком-ksn)}$	0,0477	$p_{-ве(ком-ksn)}$	0,0324	
$p_{-ве(ktn-ksn)}$	0,6590	$p_{-ве(ktn-ksn)}$	0,6184	

У віці 6 років затримка залишалася у 25,0 % дівчаток і 41,2 % хлопчиків цієї групи. Статистичні відмінності достовірні щодо всіх груп з меншою важкістю ГІЕ в анамнезі.

Ще одним серйозним наслідком ГІЕ є епісиндром (таблиця 5.5).

Таблиця 5.5 - Результати катamnестичного спостереження пацієнтів з ГІЕ у віці 1, 3 та 6 років – епісиндром (%)

Групи	KOS	Групи	KOS	p
1	2	3	4	5
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	9,1	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	10,0	0,9037
Дівчатка з ПЕ (n=26)	15,4	Хлопчики з ПЕ (n=39)	7,7	0,3305
Дівчатка з ВЕ (n=12)	16,7	Хлопчики з ВЕ (n=34)	14,7	0,8691
p _(з-ле)	0,2192	p _(з-ле)	0,1170	
p _(з-пе)	0,1067	p _(з-пе)	0,1687	
p _(з-ве)	0,1017	p _(з-ве)	0,0544	
p _(ле-пе)	0,4608	p _(ле-пе)	0,7379	
p _(ле-ве)	0,4773	p _(ле-ве)	0,5725	
p _(пе-ве)	0,9192	p _(пе-ве)	0,3428	
Групи	KTS	Групи	KTS	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	9,1	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	3,3	0,3491
Дівчатка з ПЕ (n=26)	7,7	Хлопчики з ПЕ (n=39)	10,3	0,7243
Дівчатка з ВЕ (n=12)	16,7	Хлопчики з ВЕ (n=34)	20,6	0,7711
p _(з-ле)	0,2192	p _(з-ле)	0,3732	
p _(з-пе)	0,2621	p _(з-пе)	0,1093	
p _(з-ве)	0,1017	p _(з-ве)	0,0212	
p _(ле-пе)	0,8487	p _(ле-пе)	0,2705	
p _(ле-ве)	0,4773	p _(ле-ве)	0,0408	
p _(пе-ве)	0,4066	p _(пе-ве)	0,2242	
Групи	KSS	Групи	KSS	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	6,1	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	3,3	0,6043
Дівчатка з ПЕ (n=26)	7,7	Хлопчики з ПЕ (n=39)	12,8	0,5180
Дівчатка з ВЕ (n=12)	8,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	20,6	0,3391
p _(з-ле)	0,3182	p _(з-ле)	0,3732	
p _(з-пе)	0,2621	p _(з-пе)	0,0727	
p _(з-ве)	0,2513	p _(з-ве)	0,0212	
p _(ле-пе)	0,8094	p _(ле-пе)	0,1691	

Продовження таблиці 5.5

1	2	3	4	5
p _(ле-ве)	0,7951	p _(ле-ве)	0,0408	
p _(пе-ве)	0,9495	p _(пе-ве)	0,3727	
p-з(kos-kts)	1,0000	p-з(kos-kts)	1,0000	
p-з(kos-kss)	1,0000	p-з(kos-kss)	1,0000	
p-з(kts-kss)	1,0000	p-з(kts-kss)	1,0000	
p-ле(kos-kts)	1,0000	p-ле(kos-kts)	0,3020	
p-ле(kos-kss)	0,6472	p-ле(kos-kss)	0,3020	
p-ле(kts-kss)	0,6472	p-ле(kts-kss)	1,0000	
p-пе(kos-kts)	0,3892	p-пе(kos-kts)	0,6894	
p-пе(kos-kss)	0,3892	p-пе(kos-kss)	0,4601	
p-пе(kts-kss)	1,0000	p-пе(kts-kss)	0,7308	
p-ве(kos-kts)	1,0000	p-ве(kos-kts)	0,5256	
p-ве(kos-kss)	0,5402	p-ве(kos-kss)	0,5256	
p-ве(kts-kss)	0,5402	p-ве(kts-kss)	1,0000	

У віці 1 рік судоми виникали у 3 (9,1 %) дівчаток з легкою ГІЕ в анамнезі, 4 з помірною (15,4 %) та 2 з важкою ГІЕ (16,7 %). Серед хлопчиків, які перенесли легку ГІЕ, епісиндром мали 3 (10,0 %), помірну – 3 (7,7 %) та важку – 5 (14,7 %). Загалом, у 1 рік 20 дітей мали судоми (13,61 %).

У 3 роки діагноз був знятий 1 дівчинці з помірною ГІЕ та 2 хлопчикам з легкою ГІЕ в анамнезі, натомість епісиндром був діагностований ще 2 хлопчикам з важкою ГІЕ в анамнезі. Загалом у цій групі 7 хлопчиків мали судоми (20, 6 %), що достовірно більше, ніж у дітей з легкою ГІЕ в анамнезі (p=0,0408).

У віці 6 років зменшилася кількість дівчаток з епісиндромом – вдвічі у групі з важкою ГІЕ в анамнезі, тоді як кількість хлопчиків залишилася без змін у порівнянні з віком 3 роки.

У віці 1 рік інвалідність була оформлена 14 дітям: одній дівчинці з ДЦП внаслідок важкої ГІЕ (8,3 %), по одному хлопчику з легкою (3,3 %) та помірною (2,6 %) ГІЕ та 11 хлопчикам, які перенесли важку ГІЕ (32,4 %). Останній показник достовірно був вищим, ніж в групах з легкою і помірною

ГІЕ ($p=0,0042$ та $0,0010$ відповідно).

Таблиця 5.6 - Результати катамнестичного спостереження пацієнтів з ГІЕ у віці 1, 3 та 6 років – розлади психіки (%)

Групи	КТР	Групи	КТР	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	3,3	0,2970
Дівчатка з ПЕ (n=26)	7,7	Хлопчики з ПЕ (n=39)	5,1	0,6703
Дівчатка з ВЕ (n=12)	8,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	23,5	0,2597
$p_{(з-ле)}$	1,0000	$p_{(з-ле)}$	0,3732	
$p_{(з-пе)}$	0,2621	$p_{(з-пе)}$	0,2653	
$p_{(з-ве)}$	0,2513	$p_{(з-ве)}$	0,0133	
$p_{(ле-пе)}$	0,1104	$p_{(ле-пе)}$	0,7165	
$p_{(ле-ве)}$	0,1015	$p_{(ле-ве)}$	0,0235	
$p_{(пе-ве)}$	0,9495	$p_{(пе-ве)}$	0,0254	
Групи	KSP	Групи	KSP	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	0	1,0000
Дівчатка з ПЕ (n=26)	7,7	Хлопчики з ПЕ (n=39)	2,6	0,3419
Дівчатка з ВЕ (n=12)	8,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	11,8	0,7395
$p_{(з-ле)}$	1,0000	$p_{(з-ле)}$	1,0000	
$p_{(з-пе)}$	0,2621	$p_{(з-пе)}$	0,4289	
$p_{(з-ве)}$	0,2513	$p_{(з-ве)}$	0,0866	
$p_{(ле-пе)}$	0,1104	$p_{(ле-пе)}$	0,3768	
$p_{(ле-ве)}$	0,1015	$p_{(ле-ве)}$	0,0565	
$p_{(пе-ве)}$	0,9495	$p_{(пе-ве)}$	0,1259	
$p_{-з(ктп-ksp)}$	1,0000	$p_{-з(ктп-ksp)}$	1,0000	
$p_{-ле(ктп-ksp)}$	1,0000	$p_{-ле(ктп-ksp)}$	0,3199	
$p_{-пе(ктп-ksp)}$	1,0000	$p_{-пе(ктп-ksp)}$	0,5678	
$p_{-ве(ктп-ksp)}$	1,0000	$p_{-ве(ктп-ksp)}$	0,2102	

У віці 3 років кількість дітей-інвалідів внаслідок ГІЕ збільшилася серед дівчаток – 1 з легкою ГІЕ, 2 з помірною ГІЕ та 4 з важкою ГІЕ в анамнезі. Серед хлопчиків – 2 з помірною та 14 з важкою ГІЕ. Загалом 23 дитини отримали

інвалідність. Відмінності достовірні щодо дівчат з важкою ГІЕ ($p=0,0266$) та хлопців з легкою і помірною ГІЕ ($p=0,0002$ та $0,0012$ відповідно).

У 6 років кількість дітей-інвалідів зменшилася на 1 хлопчика в групі важкої ГІЕ, який помер.

Таблиця 5.7 - Результати катамнестичного спостереження пацієнтів з ГІЕ у віці 1, 3 та 6 років – інвалідність (%)

Групи	КОІ	Групи	КОІ	p
1	2	3	4	5
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	3,3	0,2970
Дівчатка з ПЕ (n=26)	0	Хлопчики з ПЕ (n=39)	2,6	0,4104
Дівчатка з ВЕ (n=12)	8,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	32,4	0,1091
$p_{(з-ле)}$	1,0000	$p_{(з-ле)}$	0,3732	
$p_{(з-пе)}$	1,0000	$p_{(з-пе)}$	0,4289	
$p_{(з-ве)}$	0,2513	$p_{(з-ве)}$	0,0030	
$p_{(ле-пе)}$	1,0000	$p_{(ле-пе)}$	0,8642	
$p_{(ле-ве)}$	0,1015	$p_{(ле-ве)}$	0,0042	
$p_{(пе-ве)}$	0,1453	$p_{(пе-ве)}$	0,0010	
Групи	КТІ	Групи	КТІ	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	3,0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	0	0,3427
Дівчатка з ПЕ (n=26)	7,7	Хлопчики з ПЕ (n=39)	7,7	1,0000
Дівчатка з ВЕ (n=12)	25,0	Хлопчики з ВЕ (n=34)	41,2	0,3230
$p_{(з-ле)}$	0,4874	$p_{(з-ле)}$	1,0000	
$p_{(з-пе)}$	0,2621	$p_{(з-пе)}$	0,1687	
$p_{(з-ве)}$	0,0440	$p_{(з-ве)}$	0,0007	
$p_{(ле-пе)}$	0,4174	$p_{(ле-пе)}$	0,1249	
$p_{(ле-ве)}$	0,0266	$p_{(ле-ве)}$	0,0002	
$p_{(пе-ве)}$	0,1513	$p_{(пе-ве)}$	0,0012	
Групи	КСІ	Групи	КСІ	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	3,0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	0	0,3427

Продовження таблиці 5.7

1	2	3	4	5
Дівчатка з ПЕ (n=26)	7,7	Хлопчики з ПЕ (n=39)	7,7	1,0000
Дівчатка з ВЕ (n=12)	25,0	Хлопчики з ВЕ (n=34)	38,2	0,4135
p _(з-ле)	0,1990	p _(з-ле)	0,1139	
p _(з-пе)	0,6097	p _(з-пе)	0,9321	
p _(з-ве)	0,4005	p _(з-ве)	0,0131	
p _(ле-пе)	0,4174	p _(ле-пе)	0,1249	
p _(ле-ве)	0,0266	p _(ле-ве)	0,0003	
p _(пе-ве)	0,1513	p _(пе-ве)	0,0024	
p-з(koi-kti)	1,000	p-з(koi-kti)	1,0000	
p-з(koi-ksi)	0,1545	p-з(koi-ksi)	0,1562	
p-з(kti-ksi)	0,1545	p-з(kti-ksi)	0,1562	
p-ле(koi-kti)	0,3199	p-ле(koi-kti)	0,3199	
p-ле(koi-ksi)	0,3199	p-ле(koi-ksi)	0,3199	
p-ле(kti-ksi)	1,0000	p-ле(kti-ksi)	1,0000	
p-пе(koi-kti)	0,1553	p-пе(koi-kti)	0,3114	
p-пе(koi-ksi)	0,1553	p-пе(koi-ksi)	0,3114	
p-пе(kti-ksi)	1,0000	p-пе(kti-ksi)	1,0000	
p-ве(koi-kti)	0,2840	p-ве(koi-kti)	0,4545	
p-ве(koi-ksi)	0,2840	p-ве(koi-ksi)	0,6185	
p-ве(kti-ksi)	1,0000	p-ве(kti-ksi)	0,8012	

До 1 року всі діти, включені у дослідження, вижили (таблиця 5.8).

Таблиця 5.8 - Результати катамнестичного спостереження пацієнтів з ГІЕ у віці 1, 3 та 6 років – смертність (%)

Групи	КОВ	Групи	КОВ	p
1	2	3	4	5
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	0	1,0000
Дівчатка з ПЕ (n=26)	0	Хлопчики з ПЕ (n=39)	0	1,0000
Дівчатка з ВЕ (n=12)	0	Хлопчики з ВЕ (n=34)	0	1,0000
p _(з-ле)	1,0000	p _(з-ле)	1,0000	

Продовження таблиці 5.8

1	2	3	4	5
$p_{(з-пе)}$	1,0000	$p_{(з-пе)}$	1,0000	
$p_{(з-ве)}$	1,0000	$p_{(з-ве)}$	1,0000	
$p_{(ле-пе)}$	1,0000	$p_{(ле-пе)}$	1,0000	
$p_{(ле-ве)}$	1,0000	$p_{(ле-ве)}$	1,0000	
$p_{(пе-ве)}$	1,0000	$p_{(пе-ве)}$	1,0000	
Групи	КТВ	Групи	КТВ	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	0	1,0000
Дівчатка з ПЕ (n=26)	0	Хлопчики з ПЕ (n=39)	0	1,0000
Дівчатка з ВЕ (n=12)	8,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	0	0,0965
$p_{(з-ле)}$	1,0000	$p_{(з-ле)}$	1,0000	
$p_{(з-пе)}$	1,0000	$p_{(з-пе)}$	1,0000	
$p_{(з-ве)}$	0,2513	$p_{(з-ве)}$	1,0000	
$p_{(ле-пе)}$	1,0000	$p_{(ле-пе)}$	1,0000	
$p_{(ле-ве)}$	0,1015	$p_{(ле-ве)}$	1,0000	
$p_{(пе-ве)}$	0,1453	$p_{(пе-ве)}$	1,0000	
Групи	KSB	Групи	KSB	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	3,0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	0	0,3427
Дівчатка з ПЕ (n=26)	0	Хлопчики з ПЕ (n=39)	0	1,0000
Дівчатка з ВЕ (n=12)	8,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	2,9	0,4326
$p_{(з-ле)}$	0,4874	$p_{(з-ле)}$	1,0000	
$p_{(з-пе)}$	1,0000	$p_{(з-пе)}$	1,0000	
$p_{(з-ве)}$	0,2513	$p_{(з-ве)}$	0,4037	
$p_{(ле-пе)}$	0,3768	$p_{(ле-пе)}$	1,0000	
$p_{(ле-ве)}$	0,4482	$p_{(ле-ве)}$	0,3509	
$p_{(пе-ве)}$	0,1453	$p_{(пе-ве)}$	0,2879	
$p_{-з(kob-ktb)}$	1,0000	$p_{-з(kob-ktb)}$	1,0000	
$p_{-з(kob-ksb)}$	1,0000	$p_{-з(kob-ksb)}$	1,0000	
$p_{-з(ktb-ksb)}$	1,0000	$p_{-з(ktb-ksb)}$	1,0000	
$p_{-ле(kob-ktb)}$	1,0000	$p_{-ле(kob-ktb)}$	1,0000	
$p_{-ле(kob-ksb)}$	0,3199	$p_{-ле(kob-ksb)}$	1,0000	
$p_{-ле(ktb-ksb)}$	0,3199	$p_{-ле(ktb-ksb)}$	1,0000	

Продовження таблиці 5.8

1	2	3	4	5
p-пе(kob-ktb)	1,0000	p-пе(kob-ktb)	1,0000	
p-пе(kob-ksb)	1,0000	p-пе(kob-ksb)	1,0000	
p-пе(ktb-ksb)	1,0000	p-пе(ktb-ksb)	1,0000	
p-ве(kob-ktb)	0,3191	p-ве(kob-ktb)	1,0000	
p-ве(kob-ksb)	0,3191	p-ве(kob-ksb)	0,3208	
p-ве(ktb-ksb)	1,0000	p-ве(ktb-ksb)	0,3208	

До 3 років померла одна дівчинка з важкою ГІЕ в анамнезі (8,3 %). До 6 років померли ще 2 дівчинки з легкою та важкою ГІЕ в анамнезі (3,0 % і 8,3 % відповідно) та 1 хлопчик з важкою ГІЕ (2,9 %).

Таблиця 5.9 - Результати катамнестичного спостереження пацієнтів з ГІЕ у віці 1, 3 та 6 років – анемія (%)

Групи	KOR	Групи	KOR	p
1	2	3	4	5
Здорові дівчатка (n=16)	6,25	Здорові хлопчики (n=24)	8,3	0,8105
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	3,0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	3,3	0,9459
Дівчатка з ПЕ (n=26)	7,7	Хлопчики з ПЕ (n=39)	15,4	0,3583
Дівчатка з ВЕ (n=12)	33,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	29,4	0,8019
p _(з-ле)	0,5914	p _(з-ле)	0,4277	
p _(з-пе)	0,8603	p _(з-пе)	0,4143	
p _(з-ве)	0,0757	p _(з-ве)	0,0556	
p _(ле-пе)	0,4174	p _(ле-пе)	0,1035	
p _(ле-ве)	0,0065	p _(ле-ве)	0,0075	
p _(пе-ве)	0,0518	p _(пе-ве)	0,1536	
Групи	KTR	Групи	KTR	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	9,1	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	3,3	0,3491
Дівчатка з ПЕ (n=26)	11,5	Хлопчики з ПЕ (n=39)	7,7	0,6057
Дівчатка з ВЕ (n=12)	25,0	Хлопчики з ВЕ (n=34)	20,6	0,7523
p _(з-ле)	0,2192	p _(з-ле)	0,3732	

Продовження таблиці 5.9

1	2	3	4	5
$p_{(з-пе)}$	0,1670	$p_{(з-пе)}$	0,1687	
$p_{(з-ве)}$	0,0440	$p_{(з-ве)}$	0,0212	
$p_{(ле-пе)}$	0,7630	$p_{(ле-пе)}$	0,4405	
$p_{(ле-ве)}$	0,1725	$p_{(ле-ве)}$	0,0408	
$p_{(пе-ве)}$	0,2955	$p_{(пе-ве)}$	0,1144	
Групи	KSR	Групи	KSR	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	9,1	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	3,3	0,3491
Дівчатка з ПЕ (n=26)	15,4	Хлопчики з ПЕ (n=39)	12,8	0,7672
Дівчатка з ВЕ (n=12)	8,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	17,6	0,442
$p_{(з-ле)}$	0,2192	$p_{(з-ле)}$	0,3732	
$p_{(з-пе)}$	0,1067	$p_{(з-пе)}$	0,0727	
$p_{(з-ве)}$	0,1164	$p_{(з-ве)}$	0,0342	
$p_{(ле-пе)}$	0,4608	$p_{(ле-пе)}$	0,1691	
$p_{(ле-ве)}$	0,9339	$p_{(ле-ве)}$	0,0717	
$p_{(пе-ве)}$	0,5510	$p_{(пе-ве)}$	0,5689	
$p_{-з(kor-ktr)}$	0,3178	$p_{-з(kor-ktr)}$	0,1562	
$p_{-з(kor-ksr)}$	0,3178	$p_{-з(kor-ksr)}$	0,1562	
$p_{-з(ktr-ksr)}$	1,0000	$p_{-з(ktr-ksr)}$	1,0000	
$p_{-ле(kor-ktr)}$	0,3026	$p_{-ле(kor-ktr)}$	1,0000	
$p_{-ле(kor-ksr)}$	0,3026	$p_{-ле(kor-ksr)}$	1,0000	
$p_{-ле(ktr-ksr)}$	1,0000	$p_{-ле(ktr-ksr)}$	1,0000	
$p_{-пе(kor-ktr)}$	0,6439	$p_{-пе(kor-ktr)}$	0,2908	
$p_{-пе(kor-ksr)}$	0,3892	$p_{-пе(kor-ksr)}$	0,7424	
$p_{-пе(ktr-ksr)}$	0,6820	$p_{-пе(ktr-ksr)}$	0,4601	
$p_{-ве(kor-ktr)}$	0,6590	$p_{-ве(kor-ktr)}$	0,4051	
$p_{-ве(kor-ksr)}$	0,1456	$p_{-ве(kor-ksr)}$	0,2553	
$p_{-ве(ktr-ksr)}$	0,2840	$p_{-ве(ktr-ksr)}$	0,7540	

Анемія у віці 1 року була діагностовано у дітей всіх груп, достовірно не відрізняючись від дітей групи контролю. В той же час, серед пацієнтів, що мали в анамнезі важку ГІЕ, на анемію хворів кожний третій малюк, що достовірно переважало показники дітей з легким перебігом ГІЕ як у дівчаток ($p=0,0065$),

так і у хлопчиків ($P= 0,0075$). У віці 3 і 6 років кількість випадків анемії зменшилася.

Відомо, що серед дітей з наслідками ГПЕ, значна кількість має порушення зору у вигляді близько- та далекозорості, косоокості, ураження зорового нерва. У дітей основних груп у віці 3 років офтальмологічні проблеми мали (таблиця 5.10) 1 хлопчик з ГПЕ легкого ступеня (3,3 %), 2 дівчинки (7,7 %) і 1 хлопчик з помірним враженням мозку (5,1 %), 1 дівчинка (8,3 %) і 8 хлопчиків (23,5%) з ГПЕ важкого ступеня. Частота ураження органу зору у хлопчиків з важкою ГПЕ в анамнезі достовірно переважала показник не лише контролю, а й груп дітей з легкою ($p=0,0235$) та помірною ГПЕ ($p=0,0254$).

У віці 6 років кількість дітей з офтальмологічними проблемами зростає серед дівчат ще у 2, залишаючись у хлопчиків на тому ж рівні. Слід зазначити, що у дошкільному віці захворювання зору були діагностовано і у хлопчиків групи контролю – у 2 дітей виявлено короткозорість (8,3 %).

Таблиця 5.10 - Результати катамнестичного спостереження пацієнтів з ГПЕ у віці 1, 3 та 6 років - офтальмологічна патологія (%)

Групи	КТО	Групи	КТО	p
1	2	3	4	5
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	3,3	0,2970
Дівчатка з ПЕ (n=26)	7,7	Хлопчики з ПЕ (n=39)	5,1	0,6703
Дівчатка з ВЕ (n=12)	8,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	23,5	0,2597
$p_{(з-ле)}$	1,0000	$p_{(з-ле)}$	0,3732	
$p_{(з-пе)}$	0,2621	$p_{(з-пе)}$	0,2653	
$p_{(з-ве)}$	0,2513	$p_{(з-ве)}$	0,0133	
$p_{(ле-пе)}$	0,1104	$p_{(ле-пе)}$	0,7165	
$p_{(ле-ве)}$	0,1015	$p_{(ле-ве)}$	0,0235	
$p_{(пе-ве)}$	0,9495	$p_{(пе-ве)}$	0,0254	
Групи	KSO	Групи	KSO	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	8,3	0,2445

Продовження таблиці 5.10

1	2	3	4	5
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	3,0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	3,3	0,9459
Дівчатка з ПЕ (n=26)	3,8	Хлопчики з ПЕ (n=39)	5,1	0,8068
Дівчатка з ВЕ (n=12)	16,7	Хлопчики з ВЕ (n=34)	17,6	0,9439
$p_{(з-ле)}$	0,4874	$p_{(з-ле)}$	0,4277	
$p_{(з-пе)}$	0,4347	$p_{(з-пе)}$	0,6140	
$p_{(з-ве)}$	0,1017	$p_{(з-ве)}$	0,3155	
$p_{(ле-пе)}$	0,8660	$p_{(ле-пе)}$	0,7165	
$p_{(ле-ве)}$	0,1102	$p_{(ле-ве)}$	0,0717	
$p_{(пе-ве)}$	0,1784	$p_{(пе-ве)}$	0,0920	
$p_{-з(kto-kso)}$	1,0000	$p_{-з(kto-kso)}$	0,1562	
$p_{-ле(kto-kso)}$	0,3199	$p_{-ле(kto-kso)}$	1,0000	
$p_{-пе(kto-kso)}$	0,5486	$p_{-пе(kto-kso)}$	1,0000	
$p_{-ве(kto-kso)}$	0,5402	$p_{-ве(kto-kso)}$	0,5492	

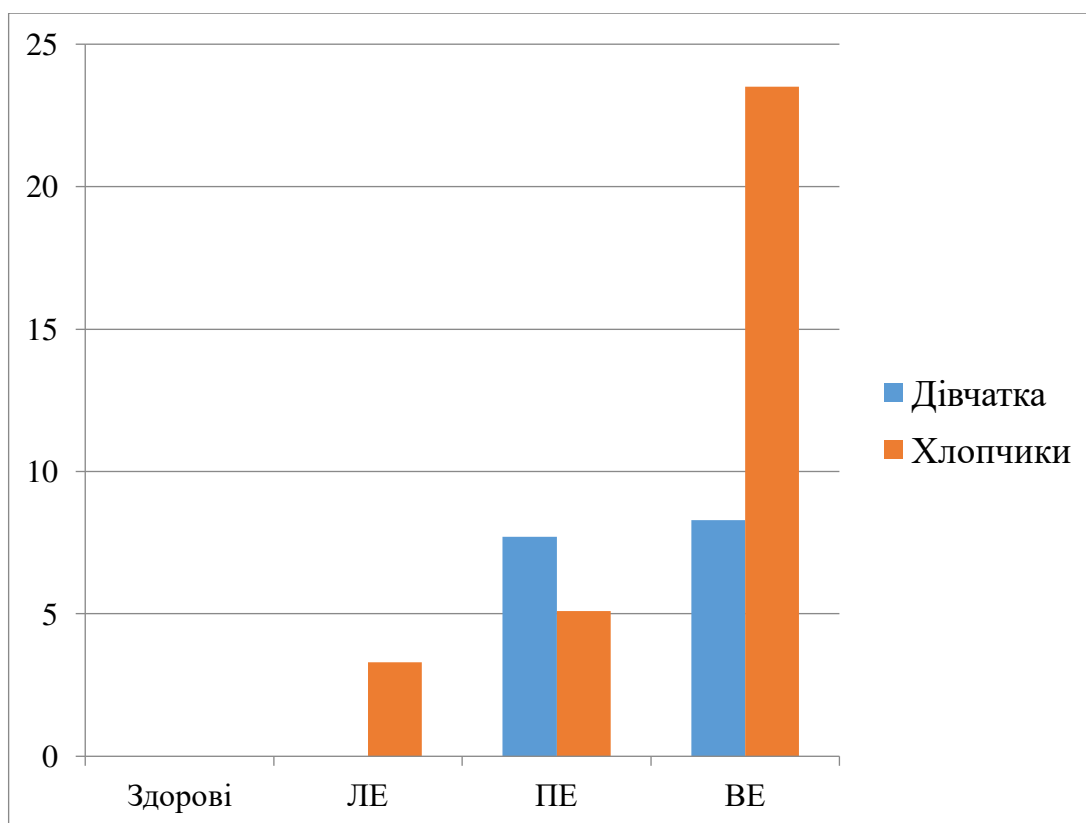


Рисунок 5.1 - Офтальмологічна патологія у дітей з ГІЕ у віці 3 роки.

Таблиця 5.11 - Результати катамнестичного спостереження пацієнтів з ГІЕ у віці 6 років - бронхіальна астма (%)

Групи	KSA	Групи	KSA	p
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	3,0	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	16,7	0,0691
Дівчатка з ПЕ (n=26)	3,8	Хлопчики з ПЕ (n=39)	5,1	0,8068
Дівчатка з ВЕ (n=12)	8,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	11,8	0,7395
p _(з-ле)	0,4874	p _(з-ле)	0,0404	
p _(з-пе)	0,4347	p _(з-пе)	0,2653	
p _(з-ве)	0,2513	p _(з-ве)	0,0866	
p _(ле-пе)	0,8660	p _(ле-пе)	0,1183	
p _(ле-ве)	0,4482	p _(ле-ве)	0,5761	
p _(пе-ве)	0,5658	p _(пе-ве)	0,3021	

Серед патологій, виявлених у пацієнтів з ГІЕ в анамнезі, суттєву частку займає бронхіальна астма. У віці 6 років таких дітей було 14 (9,52 %), серед них переважали хлопчики: 11 хлопчиків та 3 дівчинки. У дітей групи контролю астма виявлена не була.

Враховуючи важливість відновного лікування, ми проаналізували частоту його отримання пацієнтами з ГІЕ диференційовано – а амбулаторних умовах центру катамнезу чи в стаціонарних умовах неврологічного відділення або санаторних умовах (таблиці 5.12 і 5.13).

Комплекс реабілітаційних заходів формувався для кожного пацієнта індивідуально після всебічного обстеження та уточнення діагнозу. Медикаментозне лікування призначалося після консультації дитячого невролога, нейрохірурга, сурдолога, окуліста, алерголога, гематолога, пульмонолога. Не медикаментозні заходи проводилися у відділенні відновного лікування та включали фізіотерапевтичні процедури та масаж, заняття з інструктором ЛФК. Таке відновне лікування отримували 30 - 39,4 % пацієнтів з легкою ГІЕ, 50,0 – 53,8 % з помірною та 58,3 – 79,4 % - з важкою ГІЕ. Статистично відмінності достовірні у порівнянні з контролем та для

важкої ГІЕ у хлопчиків у порівнянні з меншою важкістю хвороби.

Таблиця 5.12 - Реабілітаційні заходи амбулаторно, в умовах катамнестичного центру (%)

Групи	АМВ	Групи	АМВ	р
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	39,4	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	30,0	0,4375
Дівчатка з ПЕ (n=26)	50,0	Хлопчики з ПЕ (n=39)	53,8	0,7648
Дівчатка з ВЕ (n=12)	58,3	Хлопчики з ВЕ (n=34)	79,4	0,1596
р _(з-ле)	0,0052	р _(з-ле)	0,0049	
р _(з-пе)	0,0015	р _(з-пе)	0,0000	
р _(з-ве)	0,0016	р _(з-ве)	0,0000	
р _(ле-пе)	0,4189	р _(ле-пе)	0,0521	
р _(ле-ве)	0,2654	р _(ле-ве)	0,0002	
р _(пе-ве)	0,6367	р _(пе-ве)	0,0245	

Таблиця 5.13 - Реабілітаційні заходи стаціонарно, в умовах відділення неврології чи дитячих реабілітаційних центрах (%)

Групи	НOS	Групи	НOS	р
Здорові дівчатка (n=16)	0	Здорові хлопчики (n=24)	0	1,0000
Дівчатка з ЛЕ (n=33)	9,1	Хлопчики з ЛЕ (n=30)	16,7	0,3694
Дівчатка з ПЕ (n=26)	11,5	Хлопчики з ПЕ (n=39)	23,1	0,2421
Дівчатка з ВЕ (n=12)	41,7	Хлопчики з ВЕ (n=34)	52,9	0,5082
р _(з-ле)	0,2192	р _(з-ле)	0,0404	
р _(з-пе)	0,1670	р _(з-пе)	0,0135	
р _(з-ве)	0,0084	р _(з-ве)	0,0001	
р _(ле-пе)	0,7630	р _(ле-пе)	0,5147	
р _(ле-ве)	0,0152	р _(ле-ве)	0,0038	
р _(пе-ве)	0,0407	р _(пе-ве)	0,0104	

Відновне лікування в стаціонарних умовах проводилося, враховуючи важкість загального стану та віддаленість місця проживання сім'ї від лікувального закладу. У неврологічному відділенні ВОДКЛ створено умови

для реабілітації неврологічних пацієнтів раннього віку. Там є реабілітаційний комплекс, оснащений апаратами фізичного лікування, застосовуються сучасні методики лікувальної фізкультури, масажу.

Стаціонарне лікування пацієнти з ГПЕ отримували також в умовах Липовецької обласної лікарні відновного лікування, Центру реабілітації Вінницького обласного спеціалізованого будинку дитини для дітей з порушенням центральної нервової системи та психіки, Державної реабілітаційної установи «Центр комплексної реабілітації для дітей з інвалідністю «Промінь», спеціалізованих дитячих санаторіїв Міністерства охорони здоров'я України в м. Одеса. В зазначених закладах застосовувались методи фізичної реабілітації, лікувальної фізкультури, масажу, фізіотерапевтичні методи. Застосовувалась робота з дітьми та супроводжуваними мультидисциплінарної команди: психолог, логопед, педагог (соціальний педагог), фізичний терапевт (за наявністю), лікарі педіатри, неврологи, фізіотерапевти, інші фахівці за потребою. Метою роботи мультидисциплінарної команди є соціальна реабілітація та адаптація дитини та її родини. Батьків (або опікунів) дитини навчали, як прийняти особливості дитини і створити умови, що максимально сприятимуть її розвитку.

Отримані дані свідчать, що стаціонарну реабілітацію отримували меншою мірою пацієнти з легкою ГПЕ – 9,1 – 16,7 % та помірною ГПЕ – 11,5 – 23,1 %. Серед дітей з важкою ГПЕ стаціонарно реабілітованих пацієнтів було 41,7 – 52,9 %. Статистично достовірні відмінності для дівчаток з важкою ГПЕ та пацієнтів-хлопчиків усіх груп.

Важливим аспектом є соціальна адаптація дітей та родини. Під час перебування дитини із супроводжуваним її одним із батьків в умовах стаціонарних відділень перерахованих закладів

Резюме

Аналіз наслідків ГПЕ у дітей перших 6 років життя показав, що формування інвалідності мало гендерні та вікові особливості. Так, серед 23

дітей-інвалідів переважали хлопчики – 16 (69,57 %). З віком кількість дітей з встановленою інвалідністю зростала від 14 (9,52 %) у 1 рік до 23 (15, 65 %) у 3 роки та залишалася без змін у віці 6 років.

Затримку психічного та мовного розвитку у віці 1 року мали більше половини дітей. З віком їх кількість зменшилася, залишаючись у 6 років у 25 % дівчаток та 41,2 % хлопчиків. Достовірно більше таких дітей було серед пацієнтів-хлопчиків з важкою ГПЕ в неонатальному періоді.

Епісіндром у віці 1 року мали 20 дітей (13,61 %), серед них переважали хлопчики: 11 (55,0 %). У віці 3 років діагноз був знятий 3 дітям з легкою і помірною ГПЕ в анамнезі. У віці 6 років серед дітей з судомами достовірно переважали хлопчики 12 (63, 16 %).

Серед супутньої патології дітей з наслідками ГПЕ переважали у віці 3 років анемія, виявлена у кожній четвертій дівчинки та кожного п'ятого хлопчика з важкою ГПЕ в анамнезі, офтальмологічні захворювання у 23, 5 % хлопчиків цієї групи та бронхіальна астма у 9,52 %.

Смертність дітей, що перенесли ГПЕ в неонатальному періоді, у перші 6 років життя склала 2, 72 %. Серед померлих переважали дівчатка 3 (75 %), причини смертності не пов'язані з наслідками ГПЕ.

Суттєвий вплив на результати мало відновне лікування, яке проводилося амбулаторно в умовах катамнестичного центру ВОДКЛ, та стаціонарно, в умовах неврологічного відділення ВОДКЛ, дитячих реабілітаційних центрів. Важливим аспектом є соціальна адаптація дітей та родин у разі виникнення особливих потреб внаслідок розвитку несприятливих наслідків. Ефективність втручань підвищується при сімейноцентрованості роботи мультидисциплінарної команди фахівців.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. Яблонь О.С., Бондаренко Т.В. Віддалені наслідки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.-2015, Т.5, №3(17), с.50-55.

2. Yablon O.S., Bondarenko T.V. Gender and age related adverse effects of child's hypoxic-ischemic encephalopathy. *Modern Pediatrics. Ukraine*, 1(121), 2022, p. 5-10.

РОЗДІЛ 6

МОДЕЛЮВАННЯ, ЗА ДОПОМОГОЮ ФАКТОРНОГО АБО ДИСКРИМІНАНТНОГО АНАЛІЗУ, МОЖЛИВОСТІ ВИНИКНЕННЯ ТА ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

6.1 Прогностична оцінка впливу клініко-лабораторних і катamnестичних показників на можливість виникнення енцефалопатії у дівчаток і хлопчиків

Для проведення факторного аналізу нами як у здорових і хворих дівчаток, так і у здорових і хворих хлопчиків, до аналізу включено усі клініко-лабораторні та катamnестичні показники, що не мають негативних значень.

У здорових і хворих дівчаток, за допомогою «критерію кам'янистого осипу», визначено 3 окремих фактора (рис. 6.1) для яких встановлені наступні основні характеристики (табл. 6.1).

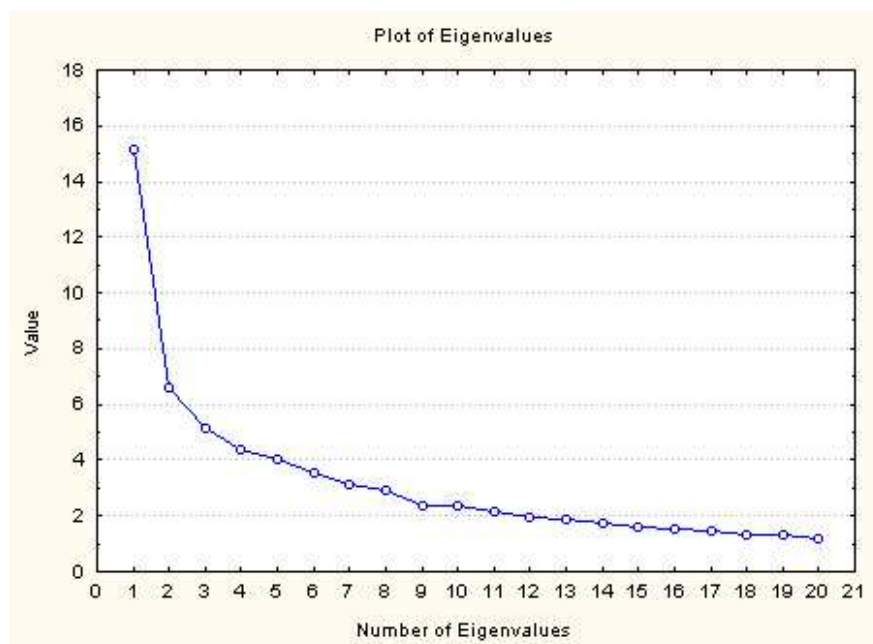


Рисунок 6.1 - Графік вибору кількості факторів за допомогою «критерію кам'янистого осипу» у здорових і хворих на енцефалопатію дівчаток. На даному та в подібних рисунках, Plot of Eigenvalues – ділянка власних значень; Value – значення; Number of Eigenvalues – кількість власних значень.

Таблиця 6.1 - Результати первинної обробки даних у здорових і хворих дівчаток за допомогою факторного аналізу

	Eigenval	% total Variance	Cumul. Eigenval	Cumul. %
1	15,12	18,44	15,12	18,44
2	6,606	8,056	21,73	26,50
3	5,143	6,272	26,87	32,77

Примітки (тут і в подібних таблицях розділу): Eigenval – власні числа; % total Variance – % загальної дисперсії; Cumul. Eigenval – сума власних чисел; Cumul. % – накопичений відсоток дисперсії.

Оскільки власні числа усіх факторів у здорових і хворих дівчаток більше 1, вони мають право на існування за першим критерієм відбору факторів. Загальна сума дисперсії складає 26,87 %. Враховуючи, що третя «частина» дисперсії не відрізняється від другої, від неї можна відмовитися (див. табл. 6.1).

Розраховані навантаження дозволили виділити для кожного фактору найбільш значущі (більші 0,650) (табл. 6.2).

Таблиця 6.2 - Значення факторних навантажень клініко-лабораторних і катamnестичних показників у здорових і хворих дівчаток

Показ- ники	Factor Loadings (Varimax raw) Extraction: Principal components (Marked loadings are > ,650)		Показ- ники	Factor Loadings (Varimax raw) Extraction: Principal components (Marked loadings are > ,650)	
	Factor 1	Factor 2		Factor 1	Factor 2
1	2	3	4	5	6
DZ1	0,269	0,591	ADO	0,099	-0,204
NEA	0,031	0,755	NEC	0,035	0,571
DET	0,025	0,496	NEG	-0,143	-0,179
PRG	0,037	-0,121	NEJ	-0,071	0,205
DEL	0,029	-0,264	NEK	0,209	0,350
GES	-0,009	-0,021	NEL	0,268	-0,065
BLA	0,241	0,072	NEM	-0,085	-0,456
REZ	-0,047	0,313	NEO	0,281	0,539
AGE	-0,070	-0,271	DRO	0,300	0,472

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5	6
VEI	-0,180	0,152	DRV	0,108	0,146
LON	-0,229	0,092	AMB	0,158	0,265
HEA	-0,247	0,180	HOS	0,556	0,146
BRI	-0,161	0,112	KOD	-0,649	-0,297
APA	-0,311	-0,689	KOH	-0,028	-0,096
APB	-0,197	-0,715	KOC	0,731	0,088
TIM	0,118	0,547	KOP	0,655	0,407
NEB	0,112	0,571	KOM	0,615	0,490
NED	0,057	0,253	KOS	0,775	-0,105
NEE	0,138	-0,426	KOI	0,496	0,237
NEF	0,071	-0,140	KOB	0,738	0,159
DZM	-0,048	0,071	KTD	-0,318	0,052
OBL	-0,006	-0,240	KTC	0,496	0,237
PRE	0,029	-0,087	KTN	0,816	0,256
PRD	-0,101	0,211	KTS	0,803	-0,045
HIP	-0,134	0,385	KTP	0,859	0,008
DED	0,149	0,231	KTL	0,191	0,372
DEA	0,259	0,368	KTO	0,672	0,168
DEF	0,031	0,291	KTI	0,713	0,267
DEI	0,006	0,252	KTB	0,807	0,090
DEJ	-0,147	0,167	KSD	-0,635	-0,190
DEK	-0,025	0,125	KSC	0,496	0,237
DEP	-0,008	-0,201	KSN	0,816	0,202
DEQ	-0,024	0,168	KSS	0,855	-0,080
AGP	0,044	0,377	KSP	0,693	-0,159
RES	0,087	0,512	KSM	0,653	-0,029
ADA	-0,250	-0,612	KSL	0,589	0,179
ADC	0,036	0,696	KSA	0,207	0,147
ADD	0,324	0,545	KSO	0,394	0,355
ADE	0,344	0,093	KSI	0,253	0,285
ADF	0,140	0,380	KSB	0,596	-0,147
ADZ	0,063	0,439	Expl.Var	12,76	8,967
AND	0,082	-0,125	Prp.Totl	0,156	0,109

Примітки (тут і в подальших подібних таблицях): Factor Loadings – факторні навантаження; Extraction: Principal components – видобуток: основні компоненти; Marked loadings are > ,650 – позначені навантаження становлять >0,650; Factor 1 – фактор 1; Factor 2

– фактор 2; Expl.Var – загальна дисперсія фактора; Prp.Totl – доля загальної дисперсії; червоним кольором виділені найбільш значущі навантаження Factor 1; синім кольором виділені найбільш значущі навантаження Factor 2; **DZ1** – здорові дівчатка (або хлопчики)-1, хворі дівчатка з енцефалопатією (або хлопчики)-2; **NEA** – штучна вентиляція легень в ранньому неонатальному періоді (ні-1 так-2); **DET** – пологова травма (ні-1 так-2); **PRG** – вагітність (порядковий номер); **DEL** – пологі (порядковий номер); **GES** – термін гестації вагітності (тижні); **BLA** – група крові дитини; **REZ** – резус крові дитини; **AGE** – вік матері (роки); **VEI** – вага (гр); **LON** – зріст (см); **HEA** – окружність голови (см); **BRI** – окружність грудної клітини (см); **APA** – оцінка новонародженого за шкалою Апгар на 1-й хвилині; **APB** – оцінка новонародженого за шкалою Апгар на 5-й хвилині; **TIM** – тривалість первинної реанімації новонародженого (хвилини); **NEB** – тривалість ШВЛ в ранньому неонатальному періоді (діб); **NED** – ранній неонатальний період SaO₂ (%); **NEE** – ранній неонатальний період ЧСС (ударів на хвилину); **NEF** – ранній неонатальний період АТ середній (мм.рт.ст.); **DZM** – захворювання матері до вагітності (ні-1 так-2); **OBL** – термін вагітності, взято на облік в жіночій консультації до 12 тиж. (ні-1 так-2); **PRE** – ускладнений акушерський анамнез (ні-1 так-2); **PRD** – ускладнення даної вагітності (ні-1 так-2); **HIP** – гіпоксія плоду під час даної вагітності (ні-1 так-2); **DED** – ускладнення пологів (ні-1 так-2); **DEA** – дистрес плоду в пологах (ні-1 так-2); **DEF** – медична стимуляція в пологах (ні-1 так-2); **DEI** – бинт Вербова в пологах (ні-1 так-2); **DEJ** – вакуум-екстракція в пологах (ні-1 так-2); **DEK** – щипці в пологах (ні-1 так-2); **DEP** – кесарський розтин плановий (ні-1 так-2); **DEQ** – кесарський розтин ургентний (ні-1 так-2); **AGP** – навколоплідні води (чисті-1 меконіальні-2); **RES** – первинна реанімація новонародженого після пологів (ні-1 так-2); **ADA** – період ранньої адаптації здоров (ні-1 так-2); **ADC** – період ранньої адаптації РДС ні-1 так-2; **ADD** – період ранньої адаптації неврологічні порушення (ні-1 так-2); **ADE** – період ранньої адаптації судомний синдром (ні-1 так-2); **ADF** – період ранньої адаптації апное (ні-1 так-2); **ADZ** – період ранньої адаптації лікування кортикостероїди (ні-1 так-2); **ADN** – період ранньої адаптації лікування протинабрякова терапія (ні-1 так-2); **ADO** – період ранньої адаптації лікування знеболення (ні-1 так-2); **NEC** – застосування O₂ >40% в ранньому неонатальному періоді (ні-1 так-2); **NEG** – ранній неонатальний період діурез задовільний (ні-1 так-2); **NEJ** – результати нейросонографії шлуночки мозку розширені (ні-1 так-2); **NEK** – результати нейросонографії паренхіма мозку ущільнена (ні-1 так-2); **NEL** – результати нейросонографії вогнища маляції (ні-1 так-2); **NEM** – результати нейросонографії пульсація нормальна (ні-1 так-2); **NEO** – ранній неонатальний період протеїнурія (ні-1 так-2); **DRO** – неонатальний період лікування відновне (ні-1 так-2); **DRV** – неонатальний період лікування масаж ЛФК (ні-1 так-2); **AMB** – неонатальний період реабілітація амбулаторно (ні-1 так-2); **HOS** – неонатальний період

реабілітація стаціонарно (ні-1 так-2); **KOD** – катамнез вік 1 рік здоров (ні-1 так-2); **KOH** – катамнез вік 1 рік гідроцефальний синдром (ні-1 так-2); **KOC** – катамнез вік 1 рік ДЦП (ні-1 так-2); **KOP** – катамнез вік 1 рік затримка психомовного розвитку (ні-1 так-2); **KOM** – катамнез вік 1 рік затримка моторного розвитку (ні-1 так-2); **KOS** – катамнез вік 1 рік судомний синдром (ні-1 так-2); **KOI** – катамнез вік 1 рік інвалідність (ні-1 так-2); **KOB** – катамнез вік 1 рік помер (ні-1 так-2); **KTD** – катамнез вік 3 роки здоров (ні-1 так-2); **KTC** – катамнез вік 3 роки ДЦП (ні-1 так-2); **KTN** – катамнез вік 3 роки неврологічні порушення (ні-1 так-2); **KTS** – катамнез вік 3 роки судомний синдром (ні-1 так-2); **KTP** – катамнез вік 3 роки порушення психіки (ні-1 так-2); **CTL** – катамнез вік 3 роки затримка психомовного розвитку (ні-1 так-2); **KTO** – катамнез вік 3 роки офтальмологічна патологія (ні-1 так-2); **KTI** – катамнез вік 3 роки інвалідність (ні-1 так-2); **KTB** – катамнез вік 3 роки помер (ні-1 так-2); **KSD** – катамнез вік 6 років здоров (ні-1 так-2); **KSC** – катамнез вік 6 років ДЦП (ні-1 так-2); **KSN** – катамнез вік 6 років неврологічна патологія (ні-1 так-2); **KSS** – катамнез вік 6 років судомний синдром (ні-1 так-2); **KSP** – катамнез вік 6 років розлади психіки (ні-1 так-2); **KSM** – катамнез вік 6 років розлади поведінки (ні-1 так-2); **KSL** – катамнез вік 6 років затримка психомовного розвитку (ні-1 так-2); **KSA** – катамнез вік 6 років бронхіальна астма (ні-1 так-2); **KSO** – катамнез вік 6 років офтальмологічна патологія (ні-1 так-2); **KSI** – катамнез вік 6 років інвалідність (ні-1 так-2); **KSB** – катамнез вік 6 років помер (ні-1 так-2).

Із таблиці 6.2 видно, що *перший фактор* у здорових і хворих дівчаток включає – катамнез (вік 1 рік ДЦП), катамнез (вік 1 рік затримка психомовного розвитку), катамнез (вік 1 рік судомний синдром), катамнез (вік 1 рік помер), катамнез (вік 3 роки неврологічні порушення), катамнез (вік 3 роки судомний синдром), катамнез (вік 3 роки порушення психіки), катамнез (вік 3 роки офтальмологічна патологія), катамнез (вік 3 роки інвалідність), катамнез (вік 3 роки помер), катамнез (вік 6 років неврологічна патологія), катамнез (вік 6 років судомний синдром), катамнез (вік 6 років розлади психіки) та катамнез (вік 6 років розлади поведінки), а *другий фактор* – штучну вентиляція легень в ранньому неонатальному періоді, оцінку новонародженого за шкалою Апгар на 1-й хвилині, оцінку новонародженого за шкалою Апгар на 5-й хвилині та РДС в періоді ранньої адаптації.

Для максимізації розкиду квадратів навантажень для кожного фактору був застосований метод Varimax [111] (табл. 6.3). Порівнюючи отримані

результати з даними таблиці 6.2, бачимо, що в *першому факторі* у здорових і хворих дівчаток серед найбільш значущих навантажень добавилось катамнез (вік 1 рік здоровий). В *другому факторі* у здорових і хворих дівчаток найбільш значущі навантаження залишились без змін (див. табл. 6.2, 6.3).

Таблиця 6.3 - Значення факторних навантажень клініко-лабораторних і катамнестичних показників у здорових і хворих дівчаток після обертання факторів за методом Varimax

Показ- ники	Factor Loadings (Varimax normali-zed) Extraction: Principal compo-nents (Marked loadings are > ,650)		Показ- ники	Factor Loadings (Varimax normali-zed) Extraction: Principal compo-nents (Marked loadings are > ,650)	
	Factor 1	Factor 2		Factor 1	Factor 2
1	2	3	4	5	6
DZ1	0,301	0,578	ADO	0,089	-0,208
NEA	0,067	0,752	NEC	0,062	0,569
DET	0,048	0,494	NEG	-0,151	-0,172
PRG	0,031	-0,123	NEJ	-0,061	0,208
DEL	0,016	-0,265	NEK	0,225	0,340
GES	-0,010	-0,020	NEL	0,265	-0,077
BLA	0,244	0,061	NEM	-0,106	-0,451
REZ	-0,033	0,315	NEO	0,306	0,526
AGE	-0,082	-0,267	DRO	0,321	0,457
VEI	-0,172	0,160	DRV	0,115	0,140
LON	-0,224	0,102	AMB	0,170	0,257
HEA	-0,239	0,191	HOS	0,563	0,119
BRI	-0,155	0,120	KOD	-0,662	-0,266
APA	-0,343	-0,673	KOH	-0,032	-0,094
APB	-0,231	-0,704	KOC	0,734	0,053
TIM	0,143	0,541	KOP	0,673	0,376
NEB	0,139	0,565	KOM	0,638	0,461
NED	0,069	0,250	KOS	0,769	-0,141
NEE	0,118	-0,432	KOI	0,506	0,214
NEF	0,064	-0,143	KOB	0,745	0,124
DZM	-0,045	0,073	KTD	-0,315	0,067

Продовження таблиці 6.3

1	2	3	4	5	6
OBL	-0,017	-0,239	KTC	0,506	0,214
PRE	0,025	-0,088	KTN	0,828	0,217
PRD	-0,091	0,216	KTS	0,800	-0,083
HIP	-0,116	0,391	KTP	0,859	-0,032
DED	0,160	0,224	KTL	0,208	0,362
DEA	0,276	0,355	KTO	0,679	0,136
DEF	0,044	0,289	KTI	0,725	0,233
DEI	0,018	0,251	KTB	0,810	0,052
DEJ	-0,139	0,174	KSD	-0,643	-0,160
DEK	-0,019	0,126	KSC	0,506	0,214
DEP	-0,018	-0,200	KSN	0,825	0,163
DEQ	-0,016	0,168	KSS	0,850	-0,120
AGP	0,062	0,374	KSP	0,685	-0,191
RES	0,111	0,508	KSM	0,651	-0,060
ADA	-0,279	-0,599	KSL	0,597	0,151
ADC	0,069	0,694	KSA	0,214	0,137
ADD	0,349	0,529	KSO	0,411	0,336
ADE	0,348	0,077	KSI	0,266	0,273
ADF	0,158	0,373	KSB	0,589	-0,175
ADZ	0,084	0,435	Expl.Var	13,11	8,616
AND	0,076	-0,129	Prp.Totl	0,160	0,105

Таким чином, *перший фактор* можна визначити, як «показники катамнезу через 1, 3 та 6 років», а *другий фактор* – «оцінка стану новонародженого та розлади вентиляційно-перфузійних процесів у легенях».

Отримані результати дозволяють *між здоровими та хворими дівчатками* визначити та формалізувати взаємозалежності показників медичної інформації пацієнта через 1, 3 та 6 років із об'єктивними показниками стану новонародженого у вигляді наступного рівняння:

$$y_{(DZ1)} = 0,301 \times f_1 + 0,578 \times f_2; \quad (6.1)$$

де, фактор f_1 – має бути визначений як «показники катамнезу через 1, 3 та 6 років» (частка дисперсії – 15,12 %) і є пов'язаним із наявністю або відсутністю

через 1 рік – ДЦП, затримки психомовного розвитку, судомного синдрому та смерті пацієнта, через 3 роки – неврологічних порушень, судомного синдрому, порушення психіки, офтальмологічної патології, інвалідності, смерті пацієнта та неврологічної патології, через 6 років – судомного синдрому, розладів психіки та розладів поведінки; фактор f_2 – має бути визначений як «оцінка стану новонародженого та розлади вентиляційно-перфузійних процесів у легенях» (частка дисперсії – 6,606 %) і включає в свою структуру наявність або відсутність штучної вентиляції легень в ранньому неонатальному періоді та РДС в періоді ранньої адаптації, а також оцінку новонародженого за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилинах.

У здорових і хворих хлопчиків за допомогою «критерію кам'янистого осипу» було визначено 3 окремих фактора (рис. 6.2), для яких встановлені наступні основні характеристики (табл. 6.4). За першим критерієм відбору факторів усі вони мають право на існування (власні числа усіх факторів більше 1). Загальна сума дисперсії у здорових і хворих хлопчиків складає 26,55 %. Враховуючи, що третя «частина» дисперсії практично не відрізняється від другої, від неї можна відмовитися (див. табл. 6.4).

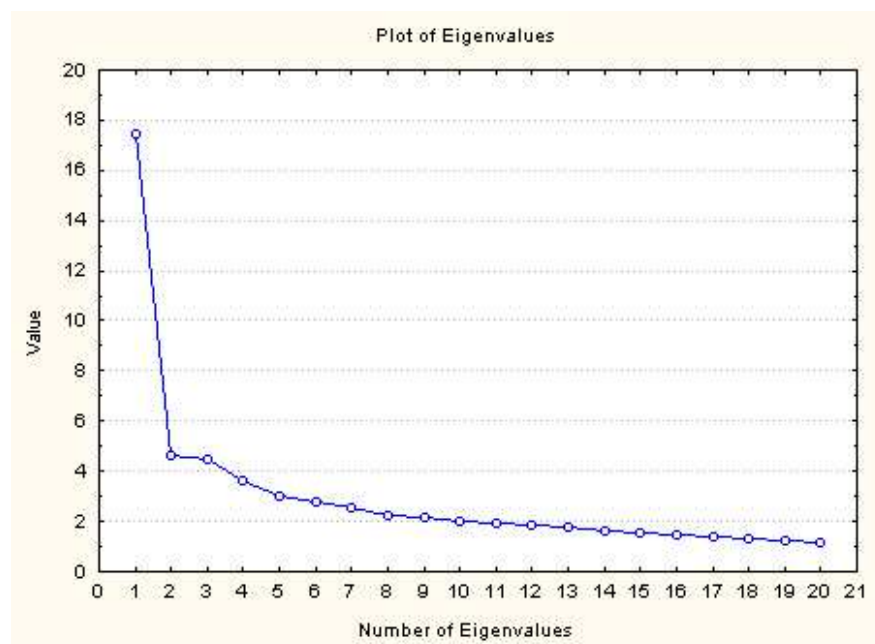


Рисунок 6.2 - Графік вибору кількості факторів за допомогою «критерію кам'янистого осипу» у здорових і хворих на енцефалопатію хлопчиків.

Таблиця 6.4 - Результати первинної обробки даних у здорових і хворих хлопчиків за допомогою факторного аналізу

	Eigenval	% total Variance	Cumul. Eigenval	Cumul. %
1	17,44	21,27	17,44	21,27
2	4,634	5,651	22,07	26,92
3	4,475	5,457	26,55	32,38

Розраховані навантаження дозволили виділити для кожного фактору найбільш значущі (табл. 6.5).

Таблиця 6.5 - Значення факторних навантажень клініко-лабораторних і катamnестичних показників у здорових і хворих хлопчиків

Показ- ники	Factor Loadings (Varimax raw) Extraction: Principal components (Marked loadings are > ,650)		Показ- ники	Factor Loadings (Varimax raw) Extraction: Principal components (Marked loadings are > ,650)	
	Factor 1	Factor 2		Factor 1	Factor 2
1	2	3	4	5	6
DZ1	0,398	0,623	ADO	-0,196	-0,024
NEA	0,425	0,605	NEC	0,239	0,406
DET	0,312	0,103	NEG	-0,361	-0,143
PRG	-0,098	0,016	NEJ	-0,014	0,025
DEL	-0,135	0,001	NEK	0,205	0,194
GES	0,128	-0,157	NEL	0,382	-0,034
BLA	0,063	0,500	NEM	-0,265	-0,516
REZ	-0,049	0,271	NEO	0,320	0,539
AGE	-0,120	-0,112	DRO	0,029	0,509
VEI	0,104	-0,331	DRV	0,020	0,115
LON	0,007	-0,413	AMB	0,383	0,490
HEA	0,146	0,036	HOS	0,556	0,397
BRI	0,132	-0,075	KOD	-0,535	-0,473
APA	-0,485	-0,468	KOH	0,722	0,067
APB	-0,598	-0,403	KOC	0,687	0,155
TIM	0,491	0,286	KOP	0,748	0,313

Продовження таблиці 6.5

1	2	3	4	5	6
NEB	0,491	0,530	KOM	0,644	0,385
NED	-0,010	-0,234	KOS	0,283	0,232
NEE	0,196	-0,117	KOI	0,758	0,091
NEF	-0,144	0,270	KOB	0,227	0,275
DZM	-0,139	0,246	KTD	-0,363	-0,015
OBL	-0,129	-0,153	KTC	0,893	0,048
PRE	0,147	0,064	KTN	0,731	0,194
PRD	-0,100	0,155	KTS	0,406	0,139
HIP	0,028	0,614	KTP	0,304	0,146
DED	0,207	0,221	KTL	0,778	0,093
DEA	0,133	0,295	KTO	0,329	0,226
DEF	0,332	-0,031	KTI	0,929	0,055
DEI	0,223	0,077	KTB	0,085	0,436
DEJ	0,002	0,167	KSD	-0,572	-0,362
DEK	0,283	0,003	KSC	0,944	0,043
DEP	0,033	-0,042	KSN	0,781	0,200
DEQ	-0,121	0,207	KSS	0,438	0,152
AGP	0,105	0,456	KSP	0,227	0,118
RES	0,172	0,460	KSM	0,066	0,398
ADA	-0,279	-0,698	KSL	0,824	0,108
ADC	0,338	0,558	KSA	-0,013	0,299
ADD	0,378	0,572	KSO	0,384	0,006
ADE	0,311	0,316	KSI	0,883	-0,015
ADF	0,595	0,179	KSB	0,152	0,307
ADZ	0,297	0,459	Expl.Var	14,00	8,070
AND	0,059	0,245	Prp.Totl	0,171	0,098

Із таблиці 6.5 видно, що *перший фактор* у здорових і хворих хлопчиків включає катамнез (вік 1 рік гідроцефальний синдром), катамнез (вік 1 рік ДЦП), катамнез (вік 1 рік затримка психомовного розвитку), катамнез (вік 1 рік інвалідність), катамнез (вік 3 роки ДЦП), катамнез (вік 3 роки неврологічні порушення), катамнез (вік 3 роки затримка психомовного розвитку), катамнез (вік 3 роки інвалідність), катамнез (вік 6 років ДЦП), катамнез (вік 6 років неврологічна патологія), катамнез (вік 6 років затримка психомовного

розвитку) та катамнез (вік 6 років інвалідність), а *другий фактор* – період ранньої адаптації (здоров).

Застосований метод Varimax дозволив провести максимізацію розкиду квадратів навантажень для кожного фактору (табл. 6.6). Порівнюючи отримані результати з даними таблиці 6.5, бачимо, що в *першому факторі* у здорових і хворих хлопчиків серед найбільш значущих навантажень добавилось катамнез (вік 1 рік затримка моторного розвитку). В *другому факторі* у здорових і хворих хлопчиків найбільш значущі навантаження залишились без змін (див. табл. 6.5, 6.6).

Таблиця 6.6 - Значення факторних навантажень клініко-лабораторних і катамнестичних показників у здорових і хворих хлопчиків після обертання факторів за методом Varimax

Показ- Ники	Factor Loadings (Varimax normali-zed) Extraction: Principal compo-nents (Marked loadings are > ,650)		Показ- ники	Factor Loadings (Varimax normali-zed) Extraction: Principal compo-nents (Marked loadings are > ,650)	
	Factor 1	Factor 2		Factor 1	Factor 2
1	2	3	4	5	6
DZ1	0,443	0,596	ADO	-0,197	-0,011
NEA	0,463	0,576	NEC	0,265	0,390
DET	0,318	0,083	NEG	-0,370	-0,119
PRG	-0,097	0,022	NEJ	-0,012	0,026
DEL	-0,135	0,010	NEK	0,217	0,180
GES	0,118	-0,165	NEL	0,379	-0,058
BLA	0,095	0,495	NEM	-0,297	-0,498
REZ	-0,032	0,273	NEO	0,354	0,517
AGE	-0,127	-0,104	DRO	0,062	0,506
VEI	0,083	-0,337	DRV	0,028	0,113
LON	-0,020	-0,412	AMB	0,414	0,465
HEA	0,148	0,027	HOS	0,580	0,361
BRI	0,127	-0,083	KOD	-0,565	-0,438
APA	-0,513	-0,436	KOH	0,725	0,021

Продовження таблиці 6.6

1	2	3	4	5	6
APB	-0,622	-0,364	KOC	0,695	0,111
TIM	0,508	0,254	KOP	0,766	0,264
NEB	0,524	0,498	KOM	0,667	0,343
NED	-0,025	-0,233	KOS	0,297	0,214
NEE	0,188	-0,130	KOI	0,763	0,043
NEF	-0,126	0,278	KOB	0,244	0,260
DZM	-0,124	0,254	KTD	-0,363	0,008
OBL	-0,138	-0,145	KTC	0,895	-0,009
PRE	0,150	0,055	KTN	0,742	0,147
PRD	-0,090	0,161	KTS	0,414	0,113
HIP	0,067	0,611	KTP	0,312	0,126
DED	0,221	0,208	KTL	0,783	0,043
DEA	0,152	0,286	KTO	0,343	0,204
DEF	0,329	-0,052	KTI	0,931	-0,004
DEI	0,227	0,063	KTB	0,113	0,429
DEJ	0,012	0,167	KSD	-0,594	-0,325
DEK	0,282	-0,015	KSC	0,945	-0,017
DEP	0,030	-0,044	KSN	0,792	0,150
DEQ	-0,108	0,214	KSS	0,447	0,124
AGP	0,134	0,448	KSP	0,234	0,104
RES	0,201	0,448	KSM	0,092	0,393
ADA	-0,323	-0,678	KSL	0,829	0,055
ADC	0,373	0,536	KSA	0,006	0,299
ADD	0,414	0,547	KSO	0,383	-0,018
ADE	0,331	0,296	KSI	0,880	-0,071
ADF	0,605	0,141	KSB	0,172	0,297
ADZ	0,325	0,440	Expl.Var	14,70	7,372
AND	0,075	0,241	Prp.Totl	0,179	0,090

Таким чином, *перший фактор* можна визначити, як «показники катамнезу через 1, 3 та 6 років», а *другий фактор* – «наявність або відсутність патології в періоді ранньої адаптації».

Отримані результати дозволяють *між здоровими та хворими хлопчиками* визначити та формалізувати взаємозалежності показників медичної інформації

пацієнта через 1, 3 та 6 років із наявністю або відсутністю патології у новонародженого в періоді ранньої адаптації у вигляді наступного рівняння:

$$y_{(DZ1)} = 0,443 \times f_1 + 0,596 \times f_2; \quad (6.2)$$

де, фактор f_1 – має бути визначений як «показники катамнезу через 1, 3 та 6 років» (частка дисперсії – 17,44 %) і є пов’язаним із наявністю або відсутністю *через 1 рік* – гідроцефального синдрому, ДЦП, затримки психомовного розвитку, інвалідності та затримки моторного розвитку, *через 3 роки* – ДЦП, неврологічних порушень, затримки психомовного розвитку та інвалідності, *через 6 років* – ДЦП, неврологічної патології, затримки психомовного розвитку та інвалідності; фактор f_2 – має бути визначений як «наявність або відсутність патології в періоді ранньої адаптації» (частка дисперсії – 4,634 %).

6.2 Прогностична оцінка впливу клініко-лабораторних і катамнестичних показників на особливості перебігу енцефалопатії у дівчаток і хлопчиків

У хворих на легку, помірну та важку енцефалопатію дівчаток за допомогою “критерію кам’янистого осипу” було визначено 3 окремих фактора (рис. 6.3), для яких встановлені наступні основні характеристики (табл. 6.7). За першим критерієм відбору факторів усі вони мають право на існування (власні числа усіх факторів більше 1). Загальна сума дисперсії у хворих дівчаток складає 28,83 %. Враховуючи, що третя «частина» дисперсії мало відрізняється від другої, від неї можна відмовитися (див. табл. 6.7).

Розраховані навантаження дозволили виділити для кожного фактору найбільш значущі (табл. 6.8). Із таблиці 6.8 видно, що *перший фактор* у хворих на легку, помірну та важку енцефалопатію дівчаток включає катамнез (вік 1 рік здоровий), катамнез (вік 1 рік ДЦП), катамнез (вік 1 рік затримка психомовного розвитку), катамнез (вік 1 рік затримка моторного розвитку),

катамнез (вік 1 рік судомний синдром), катамнез (вік 1 рік помер), катамнез (вік 3 роки неврологічні порушення), катамнез (вік 3 роки судомний синдром), катамнез (вік 3 роки порушення психіки), катамнез (вік 3 роки офтальмологічна патологія), катамнез (вік 3 роки інвалідність), катамнез (вік 3 роки помер), катамнез (вік 6 років здоровий), катамнез (вік 6 років неврологічна патологія), катамнез (вік 6 років судомний синдром), катамнез (вік 6 років розлади психіки) та катамнез (вік 6 років затримка психомовного розвитку), а *другий фактор* – штучну вентиляція легень в ранньому неонатальному періоді та РДС в періоді ранньої адаптації.

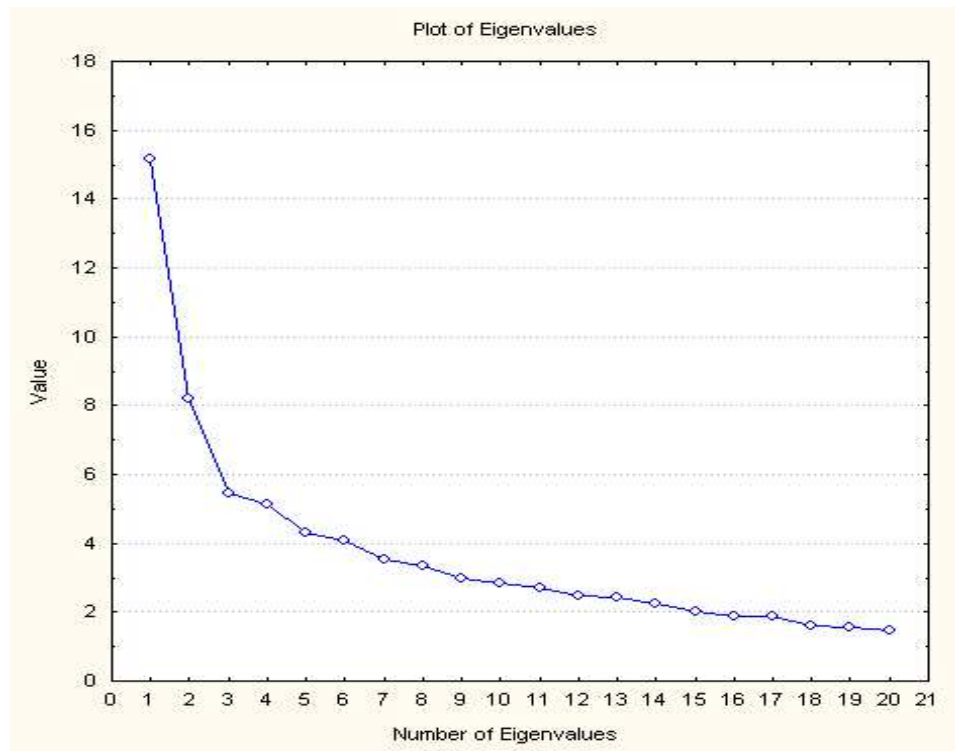


Рисунок 6.3 - Графік вибору кількості факторів за допомогою «критерію кам'янистої осипі» у хворих на енцефалопатію дівчаток.

Таблиця 6.7 - Результати первинної обробки даних у хворих на енцефалопатію дівчаток за допомогою факторного аналізу

	Eigenval	% total Variance	Cumul. Eigenval	Cumul. %
1	15,17	15,97	15,17	15,97
2	8,193	8,624	23,37	24,60
3	5,461	5,749	28,83	30,35

Таблиця 6.8 - Значення факторних навантажень клініко-лабораторних і катамнестичних показників у хворих на енцефалопатію дівчаток

Показ- ники	Factor Loadings (Varimax raw) Extraction: Principal components (Marked loadings are > ,650)		Показ- ники	Factor Loadings (Varimax raw) Extraction: Principal components (Marked loadings are > ,650)	
	Factor 1	Factor 2		Factor 1	Factor 2
1	2	3	4	5	6
DZ1	0,276	0,591	ADA	-0,250	-0,512
NEA	0,059	0,730	ADC	0,042	0,659
DET	0,054	0,443	ADD	0,338	0,428
PRG	0,008	-0,226	ADE	0,317	0,031
DEL	0,010	-0,338	ADF	0,197	0,353
GES	0,011	0,046	ADZ	0,080	0,408
BLA	0,172	-0,096	AND	-0,074	-0,442
REZ	-0,035	0,246	ADO	-0,100	-0,666
AGE	-0,057	-0,282	NEC	0,054	0,516
VEI	-0,151	0,267	NEG	-0,139	-0,074
LON	-0,182	0,356	NEJ	-0,055	0,164
HEA	-0,230	0,278	NEK	0,202	0,290
BRI	-0,152	0,191	NEL	0,229	-0,172
APA	-0,348	-0,584	NEM	-0,079	-0,374
APB	-0,223	-0,631	NEO	0,317	0,501
TIM	0,135	0,439	DRO	0,349	0,472
NEB	0,168	0,502	DRV	0,094	-0,033
ADG	-0,194	0,119	AMB	0,130	0,083
ADH	0,182	-0,219	HOS	0,550	0,066
ADI	0,078	-0,160	KOD	-0,693	-0,267
ADJ	0,202	-0,248	KOC	0,733	0,019
ADK	0,155	0,005	KOP	0,679	0,374
NED	0,102	0,280	KOM	0,657	0,426
NEE	0,141	-0,360	KOS	0,744	-0,190
NEF	-0,068	-0,444	KOI	0,517	0,196
PRT	0,019	-0,231	KOB	0,824	0,096
KAL	0,173	-0,302	KTD	-0,220	0,444
NAT	-0,096	0,456	KTC	0,517	0,196
CLO	0,073	-0,223	KTN	0,838	0,210

Продовження таблиці 6.8

1	2	3	4	5	6
GLU	0,193	0,092	KTS	0,778	-0,136
URE	0,138	0,210	KTP	0,845	-0,065
KRE	0,160	0,405	KTL	0,216	0,336
ALT	-0,102	-0,195	KTO	0,676	0,152
AST	0,073	-0,414	KTI	0,741	0,185
DZM	-0,050	0,104	KTB	0,810	-0,011
OBL	0,005	-0,271	KSD	-0,739	-0,173
PRE	0,022	-0,137	KSC	0,517	0,196
PRD	-0,054	0,367	KSN	0,831	0,150
HIP	-0,133	0,380	KSS	0,823	-0,129
DED	0,173	0,145	KSP	0,658	-0,219
DEA	0,283	0,298	KSM	0,633	-0,077
DEF	0,063	0,401	KSL	0,685	0,207
DEI	0,007	0,236	KSA	0,208	0,193
DEJ	-0,159	0,136	KSO	0,429	0,340
DEK	0,014	0,198	KSI	0,381	0,317
DEP	-0,071	-0,221	KSB	0,559	-0,224
DEQ	-0,013	0,125	Expl.Var	13,60	9,767
AGP	0,019	0,297	Prp.Totl	0,143	0,103
RES	0,082	0,375			

Примітки (тут і в подальших подібних таблицях): ADG – рівень цукру крові в періоді ранньої адаптації (ммоль/л); ADH – рівень гемоглобіну крові в періоді ранньої адаптації (10/л); ADI – рівень еритроцитів крові в періоді ранньої адаптації (12/л); ADJ – рівень гематокриту крові в періоді ранньої адаптації (%); ADK – рівень лейкоцитів крові і періоді ранньої адаптації (10/л); PRT – рівень білку сироватки в ранньому неонатальному періоді (гр/л); KAL – рівень калію в ранньому неонатальному періоді (ммоль/л); NAT – рівень натрію в ранньому неонатальному періоді (ммоль/л); CLO – рівень хлору в ранньому неонатальному періоді (ммоль/л); GLU – рівень цукру сечі в ранньому неонатальному періоді (ммоль/л); URE – рівень сечовини в ранньому неонатальному періоді (ммоль/л); KRE – рівень креатиніну в ранньому неонатальному періоді (мкмоль/л); ALT – рівень АЛТ у ранньому неонатальному періоді (од/л); AST – рівень АСТ у ранньому неонатальному періоді (од/л).

Застосований метод Varimax дозволив провести максимізацію розкиду квадратів навантажень для кожного фактору (табл. 6.9). Порівнюючи отримані

результати з даними таблиці 6.8, бачимо, що в *першому факторі* у хворих на енцефалопатію дівчаток серед найбільш значущих навантажень поменшало катамнез (вік 6 років розлади психіки). В *другому факторі* у хворих на енцефалопатію дівчаток найбільш значущі навантаження залишились без змін (див. табл. 6.8, 6.9).

Таблиця 6.9 - Значення факторних навантажень клініко-лабораторних і катамнестичних показників у хворих на енцефалопатію дівчаток після обертання факторів за методом Varimax

Показ- ники	Factor Loadings (Varimax normali-zed) Extraction: Principal compo-nents (Marked loadings are > ,650)		Показ- ники	Factor Loadings (Varimax normali-zed) Extraction: Principal compo-nents (Marked loadings are > ,650)	
	Factor 1	Factor 2		Factor 1	Factor 2
1	2	3	4	5	6
DZ1	0,322	0,571	ADA	-0,284	-0,494
NEA	0,108	0,724	ADC	0,086	0,655
DET	0,083	0,438	ADD	0,366	0,404
PRG	-0,007	-0,226	ADE	0,319	0,009
DEL	-0,012	-0,338	ADF	0,221	0,339
GES	0,014	0,045	ADZ	0,107	0,402
BLA	0,166	-0,108	AND	-0,104	-0,436
REZ	-0,018	0,248	ADO	-0,145	-0,658
AGE	-0,076	-0,278	NEC	0,089	0,511
VEI	-0,133	0,276	NEG	-0,144	-0,065
LON	-0,157	0,368	NEJ	-0,043	0,168
HEA	-0,211	0,293	NEK	0,221	0,276
BRI	-0,139	0,201	NEL	0,217	-0,187
APA	-0,386	-0,559	NEM	-0,104	-0,368
APB	-0,265	-0,614	NEO	0,350	0,479
TIM	0,164	0,429	DRO	0,380	0,447
NEB	0,201	0,490	DRV	0,092	-0,040
ADG	-0,185	0,132	AMB	0,135	0,074
ADH	0,167	-0,230	HOS	0,553	0,029

Продовження таблиці 6.9

1	2	3	4	5	6
ADI	0,067	-0,165	KOD	-0,710	-0,219
ADJ	0,184	-0,261	KOC	0,733	-0,031
ADK	0,155	-0,006	KOP	0,703	0,327
NED	0,120	0,273	KOM	0,684	0,381
NEE	0,117	-0,368	KOS	0,730	-0,240
NEF	-0,098	-0,438	KOI	0,529	0,161
PRT	0,003	-0,232	KOB	0,828	0,040
KAL	0,153	-0,313	KTD	-0,190	0,457
NAT	-0,065	0,462	KTC	0,529	0,161
CLO	0,058	-0,228	KTN	0,850	0,153
GLU	0,199	0,078	KTS	0,767	-0,188
URE	0,152	0,201	KTP	0,838	-0,122
KRE	0,187	0,393	KTL	0,239	0,321
ALT	-0,115	-0,188	KTO	0,685	0,106
AST	0,045	-0,418	KTI	0,752	0,135
DZM	-0,042	0,107	KTB	0,807	-0,066
OBL	-0,013	-0,270	KSD	-0,749	-0,123
PRE	0,013	-0,139	KSC	0,529	0,161
PRD	-0,030	0,370	KSN	0,839	0,094
HIP	-0,107	0,388	KSS	0,812	-0,184
DED	0,182	0,133	KSP	0,642	-0,263
DEA	0,302	0,279	KSM	0,627	-0,119
DEF	0,090	0,396	KSL	0,697	0,160
DEI	0,023	0,235	KSA	0,220	0,178
DEJ	-0,149	0,147	KSO	0,451	0,310
DEK	0,028	0,197	KSI	0,402	0,291
DEP	-0,086	-0,215	KSB	0,543	-0,261
DEQ	-0,004	0,125	Expl.Var	13,98	9,392
AGP	0,039	0,295	Prp.Totl	0,147	0,099
RES	0,107	0,368			

Таким чином, *перший фактор* можна визначити, як «показники катамнезу через 1, 3 та 6 років», а *другий фактор* – «розлади вентиляційно-перфузійних процесів у легенях».

Отримані результати дозволяють *між хворими на легку, помірну та*

важку енцефалопатію дівчатками визначити та формалізувати взаємозалежності показників медичної інформації пацієнта через 1, 3 та 6 років із наявністю або відсутністю розладів вентиляційно-перфузійних процесів у легенях у вигляді наступного рівняння:

$$y_{(DZ1)} = 0,322 \times f_1 + 0,571 \times f_2; \quad (6.3)$$

де, фактор f_1 – має бути визначений як «показники катамнезу через 1, 3 та 6 років» (частка дисперсії – 15,17 %) і є пов’язаним із наявністю або відсутністю *через 1 рік* – взагалі захворювань, ДЦП, затримки психомовного розвитку, затримки моторного розвитку, судомного синдрому та смерті пацієнта, *через 3 роки* – неврологічних порушень, судомного синдрому, порушення психіки, офтальмологічної патології, інвалідності та смерті пацієнта, *через 6 років* – взагалі захворювань, неврологічної патології, судомного синдрому та затримки психомовного розвитку; фактор f_2 – має бути визначений як «розлади вентиляційно-перфузійних процесів у легенях» (частка дисперсії – 8,193 %) і включає в свою структуру наявність або відсутність штучної вентиляції легень в ранньому неонатальному періоді та РДС в періоді ранньої адаптації.

У хворих на легку, помірну та важку енцефалопатію хлопчиків за допомогою “критерію кам’янистого осипу” було визначено 3 окремих фактора (рис. 6.4), для яких встановлені наступні основні характеристики (табл. 6.10). За першим критерієм відбору факторів усі вони мають право на існування (власні числа усіх факторів більше 1). Загальна сума дисперсії у хворих хлопчиків складає 26,49 %. Враховуючи, що третя «частина» дисперсії мало відрізняється від другої, від неї можна відмовитися (див. табл. 6.10).

Розраховані навантаження дозволили виділити для кожного фактору найбільш значущі (табл. 6.11). Із таблиці 6.11 видно, що *перший фактор* у хворих на легку, помірну та важку енцефалопатію хлопчиків включає неонатальний період реабілітація стаціонарно, катамнез (вік 1 рік здоровий), катамнез (вік 1 рік ДЦП), катамнез (вік 1 рік затримка психомовного розвитку),

катамнез (вік 1 рік затримка моторного розвитку), катамнез (вік 1 рік інвалідність), катамнез (вік 3 роки ДЦП), катамнез (вік 3 роки неврологічні порушення), катамнез (вік 3 роки затримка психомовного розвитку), катамнез (вік 3 роки інвалідність), катамнез (вік 6 років здоровий), катамнез (вік 6 років ДЦП), катамнез (вік 6 років неврологічна патологія), катамнез (вік 6 років затримка психомовного розвитку) та катамнез (вік 6 років інвалідність), а *другий фактор* – гіпоксію плоду під час даної вагітності, лікування знеболення у період ранньої адаптації та катамнез (вік 3 роки здоровий).

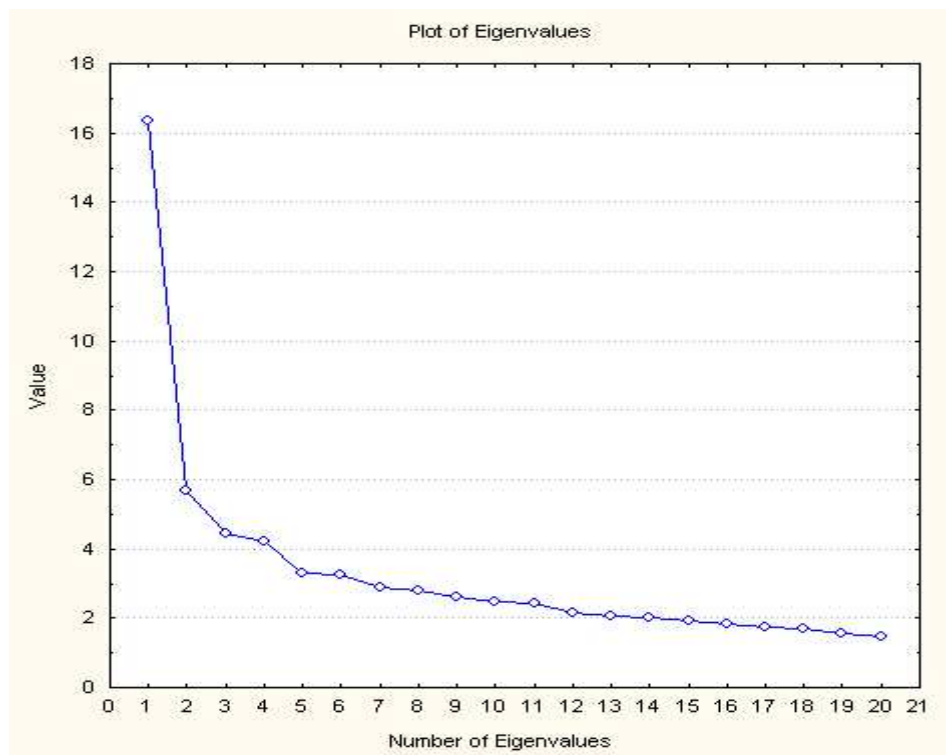


Рисунок 6.4 - Графік вибору кількості факторів за допомогою «критерію кам'янистої осипі» у хворих на енцефалопатію хлопчиків.

Таблиця 6.10 - Результати первинної обробки даних у хворих на енцефалопатію хлопчиків за допомогою факторного аналізу

	Eigenval	% total Variance	Cumul. Eigenval	Cumul. %
1	16,36	17,22	16,36	17,22
2	5,685	5,984	22,04	23,21
3	4,450	4,684	26,49	27,89

Таблиця 6.11 - Значення факторних навантажень клініко-лабораторних і катамнестичних показників у хворих на енцефалопатію хлопчиків

Показ- ники	Factor Loadings (Varimax raw) Extraction: Principal components (Marked loadings are > ,650)		Показ- ники	Factor Loadings (Varimax raw) Extraction: Principal components (Marked loadings are > ,650)	
	Factor 1	Factor 2		Factor 1	Factor 2
1	2	3	4	5	6
DZ1	0,482	0,614	ADA	-0,314	-0,513
NEA	0,484	0,539	ADC	0,380	0,361
DET	0,201	0,050	ADD	0,412	0,368
PRG	-0,058	-0,077	ADE	0,277	0,287
DEL	-0,081	-0,144	ADF	0,555	0,287
GES	0,118	0,060	ADZ	0,259	0,620
BLA	0,135	0,025	AND	-0,021	-0,259
REZ	0,019	0,177	ADO	-0,274	-0,692
AGE	-0,065	-0,189	NEC	0,386	0,094
VEI	-0,027	0,048	NEG	-0,285	-0,138
LON	-0,060	-0,015	NEJ	-0,011	0,306
HEA	0,123	0,186	NEK	0,096	0,164
BRI	-0,021	0,189	NEL	0,288	-0,276
APA	-0,494	-0,283	NEM	-0,283	-0,348
APB	-0,599	-0,259	NEO	0,351	0,574
TIM	0,511	0,075	DRO	0,094	0,525
NEB	0,534	0,461	DRV	0,062	-0,113
ADG	-0,023	-0,350	AMB	0,430	0,189
ADH	0,050	-0,075	HOS	0,650	0,050
ADI	-0,121	-0,254	KOD	-0,657	-0,225
ADJ	-0,107	-0,124	KOC	0,708	0,084
ADK	0,229	0,142	KOP	0,801	0,155
NED	0,058	-0,174	KOM	0,713	0,192
NEE	0,134	0,098	KOS	0,449	-0,290
NEF	-0,163	-0,171	KOI	0,782	-0,021
PRT	0,029	-0,078	KOB	0,291	0,350
KAL	-0,009	-0,126	KTD	-0,281	0,682
NAT	-0,017	0,029	KTC	0,841	0,060
CLO	-0,057	-0,446	KTN	0,777	-0,009

Продовження таблиці 6.11

1	2	3	4	5	6
GLU	0,015	-0,100	KTS	0,523	-0,287
URE	0,174	0,087	KTP	0,400	-0,172
KRE	0,233	0,451	KTL	0,737	0,045
ALT	-0,036	-0,299	KTO	0,528	-0,234
AST	-0,015	-0,430	KTI	0,886	0,045
DZM	-0,152	-0,138	KTB	0,239	0,145
OBL	-0,135	-0,211	KSD	-0,686	-0,124
PRE	0,186	0,051	KSC	0,894	0,045
PRD	-0,011	0,249	KSN	0,821	0,130
HIP	0,081	0,692	KSS	0,532	-0,218
DED	0,257	0,080	KSP	0,287	-0,080
DEA	0,235	0,146	KSM	0,226	0,017
DEF	0,286	0,247	KSL	0,797	0,045
DEI	0,189	0,279	KSA	0,141	-0,167
DEJ	0,115	-0,194	KSO	0,470	-0,035
DEK	0,235	0,057	KSI	0,886	0,045
DEP	0,015	-0,154	KSB	0,254	0,094
DEQ	-0,043	0,120	Expl.Var	15,01	7,031
AGP	0,121	0,405	Prp.Totl	0,158	0,074
RES	0,164	0,231			

Застосований метод Varimax дозволив провести максимізацію розкиду квадратів навантажень для кожного фактору (табл. 6.12). Порівнюючи отримані результати з даними таблиці 6.11, бачимо, що як в *першому*, так і в *другому факторі* у хворих на енцефалопатію хлопчиків найбільш значущі навантаження залишились без змін (див. табл. 6.11, 6.12).

Таким чином, *перший фактор* можна визначити, як «показники катамнезу через 1, 3 та 6 років», а *другий фактор* – «показники гіпоксії плода, лікування знеболення у період ранньої адаптації та відсутності захворювань у віці 3 років».

Таблиця 6.12 - Значення факторних навантажень клініко-лабораторних і катамнестичних показників у хворих на енцефалопатію хлопчиків після обертання факторів за методом Varimax

Показ- ники	Factor Loadings (Varimax normali-zed) Extraction: Principal compo-nents (Marked loadings are > ,650)		Показ- ники	Factor Loadings (Varimax normali-zed) Extraction: Principal compo-nents (Marked loadings are > ,650)	
	Factor 1	Factor 2		Factor 1	Factor 2
1	2	3	4	5	6
DZ1	0,548	-0,556	ADA	-0,369	0,475
NEA	0,541	-0,481	ADC	0,418	-0,316
DET	0,205	-0,027	ADD	0,451	-0,319
PRG	-0,066	0,070	ADE	0,307	-0,254
DEL	-0,096	0,134	ADF	0,584	-0,223
GES	0,124	-0,046	ADZ	0,327	-0,587
BLA	0,137	-0,009	AND	-0,050	0,255
REZ	0,039	-0,174	ADO	-0,349	0,657
AGE	-0,086	0,180	NEC	0,394	-0,050
VEI	-0,022	-0,050	NEG	-0,299	0,105
LON	-0,061	0,008	NEJ	0,023	-0,305
HEA	0,143	-0,171	NEK	0,114	-0,152
BRI	0,001	-0,190	NEL	0,255	0,306
APA	-0,522	0,226	NEM	-0,320	0,314
APB	-0,624	0,190	NEO	0,413	-0,531
TIM	0,517	-0,018	DRO	0,152	-0,512
NEB	0,583	-0,398	DRV	0,049	0,119
ADG	-0,062	0,345	AMB	0,449	-0,140
ADH	0,041	0,080	HOS	0,652	0,023
ADI	-0,149	0,239	KOD	-0,678	0,150
ADJ	-0,120	0,111	KOC	0,712	-0,004
ADK	0,244	-0,115	KOP	0,813	-0,064
NED	0,038	0,179	KOM	0,730	-0,111
NEE	0,144	-0,083	KOS	0,414	0,338
NEF	-0,181	0,152	KOI	0,775	0,108
PRT	0,020	0,081	KOB	0,328	-0,316
KAL	-0,023	0,125	KTD	-0,203	-0,709

Продовження таблиці 6.12

1	2	3	4	5	6
NAT	-0,013	-0,030	KTC	0,842	0,035
CLO	-0,106	0,437	KTN	0,771	0,096
GLU	0,004	0,101	KTS	0,487	0,344
URE	0,183	-0,067	KTP	0,378	0,216
KRE	0,282	-0,422	KTL	0,738	0,038
ALT	-0,070	0,293	KTO	0,498	0,292
AST	-0,063	0,426	KTI	0,886	0,054
DZM	-0,167	0,120	KTB	0,254	-0,117
OBL	-0,158	0,195	KSD	-0,696	0,046
PRE	0,190	-0,030	KSC	0,893	0,055
PRD	0,016	-0,248	KSN	0,830	-0,037
HIP	0,157	-0,679	KSS	0,504	0,276
DED	0,264	-0,051	KSP	0,277	0,111
DEA	0,249	-0,119	KSM	0,227	0,008
DEF	0,312	-0,213	KSL	0,797	0,044
DEI	0,219	-0,256	KSA	0,121	0,181
DEJ	0,093	0,206	KSO	0,463	0,088
DEK	0,240	-0,030	KSI	0,886	0,054
DEP	-0,002	0,154	KSB	0,263	-0,065
DEQ	-0,029	-0,124	Expl.Var	15,70	6,342
AGP	0,166	-0,389	Prp.Totl	0,165	0,067
RES	0,189	-0,211			

Отримані результати дозволяють між хворими на легку, помірну та важку енцефалопатію хлопчиками визначити та формалізувати взаємозалежності показників медичної інформації пацієнта через 1, 3 та 6 років із наявністю або відсутністю гіпоксії плода під час вагітності, лікування знеболення у період ранньої адаптації та наявності або відсутності взагалі захворювань через 3 роки після народження у вигляді наступного рівняння:

$$y_{(DZ1)} = 0,548 \times f_1 + -0,556 \times f_2; \quad (6.4)$$

де, фактор f_1 – має бути визначений як «показники катамнезу через 1, 3 та

6 років» (частка дисперсії – 16,36 %) і є пов'язаним із наявністю або відсутністю стаціонарної реабілітації в неонатальному періоді, а також з наявністю або відсутністю *через 1 рік* – взагалі захворювань, ДЦП, затримки психомовного розвитку, затримки моторного розвитку та інвалідності, *через 3 роки* – ДЦП, неврологічних порушень, затримки психомовного розвитку та інвалідності, *через 6 років* – взагалі захворювань, ДЦП, неврологічної патології, затримки психомовного розвитку та інвалідності; фактор f_2 – має бути визначений як показники гіпоксії плода, лікування знеболення у період ранньої адаптації та відсутності захворювань у віці 3 років» (частка дисперсії – 5,685 %) і включає в свою структуру наявність або відсутність гіпоксії плода під час даної вагітності, лікування знеболення у період ранньої адаптації та наявності або відсутності взагалі захворювань через 3 роки після народження.

6.3 Дискримінантні моделі можливості виникнення та особливостей перебігу енцефалопатії у дівчаток і хлопчиків в залежності від клініко-лабораторних показників

При урахуванні клініко-лабораторних показників у *здорових і хворих на легку, помірну та важку енцефалопатію дівчаток* дискримінантна функція охоплює 100 % здорових дівчаток, 90,91 % дівчаток хворих на легку енцефалопатію, 19,23 % дівчаток хворих на помірну енцефалопатію та 75,00 % дівчаток хворих на важку енцефалопатію. Взагалі модель у здорових і хворих на енцефалопатію дівчаток коректна в 68,97 % випадків.

Між здоровими та хворими на енцефалопатію різного перебігу дівчатками дискримінантними змінними є наявність або відсутність штучної вентиляції легень в ранньому неонатальному періоді (NEA), артеріальний середній тиск у ранньому неонатальному періоді (NEF), оцінка новонародженого за шкалою Апгар на 5-й хвилині (APB) та зріст (LON) (табл. 6.13). Серед даних показників найбільший вагомий внесок у дискримінацію між групами має наявність або відсутність штучної

вентиляції легень в ранньому неонатальному періоді. Як видно з таблиці 6.13, сукупність усіх клініко-лабораторних показників має середню (Wilks' Lambda=0,218; $p < 0,001$) дискримінацію між групами здорових та хворих на енцефалопатію різного перебігу дівчаток.

Таблиця 6.13 - Звіт дискримінантного аналізу здорових і хворих на енцефалопатію різного перебігу дівчаток в залежності від особливостей клініко-лабораторних показників.

Discriminant Function Analysis Summary					
Step 4, N of vars in model: 4; Grouping: DZ1 (4 grps)					
Wilks' Lambda: 0,218 approx. $F_{(12,21)}=13,74$ $p < 0,0000$					
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove 3,800	p-level	Toler.
NEA	0,378	0,578	19,49	0,0000	0,975
NEF	0,301	0,725	10,11	0,0000	0,965
APB	0,274	0,795	6,875	0,0003	0,941
LON	0,251	0,870	3,983	0,0107	0,936

Примітки: тут і в подальших подібних таблицях, Wilks' Lambda – статистика Уїлкса лямбда; $F_{(12,21)}=13,74$ – критичне та отримане значення критерію Фішера; p – p -рівень пов'язаний з загальним значенням Wilks' Lambda; Partial Lambda – статистика Уїлкса лямбда поодинокого внеску перемінної в дискримінацію між сукупностями; F-remove – стандартний F-критерій пов'язаний з відповідною Partial Lambda; p-level – p -рівень пов'язаний з відповідним F-remove; Toler. – значення толерантності для кожної перемінної.

Для кожної з груп визначений показник класифікації (Df), за допомогою якого наведені в таблиці 6.13 клініко-лабораторні показники можливо віднести до «типових» для *здорових* або *хворих на легку, помірну та важку енцефалопатію дівчаток*. Нижче у вигляді рівнянь наведено визначення показника класифікації, де віднесення до здорових дівчаток можливе при значенні Df, близькому до 319,4; до дівчаток хворих на легку енцефалопатію – при значенні Df, близькому до 301,8; до дівчаток хворих на помірну

енцефалопатію – при значенні Df, близькому до 294,8; до дівчаток хворих на важку енцефалопатію – при значенні Df, близькому до 297,4:

$$Df \text{ (для здорових дівчаток)} = NEA \times 7,273 + NEF \times 1,156 + APB \times 7,860 + LON \times 9,419 - 319,4;$$

$$Df \text{ (для дівчаток хворих на легку енцефалопатію)} = NEA \times 8,363 + NEF \times 1,438 + APB \times 6,946 + LON \times 8,971 - 301,8;$$

$$Df \text{ (для дівчаток хворих на помірну енцефалопатію)} = NEA \times 11,91 + NEF \times 1,364 + APB \times 6,760 + LON \times 8,847 - 294,8;$$

$$Df \text{ (для дівчаток хворих на важку енцефалопатію)} = NEA \times 17,42 + NEF \times 1,377 + APB \times 5,955 + LON \times 8,789 - 297,4;$$

де, штучна вентиляція легень в ранньому неонатальному періоді – ні-1, так-2; артеріальний середній тиск у ранньому неонатальному періоді – в мм.рт.ст.; оцінка новонародженого за шкалою Апгар – в балах; зріст – в см.

Статистична значимість усіх дискримінантних функцій визначена за допомогою критерію χ^2 (табл. 6.14). Результати даного аналізу вказують на те, що при урахуванні наведених вище клініко-лабораторних показників можлива достовірна інтерпретація отриманих показників класифікації між здоровими та хворими на енцефалопатію різного перебігу дівчаток, а також лише між дівчатками хворими на легку енцефалопатію та помірну або важку енцефалопатію (див. табл. 6.14).

При урахуванні клініко-лабораторних показників у *здорових і хворих на легку, помірну та важку енцефалопатію хлопчиків* дискримінантна функція охоплює 95,83 % здорових хлопчиків, 76,67 % хлопчиків хворих на легку енцефалопатію, 30,77 % хлопчиків хворих на помірну енцефалопатію та

87,88 % хлопчиків хворих на важку енцефалопатію. Взагалі модель у здорових і хворих на енцефалопатію хлопчиків коректна в 69,05 % випадків.

Таблиця 6.14 - Звіт покрокового з включенням критерію χ^2 для усіх канонічних коренів у здорових і хворих на енцефалопатію різного перебігу дівчаток в залежності від особливостей клініко-лабораторних показників

Chi-Square Tests with Successive Roots Removed						
	Eigen-value	Canonicl R	Wilks' Lambda	Chi-Sqr.	df	p-level
0	1,788	0,801	0,218	124,8	12	0,0000
1	0,610	0,616	0,608	40,78	6	0,0000
2	0,021	0,144	0,979	1,723	2	0,4225

Примітки (тут і в подальших подібних таблицях): Eigenvalue – значення коренів для кожної дискримінантної функції; Canonicl R – канонічне значення R для різних коренів; Chi-Sqr. – стандартний критерій χ^2 послідовних коренів; Df – кількість ступенів свободи; p-level – p-рівень відповідного χ^2 .

Між здоровими та хворими на енцефалопатію різного перебігу хлопчиками дискримінантними змінними є наявність або відсутність штучної вентиляції легень в ранньому неонатальному періоді (NEA), артеріальний середній тиск у ранньому неонатальному періоді (NEF), оцінка новонародженого за шкалою Апгар на 1-й хвилині (АРА), тривалість ШВЛ в ранньому неонатальному періоді (NEB) та група крові дитини (BLA) (табл. 6.15). Серед даних показників найбільший вагомий внесок у дискримінацію між групами, як і у дівчаток, має наявність або відсутність штучної вентиляції легень в ранньому неонатальному періоді. Як видно з таблиці 6.15, сукупність усіх клініко-лабораторних показників має виражену (Wilks' Lambda=0,171; $p<0,001$) дискримінацію між групами здорових та хворих на енцефалопатію різного перебігу хлопчиків.

Таблиця 6.15 - Звіт дискримінантного аналізу здорових і хворих на енцефалопатію різного перебігу хлопчиків в залежності від особливостей клініко-лабораторних показників

Discriminant Function Analysis Summary (bondarenko1.sta)					
Step 5, N of vars in model: 5; Grouping: DZ1 (4 grps)					
Wilks' Lambda: 0,171 approx. F (15,32)=19,19 p<0,0000					
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove 3,120	p-level	Toler.
NEA	0,229	0,744	13,33	0,0000	0,696
NEF	0,208	0,819	8,572	0,0000	0,998
APA	0,191	0,893	4,656	0,0041	0,900
NEB	0,206	0,827	8,080	0,0000	0,663
BLA	0,190	0,900	4,320	0,0063	0,880

Нижче у вигляді рівнянь наведено визначення показника класифікації, де віднесення до здорових хлопчиків можливе при значенні Df, близькому до 31,79; до хлопчиків хворих на легку енцефалопатію – при значенні Df, близькому до 41,41; до хлопчиків хворих на помірну енцефалопатію – при значенні Df, близькому до 40,72; до хлопчиків хворих на важку енцефалопатію – при значенні Df, близькому до 49,56:

Df (для здорових хлопчиків) = NEA×16,97 + NEF×0,582 + APA×1,975 - NEB×1,145 + BLA×3,853 - 31,79;

Df (для хлопчиків хворих на легку енцефалопатію) = NEA×17,85 + NEF×0,769 + APA×1,654 - NEB×1,334 + BLA×5,239 - 41,41;

Df (для хлопчиків хворих на помірну енцефалопатію) = NEA×22,42 + NEF×0,687 + APA×1,432 - NEB×1,406 + BLA×5,065 - 40,72;

$$Df \text{ (для хлопчиків хворих на важку енцефалопатію)} = NEA \times 26,36 + NEF \times 0,707 + APA \times 1,200 - NEB \times 0,540 + BLA \times 4,456 - 49,56;$$

де, тривалість ШВЛ в ранньому неонатальному періоді – в добах.

Результати аналізу критерію χ^2 вказують на те, що при урахуванні наведених вище клініко-лабораторних показників можлива достовірна інтерпретація отриманих показників класифікації як між здоровими та хворими на енцефалопатію різного перебігу хлопчиків, так і між хворими хворими на легку, помірну та важку енцефалопатію хлопчиками (табл. 6.16).

Таблиця 6.16 - Звіт покрокового з включенням критерію χ^2 для усіх канонічних коренів у здорових і хворих на енцефалопатію різного перебігу хлопчиків в залежності від особливостей клініко-лабораторних показників

Chi-Square Tests with Successive Roots Removed						
	Eigen- value	Canonicl R	Wilks' Lambda	Chi-Sqr.	df	p-level
0	2,505	0,845	0,171	209,6	15	0,0000
1	0,509	0,581	0,598	60,93	8	0,0000
2	0,108	0,312	0,903	12,14	3	0,0069

Таким чином, застосування факторного аналізу дало можливість визначити у здорових і хворих на енцефалопатію різної важкості дівчаток і хлопчиків найбільш значущі взаємозв'язки клініко-лабораторних і катамнестичних показників.

Між здоровими та хворими на енцефалопатію різного перебігу дівчатками дискримінантними змінними є наявність або відсутність штучної вентиляції легень в ранньому неонатальному періоді, низький артеріальний середній тиск у ранньому неонатальному періоді, низька оцінка новонародженого за шкалою Апгар на 5-й хвилині.

Між здоровими та хворими на енцефалопатію хлопчиками

дискримінантними змінними є наявність або відсутність штучної вентиляції легень в ранньому неонатальному періоді, низький артеріальний середній тиск у ранньому неонатальному періоді, низька оцінка новонародженого за шкалою Апгар на 1-й хвилині, тривалість ШВЛ в ранньому неонатальному періоді та група крові дитини.

Також, нами побудовані достовірні дискримінантні моделі для прогнозування можливості виникнення та особливостей перебігу енцефалопатії у дівчаток і хлопчиків у залежності від особливостей клініко-лабораторних показників.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. Яблонь О.С., Бондаренко Т.В. Прогноз соматичного та психоневрологічного розвитку дітей, що перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію в ранньому неонатальному періоді. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції «MODERN RESEARCH IN WORLD SCIENCE», м. Львів, 2022 р. С.136-146.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дисертацію присвячено вирішенню актуальної проблеми сучасної педіатрії - удосконаленню критеріїв прогнозу соматичного та психоневрологічного розвитку дітей, що перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію в ранньому неонатальному періоді та поліпшенню віддалених наслідків на підставі нових наукових даних щодо ролі прозапальних цитокінів - інтерлекіну-6 та ФНПв в якості прогностичних маркерів.

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія доношених новонароджених залишається однією з основних причин інвалідності доношених дітей і однією з найбільш загальновизнаних причин важкого, довгострокового неврологічного дефіциту або мовних, рухових та поведінкових порушень у дітей без важких інвалідизуючих наслідків [15, 216].

Незважаючи на те, що гіпоксично-ішемічне ушкодження головного мозку посідає провідне місце в структурі перинатальної патології нервової системи, його етіологія та патогенез залишаються повною мірою не вивченими [99].

Метою дисертаційного дослідження є удосконалити критерії прогнозу соматичного та психоневрологічного розвитку дітей, що перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію в неонатальному періоді та поліпшити віддалені наслідки на підставі нових наукових даних щодо ролі прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП) в якості прогностичних маркерів.

Для реалізації мети поставлено наступні **завдання**:

1. Оцінити чинники ризику і особливості перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених в залежності від віку та статі.
2. Встановити віддалені наслідки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених у дошкільному віці.
3. Визначити вміст в сироватці крові дітей, хворих на гіпоксично-ішемічну енцефалопатію, прозапальних цитокінів та їх зв'язок з віддаленими наслідками захворювання.

4. Удосконалити систему прогнозування перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених у дошкільному віці з урахуванням патогенетичної ролі запальних процесів в організмі.

5. Оптимізувати можливості медичної і соціальної корекції наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених у дошкільному віці.

Дослідження проведене в неонатологічному центрі та центрі катамнестичного спостереження КНП Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР, яка є клінічною базою кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.

Задля досягнення поставленої мети було обстежено 214 дітей віком від 0 до 6 років. До основної групи були залучені 174 дитини, які народилися доношеними в терміні гестації 37-41 тижнів та в неонатальному періоді перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію (ГІЕ). Розподіл дітей на групи залежно від важкості ГІЕ проведено відповідно до рекомендацій ВООЗ [Наказ МОЗ України № 312]. До 1 групи дослідження включили 63 дитини з легким перебігом ГІЕ. 2 групу дослідження сформували 65 дітей з ГІЕ помірного ступеня важкості. До 3 групи залучили 46 дітей з важкою ГІЕ.

Результати обстеження порівнювали із результатами дітей контрольної групи, яка була сформована із 40 здорових дітей. За статтю та віком групи були репрезентативними. Ранжування дітей по віковим групам проведено відповідно до рекомендацій Національного центру контролю та профілактики захворювань США (CDC, 2020).

У дітей, які сформували основну групу, були вивчені анамнез життя та захворювання, зібраний перинатальний анамнез. Об'єктивне обстеження проводили за загальновизнаними методиками. Для роботи було розроблено реєстраційну карту обстеження хворого, куди були занесені всі отримані дані (див. додаток).

Діагноз «гіпоксично-ішемічна енцефалопатія» встановлювався відповідно до Наказу МОЗ України від 08.06.2007 року № 312 «Про затвердження клінічного Протоколу з первинної реанімації та

післяреанімаційної допомоги новонародженим» та Наказу МОЗ України від 28.03.2014 року № 225 «Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні» за шкалою Sarnat (Sarnat H.B., Sarnat M.S., 1976, у модифікації Hill A., Volpe I.I., 1994).

Критеріями включення в основну групу були:

- гестаційний вік 37-41 тижні;
- маса тіла > 2500 г;
- вік дітей від 0 до 3 діб;
- оцінка за шкалою Апгар при народженні (1 хвилина) < 7 балів;
- оцінка за шкалою Sarnat I–III ст.;
- отримання інформованої згоди батьків на включення дитини у

дослідження.

Критерії виключення:

- наявність вроджених вад розвитку нервової системи;
- наявність інших вроджених вад розвитку;
- наявність генетичних патологій;
- гестаційний вік < 37 тижнів;
- маса тіла < 2500 г;
- вік дітей старше 3 діб;
- відмова батьків від включення дитини у дослідження.

Дослідження розпочинали після надання інформованої згоди батьків пацієнта на участь у дослідженні з дотриманням усіх положень конвенції ООН про права дитини. Дисертаційні матеріали були вивчені на засіданні біоетичного комітету ВНМУ ім. М.І. Пирогова 19.05.2022 року, протокол №4. Проведена експертиза встановила, що матеріали дослідження не суперечать Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України, відповідають основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, «Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977р.)»,

Директиві ЄЕС № 609 від 24.11.1986.р. і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Міжнародної ради медичних наукових товариств, відповідним положенням ВООЗ, на підставі чого дійшла висновку: представлене дослідження може бути рекомендоване до захисту.

На неонатальному етапі дослідження проводили оцінку чинників ризику виникнення ГІЕ, досліджували особливості перебігу і важкості хвороби в залежності від статі. Етап тривав від моменту поступлення дитини в неонатологічний стаціонар (1 – 3 доба життя) до виписки під амбулаторне катамнестичне спостереження.

Під час катамнестичного етапу дослідження, який починався після виписки дитини зі стаціонару, пацієнта ставили на облік у кабінеті катамнезу та проводили клінічне та параклінічне дослідження щоквартально на першому році життя, та мінімум раз на рік до досягнення дитиною 6 років.

Залучені у дослідження 174 дитини, хворі на ГІЕ, мали наступний розподіл за статтю: 103 хлопчики (59,19) % від загальної кількості обстежених хворих) та 71 дівчинка (40,81%). Аналогічний гендерний розподіл мали діти, залучені до контрольної групи - 40 здорових дітей, серед яких було 24 хлопчики (60,00 %) та 16 дівчаток (40,00 %). Вік усіх дітей на момент включення у дослідження складав 0 - 3 дні. Тобто, основна і контрольна групи були репрезентативними за віком і статтю.

Сформовані групи в залежності від важкості ГІЕ включали в себе дітей обох статей: легка ГІЕ (ЛЕ) була діагностована у 33 дівчаток (52,38) % і 30 хлопчиків (47,62) %, помірна ГІЕ (ПЕ) - у 26 дівчаток (40,00) % і 39 хлопчиків (60,00) %, важка ГІЕ (ВЕ) – у 12 дівчаток (26,09) % і 34 хлопчиків (73,91) %. Встановлено, що якщо серед дітей з ЛЕ незначно переважали дівчатка, то серед пацієнтів з помірною і важкою ГІЕ суттєво переважали хлопчики - (60,00) та (73,91) % відповідно.

Не виявлено суттєвих відмінностей за порядковим номером вагітності та пологів у матерів дітей основних та контрольної груп

Проведений аналіз перинатальних чинників ризику показав, що лише

кожна третя матір, що народила дитину з легкою і помірною ГІЕ, вчасно стала на акушерський облік, а серед матерів дітей з важкою ГІЕ цей показник 16,7-17,6 %. Такі дані свідчать не лише про низьку материнську відповідальність, а і про відсутність протокольних акушерських заходів на етапі спостереження за вагітністю.

Слід зазначити, що отримані нами дані щодо захворюваності матерів до вагітності, ускладненого перебігу даної вагітності та пологів підтвердили відомі дані щодо впливу цих чинників на формування гіпоксії плода. За нашими даними, кожна четверта дівчинка та кожний другий хлопчик з важкою ГІЕ страждали на внутрішньоутробну гіпоксію під час вагітності ($p=0,0440$ та $0,0001$ відповідно). Встановлено, що у новонароджених хлопчиків з легкою ГІЕ дистрес плода спостерігався достовірно частіше, ніж у дівчаток ($p=0,0093$). Достовірні відмінності щодо частоти дистресу встановлені для новонароджених дівчаток з помірною ГІЕ ($p=0,0425$) та новонароджених хлопчиків з важкою ГІЕ ($p=0,0558$).

Отримані нами дані підтвердили ключовий вплив на формування ГІЕ стану внутрішньоутробного плоду, а саме захворювання матері та ускладнення вагітності, пізнє взяття на облік з приводу даної вагітності, розвиток внутрішньоутробної гіпоксії та дистресу плода, тому ми вирішили проаналізувати можливий вплив деяких інших чинників, зокрема групу крові та резус-належність.

Серед новонароджених, залучених до дослідження, розподіл за групами крові відрізнявся від популяційних даних, встановлених для населення України. Так, у хворих на ГІЕ дітей кількість пацієнтів з 0 (I) групою крові була достовірно меншою як у дівчаток, так і у хлопчиків, причому найрідше цей тип крові зустрічався при важкій ГІЕ – 25,0 % дівчат та 26,5 % хлопчиків, тоді як популяційні дані свідчать про 37 % українців з першою групою крові. Відомо, що в українській популяції найпоширеніша група крові А (II) – 40 % населення. Тип крові А (II) мали більшість дітей з ГІЕ обох статей, найбільше – серед пацієнтів з важкою ГІЕ – 58,3 % дівчаток і 50,0 % хлопчиків. В (III) групу крові

мали 15,2 -19,2 % дівчаток і 15,4 – 26,7 % хлопчиків, АВ (IV) групи –0 – 11,5 % дівчаток і 2,9 – 7,7 % хлопчиків, що суттєво не відрізняється від популяційних даних 17 і 6 % відповідно. Тобто, встановлено негативний вплив групи крові А(II) та резус-негативного фактору та протективний вплив групи крові О(І) на виникнення ГІЕ у новонароджених.

Аналіз способу родорозрішення показав низьку частоту планового кесаревого розтину у новонароджених, які хворіли на ГІЕ - 3,8 - 6,7 %. Звертає на себе увагу зменшення частоти пологів, які закінчилися плановим кесарським розтином, із зростанням важкості ГІЕ, в той час, як ВООЗ рекомендує частоту кесарева розтину до 15 %.

Частота ургентного кесаревого розтину у дітей з ГІЕ коливалася від 10 до 25 %, що є недостатнім, враховуючи важкість стану новонароджених та потребу у проведенні реанімаційних заходів у пологовій залі у 27,3 – 58,3 % новонароджених з ГІЕ.

Аналіз застосування вакуум-екстракції, як способу екстреного родорозрішення у II періоді пологів, показав її частоту 2,6 – 11,5 %, що нижче, ніж у країнах Європи - 2,8 – 16,7 % (2017), але вище, ніж в Україні в цілому – 3,1 – 2,1 %.

Низька акушерська активність загалом сприяла прогресуванню внутрішньоутробної і інтранатальної гіпоксії у новонароджених, залучених у дослідження, про що свідчить наявність меконіальних вод в пологах у кожного третього – кожного другого малюка.

Стан переважної більшості дітей основної групи потребував втручання одразу після народження (стабілізації стану та/або первинної реанімації) у кожної третьої дитини з розвитком легкої ГІЕ, більше 40 % дітей з помірною ГІЕ та близько 60 % з важкою ГІЕ. Різниця достовірна у порівнянні з контролем, де таких випадків не було, для помірної і важкої ГІЕ. Відмінностей залежно від статі не виявлено.

Комплекс проведених заходів включав забезпечення прохідності дихальних шляхів, застосування штучної вентиляції легень реанімаційним

мішком та маскою, непрямий масаж серця при частоті серцевих скорочень менше 60 за хв., введення лікарських засобів (адреналін, фізіологічний розчин).

Аналіз перебігу раннього неонатального періоду у дітей, залучених до дослідження, показав високу частоту дихальних розладів - 30 – 80 % (в тому числі апное у 30 - 41,2 %, які достовірно частіше мали хлопчики, $p < 0,1$). Частота дихальних розладів достовірно зростала із збільшенням важкості ГІЕ ($p < 0,05$)

Неврологічні порушення спостерігалися у 33,3 – 85,3 % пацієнтів, їх частота достовірно зростала із збільшенням важкості ГІЕ ($p < 0,05$). Судоми мали місце у 3 - 50,0 % пацієнтів, залучених до дослідження. Вони були переважно наслідком набряку головного мозку, виявленим при нейросонографічному дослідженні. Достовірно частіше судоми виникали у хлопчиків ($p < 0,1$).

Новонароджені з ГІЕ мали гостре ураження нирок, одним із симптомів якого була виражена протеїнурія, яка достовірно частіше мала місце у хлопчиків ($p < 0,1$) та частота її зростала із зростанням важкості ГІЕ (3,3 – 76,5 %).

Аналіз технологій інтенсивної терапії, які були застосовані хворим на ГІЕ новонародженим, засвідчив повну відповідність їх протокольним методам лікування. ШВЛ отримували 6,1-100,0 % пацієнтів залежно від важкості ГІЕ. Достовірно частіше ШВЛ потребували хлопчики ($p < 0,1$). Необхідність застосування високих концентрацій кисню $> 40\%$ виникла у 3,0 – 44,1 % пацієнтів з ГІЕ, переважно помірної і важкої. Кортикостероїдну терапію отримували 6,1 – 50,0 % новонароджених залежно від важкості ГІЕ.

Раннє відновне лікування отримували менше третини пацієнтів з ГІЕ, причому, причому у важких випадках - найменше.

Оцінка неврологічного прогнозу немовлят, які перенесли перинатальну гіпоксію та гіпоксично-ішемічну енцефалопатію є складним завданням. Прогнози зазвичай базуються на даних, отриманих від неврологічних тестів,

електроенцефалографії і нейровізуалізації, але їхня чутливість і специфічність далеко не оптимальні, і вони не завжди надійно прогнозують майбутні неврологічні наслідки. Задля поліпшення прогностичної оцінки застосовують різні біохімічні маркери, зокрема прозапальні цитокіни.

Враховуючи вищенаведене, ми вирішили дослідити рівень прозапальних цитокінів у дітей з ГІЕ в неонатальному періоді та встановити зв'язок з віддаленими несприятливими наслідками. У віці 3 діб були отримані зразки крові у 40 дітей основної групи та 20 дітей контрольної групи, в яких досліджувався вміст інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та фактору некрозу пухлин–альфа (ФНП). Показник інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у новонароджених з ГІЕ становив $76,32 \pm 20,3$ нг/л і достовірно перевищував значення цього цитокіну у дітей контрольної групи ($p < 0,05$). Показник фактора некрозу пухлин–альфа (ФНПа) був $336,37 \pm 79,3$ нг/л, що достовірно вище показника здорових новонароджених ($p < 0,05$).

Подальший аналіз показників цитокінів був проведений в групах дітей, сформованих в залежності від наслідків ГІЕ у віці 12 місяців: групу А склали 14 дітей з важкими несприятливими наслідками ГІЕ, що призвели до інвалідності; у групу Б увійшли 18 дітей, які у віці 1 року не мали несприятливих наслідків та розвивалися фізіологічно.

Отримані дані свідчать про наявність суттєвих відмінностей у показниках прозапальних цитокінів в ранній неонатальний період у дітей, розвиток ГІЕ у яких привів до формування важких неврологічних наслідків та формування в подальшому інвалідності у віці 12 місяців. Так, ІЛ-1 у дітей-інвалідів перевищував показники здорових дітей у 4,5 рази, ІЛ-6 був у 3 рази вищим, ніж у дітей з ГІЕ без несприятливих віддалених наслідків. Показник ФНП-а в цих групах був вищим на 30 %.

Ми дослідили прогностичне значення вмісту прозапальних цитокінів в неонатальному періоді щодо формування несприятливих наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у дошкільному віці. Аналіз показав наявність достовірного зв'язку між прозапальними цитокінами та клініко-

параклінічними показниками ГІЕ (негативного з оцінкою за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилини і рівнем гемоглобіну у 4 тижні, позитивного з тривалістю ШВЛ та оксигенотерапії), причому, вищу кореляцію показників мають діти з важчим ураженням мозку, котре призвело до формування несприятливих наслідків і інвалідності. Водночас, рівні прозапальних цитокінів ІЛ-6, ФНП α не залежали від маси тіла при народженні, рівня гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, зокрема, лімфоцитів та моноцитів при народженні, білірубину крові, електролітів, цукру крові, тривалості зондового вигодовування та тривалості госпіталізації.

Отримані нами дані співпадають з даними інших дослідників [9, 10] щодо суттєвого збільшення вмісту ІЛ-6 та ФНП α в перші дні після народження у дітей, які мають глибокий неврологічний дефіцит у віці 12 місяців.

Аналіз оцінки специфічності та чутливості показника вмісту ІЛ-6 у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді для прогнозування несприятливих віддалених наслідків ГІЕ за допомогою ROC-кривих показав, що площа AUC під ROC-кривою склала 0,759 [0,579-0,939 95% ДІ]. Точка відсічки знаходиться на рівні 27,8 нг/л (чутливість 73,3 %, специфічність 72,2 %). Встановлено прогностичне значення вмісту ІЛ-6 у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді для прогнозування несприятливих віддалених наслідків ГІЕ, зокрема, формування інвалідності у віці 12 міс.

Під час проведення катамнестичної фази нашого дослідження спостереження за станом здоров'я пацієнтів, які в неонатальному періоді перенесли ГІЕ, проводилося упродовж 6 років із аналізом змін, виявлених у 1, 3 та 6 років. В першу чергу нас цікавило питання, яка кількість дітей з різною важкістю ураження ЦНС були здоровими у зазначені вікові періоди та чи залежали ці дані від статі дітей.

Встановлено, що найменша кількість здорових дітей була серед тих, які перенесли важку ГІЕ в неонатальному періоді – 16,7 % дівчаток та 26,5 % хлопчиків, достовірно відрізняючись від контролю ($p=0,0003$) та дітей з

легкою і помірною ГПЕ ($p=0,0006$ та $0,0067$ відповідно). У віці 3 роки кількість здорових дівчаток зросла у цій групі до 50 %, а хлопчиків – до 41,2 %, достовірно відрізняючись як від контролю, так і від груп дітей з легкою і помірною ГПЕ. У віці 6 років кількість здорових дівчаток залишилася на тому ж рівні – 50%, тоді як кількість здорових хлопчиків зменшилася до 23,5 %.

Аналіз наслідків ГПЕ у дітей перших 6 років життя показав, що формування інвалідності мало гендерні та вікові особливості. Так, серед 23 дітей-інвалідів переважали хлопчики – 16 (69,57 %). З віком кількість дітей з встановленою інвалідністю зростала від 14 (9,52 %) у 1 рік до 23 (15,65 %) у 3 роки та залишалася без змін у віці 6 років.

Причиною інвалідності, у перше чергу, був ДЦП. У віці 1 року ДЦП мали 15 дітей, включених в дослідження, що склало 8,62 %. У віці 3 років діагноз ДЦП був знятий 2 дітям: дівчинці з помірною ГПЕ та 1 хлопчику з легкою ГПЕ в анамнезі. В той же час ДЦП було діагностовано ще у 2 хлопчиків з важкою ГПЕ, загалом кількість дітей з ДЦП у цій групі зросла до 13 (38,2 %), достовірно перебільшуючи показники хлопчиків інших груп ($p=0,0003$ та $0,0024$ відповідно).

У віці 6 років одному хлопчику з групи важкої ГПЕ діагноз ДЦП був знятий, але важка патологія залишилася у 14 дітей (8,05 %).

Затримку психічного та мовного розвитку у віці 1 року мали більше половини дітей. З віком їх кількість зменшилася, залишаючись у 6 років у 25 % дівчаток та 41,2 % хлопчиків. Достовірно більше таких дітей було серед пацієнтів-хлопчиків з важкою ГПЕ в неонатальному періоді.

Епісиндром у віці 1 року мали 20 дітей (13,61 %), серед них переважали хлопчики: 11 (55,0 %). У віці 3 років діагноз був знятий 3 дітям з легкою і помірною ГПЕ в анамнезі. У віці 6 років серед дітей з судомами достовірно переважали хлопчики 12 (63,16 %).

Серед супутньої патології дітей з наслідками ГПЕ переважали у віці 3 років анемія, виявлена у кожній четвертій дівчинки та кожного п'ятого хлопчика з важкою ГПЕ в анамнезі, офтальмологічні захворювання у 23,5 %

хлопчиків цієї групи та бронхіальна астма у 9,52 %.

Смертність дітей, що перенесли ГІЕ в неонатальному періоді, у перші 6 років життя склала 2, 72 %. Серед померлих переважали дівчатка 3 (75 %), причини смертності не пов'язані з наслідками ГІЕ.

Суттєвий вплив на результати мало відновне лікування, яке проводилося амбулаторно в умовах катамнестичного центру ВОДКЛ, та стаціонарно, в умовах неврологічного відділення ВОДКЛ та дитячого неврологічного санаторію м. Липовець.

Комплекс реабілітаційних заходів формувався для кожного пацієнта індивідуально після всебічного обстеження та уточнення діагнозу. Медикаментозне лікування призначалося після консультації дитячого невролога, нейрохірурга, сурдолога, окуліста, алерголога, гематолога, пульмонолога. Не медикаментозні заходи проводилися у відділенні відновного лікування та включали фізіотерапевтичні процедури та масаж, заняття з інструктором ЛФК. Таке відновне лікування отримували 30 - 39,4 % пацієнтів з легкою ГІЕ, 50,0 – 53,8 % з помірною та 58,3 – 79,4 % - з важкою ГІЕ. Статистично відмінності достовірні у порівнянні з контролем та для важкої ГІЕ у хлопчиків у порівнянні з меншою важкістю хвороби.

Відновне лікування в стаціонарних умовах проводилося, враховуючи важкість загального стану та віддаленість місця проживання сім'ї від лікувального закладу. У неврологічному відділенні ВОДКЛ створено умови для реабілітації неврологічних пацієнтів раннього віку. Там є реабілітаційний комплекс, оснащений апаратами фізичного лікування, застосовуються сучасні методики лікувальної фізкультури, масажу.

Стаціонарне лікування пацієнти з ГІЕ отримували також в умовах Липовецької обласної лікарні відновного лікування, Центру реабілітації Вінницького обласного спеціалізованого будинку дитини для дітей з порушенням центральної нервової системи та психіки, Державної реабілітаційної установи «Центр комплексної реабілітації для дітей з інвалідністю «Промінь», спеціалізованих дитячих санаторіїв Міністерства

охорони здоров'я України в м. Одеса. В зазначених закладах застосовувались методи фізичної реабілітації, лікувальної фізкультури, масажу, фізіотерапевтичні методи. Застосовувалась робота з дітьми та супроводжуючими мультидисциплінарної команди: психолог, логопед, педагог (соціальний педагог), фізичний терапевт (за наявністю), лікарі педіатри, неврологи, фізіотерапевти, інші фахівці за потребою. Метою роботи мультидисциплінарної команди є соціальна реабілітація та адаптація дитини та її родини. Батьків (або опікунів) дитини навчали, як прийняти особливості дитини і створити умови, що максимально сприятимуть її розвитку.

Отримані дані свідчать, що стаціонарну реабілітацію отримували меншою мірою пацієнти з легкою ГПЕ – 9,1 – 16,7 % та помірною ГПЕ – 11,5 – 23,1 %. Серед дітей з важкою ГПЕ стаціонарно реабілітованих пацієнтів було 41,7 – 52,9 %. Статистично достовірні відмінності для дівчаток з важкою ГПЕ та пацієнтів-хлопчиків усіх груп.

При використанні факторного аналізу нами встановлено, що у *здорових і хворих на енцефалопатії* дівчаток і хлопчиків найчастіше асоційованими з клініко-лабораторними та катамнестичними показниками є: у *дівчаток* – «показники катамнезу через 1, 3 та 6 років» (частка дисперсії – 15,12 %) і «оцінка стану новонародженого та розлади вентиляційно-перфузійних процесів у легенях» (частка дисперсії – 6,606 %); у *хлопчиків* – «показники катамнезу через 1, 3 та 6 років» (частка дисперсії – 17,44 %) і «наявність або відсутність патології в періоді ранньої адаптації» (частка дисперсії – 4,634 %).

Отримані результати дозволяють:

між здоровими та хворими дівчатками визначити взаємозалежності між факторами у вигляді наступного рівняння: $y_{(DZ)} = 0,301 \times f_1 + 0,578 \times f_2$; де, фактор f_1 – є пов'язаним із наявністю або відсутністю *через 1 рік* – ДЦП, затримки психомовного розвитку, судомного синдрому та смерті пацієнта, *через 3 роки* – неврологічних порушень, судомного синдрому, порушення психіки, офтальмологічної патології, інвалідності, смерті пацієнта та неврологічної патології, *через 6 років* – судомного синдрому, розладів психіки та розладів

поведінки; фактор f_2 – включає в свою структуру наявність або відсутність штучної вентиляції легень в ранньому неонатальному періоді та РДС в періоді ранньої адаптації, а також оцінку новонародженого за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилинах;

між здоровими та хворими хлопчиками визначити взаємозалежності між факторами у вигляді наступного рівняння: $y_{(DZ)} = 0,443 \times f_1 + 0,596 \times f_2$; де, фактор f_1 – є пов'язаним із наявністю або відсутністю *через 1 рік* – гідроцефального синдрому, ДЦП, затримки психомовного розвитку, інвалідності та затримки моторного розвитку, *через 3 роки* – ДЦП, неврологічних порушень, затримки психомовного розвитку та інвалідності, *через 6 років* – ДЦП, неврологічної патології, затримки психомовного розвитку та інвалідності; фактор f_2 – включає в свою структуру наявність або відсутність патології в періоді ранньої адаптації.

Лише у хворих на легку, помірну та важку енцефалопатію дівчаток і хлопчиків найчастіше асоційованими з клініко-лабораторними та катамнестичними показниками є: у дівчаток – «показники катамнезу через 1, 3 та 6 років» (частка дисперсії – 15,17 %) і «розлади вентиляційно-перфузійних процесів у легенях» (частка дисперсії – 8,193 %); у хлопчиків – «показники катамнезу через 1, 3 та 6 років» (частка дисперсії – 16,36 %) і «показники гіпоксії плода, лікування знеболення у період ранньої адаптації та відсутності захворювань у віці 3 років» (частка дисперсії – 5,685 %).

Отримані результати дозволяють:

між хворими на легку, помірну та важку енцефалопатію дівчатками визначити взаємозалежності між факторами у вигляді наступного рівняння: $y_{(DZ)} = 0,322 \times f_1 + 0,571 \times f_2$; де, фактор f_1 – є пов'язаним із наявністю або відсутністю *через 1 рік* – взагалі захворювань, ДЦП, затримки психомовного розвитку, затримки моторного розвитку, судомного синдрому та смерті пацієнта, *через 3 роки* – неврологічних порушень, судомного синдрому, порушення психіки, офтальмологічної патології, інвалідності та смерті пацієнта, *через 6 років* – взагалі захворювань, неврологічної патології,

судомного синдрому та затримки психомовного розвитку; фактор f_2 – включає в свою структуру наявність або відсутність штучної вентиляції легень в ранньому неонатальному періоді та РДС в періоді ранньої адаптації;

між хворими на легку, помірну та важку енцефалопатію хлопчиками визначити взаємозалежності між факторами у вигляді наступного рівняння: $y_{(DZ)} = 0,548 \times f_1 + -0,556 \times f_2$; де, фактор f_1 – є пов'язаним із наявністю або відсутністю стаціонарної реабілітації в неонатальному періоді, а також з наявністю або відсутністю *через 1 рік* – взагалі захворювань, ДЦП, затримки психомовного розвитку, затримки моторного розвитку та інвалідності, *через 3 роки* – ДЦП, неврологічних порушень, затримки психомовного розвитку та інвалідності, *через 6 років* – взагалі захворювань, ДЦП, неврологічної патології, затримки психомовного розвитку та інвалідності; фактор f_2 – включає в свою структуру наявність або відсутність гіпоксії плода під час даної вагітності, лікування знеболення у період ранньої адаптації та наявності або відсутності взагалі захворювань через 3 роки після народження.

Нами побудовані дискримінантні моделі для прогнозування можливості виникнення та особливостей перебігу енцефалопатії у дівчаток і хлопчиків у залежності від особливостей клініко-лабораторних показників.

При аналізі дискримінантних рівнянь у *дівчаток* встановлено, що можлива достовірна інтерпретація отриманих показників класифікації як між здоровими та хворими на енцефалопатії різного перебігу, так і між хворими на легку енцефалопатію та помірну або важку енцефалопатію (статистика Wilks' Lambda=0,218; $p < 0,001$). У *хлопчиків* можлива достовірна інтерпретація отриманих показників класифікації як між здоровими та хворими на енцефалопатії різного перебігу, так і між хворими на легку, помірну та важку енцефалопатію (статистика Wilks' Lambda=0,171; $p < 0,001$).

До складу дискримінантних моделей у *дівчаток* входять наявність або відсутність штучної вентиляції легень в ранньому неонатальному періоді (NEA), артеріальний середній тиск у ранньому неонатальному періоді (NEF), оцінка новонародженого за шкалою Апгар на 5-й хвилині (APB) та

зріст (LON); у хлопчиків – наявність або відсутність штучної вентиляції легень в ранньому неонатальному періоді (NEA), артеріальний середній тиск у ранньому неонатальному періоді (NEF), оцінка новонародженого за шкалою Апгар на 1-й хвилині (АРА), тривалість ШВЛ в ранньому неонатальному періоді (NEB) та група крові дитини (ВЛА). Причому, найбільший внесок у дискримінацію як у дівчаток, так і у хлопчиків вносить наявність або відсутність штучної вентиляції легень в ранньому неонатальному періоді.

Для кожної з груп визначений показник класифікації (Df), за допомогою якого клініко-лабораторні показники можливо віднести до «типових» для здорових або хворих на легку, помірну та важку енцефалопатію *дівчаток* або *хлопчиків*:

$$Df \text{ (для здорових дівчаток)} = NEA \times 7,273 + NEF \times 1,156 + APB \times 7,860 + LON \times 9,419 - 319,4;$$

$$Df \text{ (для дівчаток хворих на легку енцефалопатію)} = NEA \times 8,363 + NEF \times 1,438 + APB \times 6,946 + LON \times 8,971 - 301,8;$$

$$Df \text{ (для дівчаток хворих на помірну енцефалопатію)} = NEA \times 11,91 + NEF \times 1,364 + APB \times 6,760 + LON \times 8,847 - 294,8;$$

$$Df \text{ (для дівчаток хворих на важку енцефалопатію)} = NEA \times 17,42 + NEF \times 1,377 + APB \times 5,955 + LON \times 8,789 - 297,4;$$

$$Df \text{ (для здорових хлопчиків)} = NEA \times 16,97 + NEF \times 0,582 + ARA \times 1,975 - NEB \times 1,145 + BLA \times 3,853 - 31,79;$$

$$Df \text{ (для хлопчиків хворих на легку енцефалопатію)} = NEA \times 17,85 + NEF \times 0,769 + ARA \times 1,654 - NEB \times 1,334 + BLA \times 5,239 - 41,41;$$

$$Df \text{ (для хлопчиків хворих на помірну енцефалопатію)} = NEA \times 22,42 + NEF \times 0,687 + ARA \times 1,432 - NEB \times 1,406 + BLA \times 5,065 - 40,72;$$

$$Df \text{ (для хлопчиків хворих на важку енцефалопатію)} = NEA \times 26,36 + NEF \times 0,707 + ARA \times 1,200 - NEB \times 0,540 + BLA \times 4,456 - 49,56.$$

ВИСНОВКИ

1. Рання діагностика та зменшення важких наслідків ГІЕ у дітей знаходиться в площині медичних і соціальних проблем, враховуючи її поширеність, зниження якості життя хворих, можливість інвалідизації та летальності від наслідків захворювання. Не дивлячись на значну кількість досліджень механізмів ураження мозку у дітей та особливостей перебігу в неонатальному періоді, залишаються не до кінця з'ясованими питання наслідків у дошкільному віці та триває пошук предикторів його тяжкості, в тому числі уточнюється роль запалення.

2. Серед чинників ризику ГІЕ підтверджено роль захворюваності матерів, ускладненого перебігу вагітності та пологів, як чинників виникнення гіпоксії плода. За нашими даними, кожна четверта дівчинка та кожний другий хлопчик з важкою ГІЕ перенесли внутрішньоутробну гіпоксію під час вагітності ($p=0,0440$ та $0,0001$ відповідно). У новонароджених хлопчиків з легкою ГІЕ дистрес плода спостерігався достовірно частіше, ніж у дівчаток ($p=0,0093$). Достовірні відмінності щодо частоти дистресу встановлені для новонароджених дівчаток з помірною ГІЕ ($p=0,0425$) та новонароджених хлопчиків з важкою ГІЕ ($p=0,0558$). Встановлено негативний вплив групи крові А(II) та резус-негативного фактору та протективний вплив групи крові О(I). Низька акушерська активність, зокрема, недостатня частота планового (3,8-6,7 %) і екстреного кесаревого розтину (10,0–25,0 %), застосування вакуум-екстракції (2,6 – 11,5 %,) сприяла прогресуванню гіпоксії.

3. Особливості перебігу ГІЕ полягали в переважанні поряд із неврологічною девіантністю у 33,3 – 85,3 % пацієнтів, дихальних розладів у 30 – 80 % (в тому числі апное у 30 - 41,2 %) та гострого ушкодження нирок у 3,3 – 76,5 %. Їх частота достовірно зростала із збільшенням важкості ГІЕ ($p < 0,05$). Встановлено, що новонароджені хлопчики з ГІЕ достовірно частіше страждали на апное, судоми та виразну протеїнурію ($p < 0,1$).

4. Отримані дані свідчать про наявність зв'язку між рівнем прозапальних цитокінів, досліджених в перші 3 дні життя доношених дітей з ГІЕ, та наслідками ураження мозку у віці 12 місяців. Так, ІЛ-6 був у 3 рази вищим, ніж у дітей з ГІЕ без несприятливих віддалених наслідків. Показник ФНП-а в цій групі був вищим на 30%. Показники корелюють з оцінкою за Апгар при народженні, тривалістю ШВЛ та оксигенотерапії. Показник вмісту ІЛ-6 у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді є чутливим (73,3 %) і специфічним (72,2 %) маркером щодо прогнозування несприятливих віддалених наслідків ГІЕ.

5. Аналіз наслідків ГІЕ у дітей перших 6 років життя показав, що формування інвалідності мало гендерні та вікові особливості. Так, серед 23 дітей-інвалідів переважали хлопчики – 16 (69,57 %). З віком кількість дітей з встановленою інвалідністю зростала від 14 (9,52 %) у 1 рік до 23 (15, 65 %) у 3 роки та залишалася без змін у віці 6 років. Затримку психічного та мовного розвитку у віці 1 року мали більше половини дітей. З віком їх кількість зменшилася, залишаючись у 6 років у 25 % дівчаток та 41,2 % хлопчиків. Достовірно більше таких дітей було серед пацієнтів-хлопчиків з важкою ГІЕ в неонатальному періоді. Епісиндром у віці 1 року мали 20 дітей (13,61 %), серед них переважали хлопчики: 11 (55,0 %). У віці 6 років серед дітей з судомами достовірно переважали хлопчики 12 (63, 16 %).

6. Смертність дітей, що перенесли ГІЕ в неонатальному періоді, у перші 6 років життя склала 2, 72 %. Серед патологічних станів дітей з наслідками ГІЕ переважали у віці 3 років анемія, виявлена у кожній четвертій дівчинки та кожного п'ятого хлопчика з важкою ГІЕ в анамнезі, офтальмологічні захворювання у 23, 5 % хлопчиків цієї групи та бронхіальна астма у 9,52 %.

7. Аналіз медичних і соціальних можливостей корекції несприятливих наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених у дошкільному віці показав, що її резервом є рання реабілітація у неонатальному періоді (її отримали менше третини пацієнтів з

ГІЕ, причому, у важких випадках – найменше) та ширше застосування амбулаторної реабілітації в умовах катамнестичного центру ВОДКЛ, а стаціонарної - в умовах неврологічного відділення ВОДКЛ та дитячих реабілітаційних закладів України. Ефективність втручань підвищується при сімейноцентрованості роботи мультидисциплінарної команди фахівців у ранньому віці, особливо в перших три роки життя та продовженні до шести річного віку.

8. У здорових і хворих на енцефалопатію дівчаток і хлопчиків при проведенні факторного аналізу визначені головні катамнестичні та клініко-інструментальні фактори, що мають істотний вплив на можливість виникнення та особливості перебігу енцефалопатії: *між здоровими та хворими дівчатками* – «показники катамнезу через 1, 3 та 6 років» та «оцінка стану новонародженого та розлади вентиляційно-перфузійних процесів у легенях»; *між здоровими та хворими хлопчиками* – «показники катамнезу через 1, 3 та 6 років» та «наявність або відсутність патології в періоді ранньої адаптації»; *між хворими на легку, помірну та важку енцефалопатію дівчатками* – «показники катамнезу через 1, 3 та 6 років» та «розлади вентиляційно-перфузійних процесів у легенях»; *між хворими на легку, помірну та важку енцефалопатію хлопчиками* – «показники катамнезу через 1, 3 та 6 років» та «показники гіпоксії плода та відсутності захворювань у віці 3 років».

9. Розроблені на основі клініко-лабораторних показників достовірні дискримінантні моделі дозволяють з високою ймовірністю прогнозувати можливість виникнення та перебігу енцефалопатії у дівчаток (коректність 68,1 % випадків, статистика Wilks' Lambda=0,218; $p<0,001$) і хлопчиків (коректність 69,05 % випадків, статистика Wilks' Lambda=0,171; $p<0,001$). У дівчаток можлива достовірна дискримінація між здоровими та хворими на енцефалопатію, а також лише між хворими на легку енцефалопатію та помірну або важку енцефалопатію. У хлопчиків можлива достовірна дискримінація як між здоровими та хворими на енцефалопатію, так і між хворими на легку, помірну та важку енцефалопатію. До складу побудованих

дискримінантних рівнянь у дівчаток і хлопчиків входять наявність або відсутність штучної вентиляції легень в ранньому неонатальному періоді та артеріальний середній тиск у ранньому неонатальному періоді; лише у дівчаток – оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині; лише у хлопчиків – оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині, тривалість ШВЛ в ранньому неонатальному періоді та група крові дитини.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Запропонований спосіб прогнозування несприятливих віддалених наслідків перенесеної в неонатальному періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, а саме настання інвалідності, на підставі визначення інтерлейкіну-6 в сироватці крові в перші 3 дні життя, дозволить виділити когорту дітей для прицільної ранньої реабілітації.

2. Розроблені на основі клініко-лабораторних показників достовірні дискримінантні моделі дозволяють з високою ймовірністю прогнозувати можливість виникнення та перебігу енцефалопатії у дівчаток і хлопчиків.

3. Резервом поліпшення можливостей корекції несприятливих наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених є рання реабілітація у неонатальному періоді та ширше застосування у ранньому віці амбулаторної реабілітації в умовах катамнестичного центру, а стаціонарної - в умовах неврологічного відділення та дитячих реабілітаційних закладів із застосуванням сімейноцентрованої роботи мультидисциплінарної команди фахівців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Барычева, Л. Ю., Идрисова, А. С., Кузьмина, Е. С., Агранович, О. В., & Межидов, К. С. (2021). Прогностическая значимость провоспалительных интерлейкинов у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией. *Аллергология и иммунология в педиатрии*, (4 (67)), 12-19.
2. Бобех, Е. Л. (2021). Неврологические последствия перинатальной асфиксии.
3. Знаменська, Т. К., Похилько, В. І., Подольський, В. В., Ципкун, А. Г., Мироненко, К. Є., Шевченко, Л. І., & Костюкова, К. О. (2010). Гіпоксія плода та асфіксія новонародженого.
4. Клевакіна, О. Ю., & Анікін, І. О. (2020). Варіабельність лактатдегідрогенази сироватки у доношених новонароджених із помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. *Pain, anaesthesia & intensive care*, (1 (90)), 28-32.
5. Мавропуло, Т. К., Соколова, К. Ю., & Капшученко, Н. С. (2019). Деструктивні гіпоксично-ішемічні ураження мозку в доношених новонароджених при нормотермії та гіпотермії. *Здоров'я дитини*, (14, № 4), 262-269.
6. Панова, М. С., Панченко, А. С., & Мудров, В. А. (2021). Оптимизация диагностики гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорождённых. *Acta Biomedica Scientifica*, 6(2), 133-141.
7. Панова, Н. В., Пятакова, Ю. В., Степанов, О. Г., Салахова, Н. Г., & Мастьянова, А. А. (2019). Катамнез детей, перенесших терапевтическую гипотермию в раннем неонатальном периоде. *Вестник Уральского государственного медицинского университета*. 2019. № 1.
8. Перепелица, С. А. (2020). Ранняя реабилитация новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*, 2(1).

9. Посохова, С. П., & Кучеренко, О. Ю. (2020). Наслідки перинатальної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у недоношених новонароджених.
10. Посохова, С. П., Кучеренко, О. Ю., & Ніточко, К. О. (2020). Гіпоксично-ішемічне ушкодження головного мозку плода: прогнозування та попередження.. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 135-142.
11. Посохова, С. П., Кучеренко, О. Ю., Щурко, Д. М., & Щурко, Д. Н. (2018). Перинатальні фактори ризику гіпоксично-ішемічної енцефалопатії недоношених новонароджених.
12. Похилько, В. І., Ковальова, О. М., Цвіренко, С. М., Коробка, О. В., & Артьомова, Н. С. (2017). Циркуляторні механізми компенсації плода/новонародженого при гіпоксичній/асфіксичній події.
13. Похилько, В. І., Ковальова, О. М., Цвіренко, С. М., Фастовець, М. М., Зюзіна, Л. С., & Жук, Л. А. (2018). Інтегрована модель предикції розвитку внутрішньолуночкових крововиливів та їх наслідків у передчасно народжених дітей.
14. Симченко, А. В. (2018). Особенности течения неонатального периода у доношенных новорожденных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией. *Медицинские новости*, (5 (284)), 37-40.
15. Сіренко, О. І. (2017). Структура перинатальної патології у передчасно народжених дітей з гестаційним віком 34 (0/7)–36 (6/7) тижнів. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, (7, № 3), 23-28.
16. Соколова, К. Ю. (2020). Час початку лікувальної гіпотермії та перебіг гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених. *Здоров'я ребенка*, 15(1), 36-41.
17. Сурков, Д. Н. (2018). Диагностическое и прогностическое значение доплеровских показателей мозгового кровотока в остром периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорождённых. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*, (4), 62-70.

18. Сурков, Д. М. (2018). Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія у доношених новонароджених: фактори ризику та їх вплив на перебіг гострого періоду. *Медицина неотложных состояний*, (6), 86-92.
19. Сурков, Д. М. (2019). Порівняння динаміки біомаркерів нейронспецифічної енолази та протеїну S-100 у немовлят із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією залежно від початку проведення лікувальної гіпотермії (0–6 годин та 6–24 години після пологів). *Здоров'я дитини*, (14, № 2), 103-109.
20. Тухтаева, М. М. (2022). Динамика раннего периода гипоксического поражения нервной системы у новорожденных. *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*, 2(3), 161-167.
21. Яблонь, О. С., & Бондаренко, Т. В. (2019). Прозапальні цитокіни (ІЛ-6, ФНП-А) як прогностичний чинник важкості ураження мозку у доношених новонароджених. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, (9, № 2), 16-21.
22. Яблонь О.С., Бондаренко Т.В. (2015). Віддалені наслідки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 3(17), с.50-55
23. Яблонь, О.С., Бондаренко, Т.В., Назарчук, Н.М., Тищенко, В.О. (2021) Педіатричні проблеми дітей дошкільного віку, які перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію в неонатальному періоді. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. (14), 1. – С.131-132.
24. Яновська, Г. О., Гречаніна, О. Я., & Гречаніна, Ю. Б. (2017). Зміни метаболізму амінокислот при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії та їх залежність від клінічної симптоматики. *Современная педиатрия*, (4), 112-116.
25. Яновська, Г. О., Гречаніна, О. Я., & Гречаніна, Ю. Б. (2017). Амінокислоти в патогенезі перинатальної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. *Вісник наукових досліджень*, (2), 143-147.
26. Adams, Mark, et al. "Process variations between Swiss units treating neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy and their effect on short-term

outcome." *Journal of Perinatology* (2021): 1-9.

27. Adhikari, S., & Rao, K. S. (2017). Neurodevelopmental outcome of term infants with perinatal asphyxia with hypoxic ischemic encephalopathy stage II. *Brain and Development*, 39(2), 107-111.

28. Adstamongkonkul, D., & Hess, D. C. (2017). Ischemic conditioning and neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a literature review. *Conditioning medicine*, 1(1), 9.

29. Aggarwal, S., Agarwal, P., & Natarajan, G. (2019). Echocardiographic prediction of severe pulmonary hypertension in neonates undergoing therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Perinatology*, 39(12), 1656-1662.

30. Aggarwal, S., & Natarajan, G. (2017). Biventricular function on early echocardiograms in neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy. *Acta paediatrica*, 106(7), 1085-1090.

31. Agarwal, P., Altinok, D., Desai, J., Shanti, C., & Natarajan, G. (2019). In-hospital outcomes of neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Perinatology*, 39(5), 661-665.

32. Agarwal, P., Shankaran, S., Laptook, A. R., Chowdhury, D., Lakshminrusimha, S., Bonifacio, S. L., ... & Van Meurs, K. P. (2021). Outcomes of infants with hypoxic ischemic encephalopathy and persistent pulmonary hypertension of the newborn: results from three NICHD studies. *Journal of Perinatology*, 41(3), 502-511.

33. Al Mamun, A., Yu, H., Romana, S., & Liu, F. (2018). Inflammatory responses are sex specific in chronic hypoxic–ischemic encephalopathy. *Cell transplantation*, 27(9), 1328-1339.

34. Alotaibi, N., Bakheet, D., Konn, D., Vollmer, B., & Maharatna, K. (2021). Cognitive outcome prediction in infants with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy based on functional connectivity and complexity of the electroencephalography signal. *Frontiers in human neuroscience*, 15.

35. Alsaleem, M., Hpa, N., & Kumar, V. H. S. (2020). Stridor in infants

with hypoxic-ischemic encephalopathy and whole body hypothermia: A case series. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 13(4), 463-468.

36. Altit, G., & Levy, P. T. (2019). Cardiopulmonary impact of hypoxic ischemic encephalopathy in newborn infants. The emerging role of early hemodynamic assessment in determining adverse neurological outcomes. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 200(10), 1206-1207.

37. Aly, Z. A., & Al-Ghannam, A. M. (2022). The Role of Transcranial Grayscale and Doppler Ultrasound Examination in Diagnosis of Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 86(1), 178-189.

38. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: defining the pathogenesis and pathophysiology. American Academy of Pediatrics; Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, Elk Grove Village, IL (2014).

39. Ashraf, A., Sohail, S., & Saleem, T. (2018). Assessment of Glutamate Levels in Neonates Suffering from Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *PAKISTAN JOURNAL OF MEDICAL & HEALTH SCIENCES*, 12(1), 327-329.

40. Ayrapetyan, M., Talekar, K., Schwabenbauer, K., Carola, D., Solarin, K., McElwee, D., ... & Aghai, Z. H. (2019). Apgar scores at 10 minutes and outcomes in term and late preterm neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy in the cooling era. *American journal of perinatology*, 36(05), 545-554.

41. Bajnok, A., Berta, L., Orbán, C., Tulassay, T., & Toldi, G. (2018). Cytokine production pattern of T lymphocytes in neonatal arterial ischemic stroke during the first month of life—a case study. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1), 1-11.

42. Bandoli, G., Suttner, D., Kiernan, E., Baer, R. J., Jelliffe-Pawlowski, L., & Chambers, C. D. (2022). Risk factors for neonatal encephalopathy in late preterm and term singleton births in a large California birth cohort. *Journal of Perinatology*, 42(3), 341-347.

43. Bano, S., Chaudhary, V., & Garga, U. C. (2017). Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A radiological review. *Journal of pediatric neurosciences*, 12(1), 1.
44. Banura, N., Ohki, A., & Saito, S. (2022). Asymmetry Index Evaluation of Cerebral Volume and Cerebral Blood Flow in Neonatal Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. *Symmetry*, 14(3), 596.
45. Barrois, M., Patkai, J., Delorme, P., Chollat, C., Goffinet, F., & Le Ray, C. (2019). Factors associated with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in infants with an umbilical artery pH less than 7.00. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 236, 69-74.
46. Basti, C., Maranella, E., Cimini, N., Catalucci, A., Ciccarelli, S., Del Torto, M., ... & Di Fabio, S. (2020). Seizure burden and neurodevelopmental outcome in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia: A single center observational study. *Seizure*, 83, 154-159.
47. Basu, S. K., Kaiser, J. R., Guffey, D., Minard, C. G., Guillet, R., & Gunn, A. J. (2016). Hypoglycaemia and hyperglycaemia are associated with unfavourable outcome in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: a post hoc analysis of the CoolCap Study. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 101(2), F149-F155.
48. Beck, J., Bednarek, N., Pierrat, V., Vilotitch, A., Loron, G., Alison, M., ... & Debillon, T. (2021). Cerebral injuries in neonatal encephalopathy treated with hypothermia: French LyTONEPAL cohort. *Pediatric Research*, 1-8.
49. Beltempo, M., Wintermark, P., Mohammad, K., Jabbour, E., Afifi, J., Shivananda, S., ... & Shah, P. S. (2022). Variations in practices and outcomes of neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia across tertiary NICUs in Canada. *Journal of Perinatology*, 1-9.
50. Benninger, K. L., Inder, T. E., Goodman, A. M., Cotten, C. M., Nordli, D. R., Shah, T. A., ... & Maitre, N. L. (2021). Perspectives from the Society for Pediatric Research. Neonatal encephalopathy clinical trials: developing the future. *Pediatric research*, 89(1), 74-84.

51. Bersani, I., Piersigilli, F., Gazzolo, D., Campi, F., Savarese, I., Dotta, A., ... & Di Mambro, C. (2021). Heart rate variability as possible marker of brain damage in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a systematic review. *European Journal of Pediatrics, 180*(5), 1335-1345.
52. Berube, M. W., Puia-Dumitrescu, M., & McAdams, R. M. (2021). Does mild hypoxic ischemic encephalopathy adversely affect neurodevelopmental outcome?. *Journal of Perinatology, 41*(4), 901-904.
53. Bingham, A., Gundogan, F., Rand, K., & Laptook, A. R. (2019). Placental findings among newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Journal of Perinatology, 39*(4), 563-570.
54. Bower, A., Lorain, P., Kayem, G., Dommergues, M., Foix-L'Hélias, L., & Guellec, I. (2022). Perinatal outcome and need of care for term asphyxiated newborns without moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy. *Acta Paediatrica, 111*(3), 576-583.
55. Broni, E. K., Eke, A. C., Vaidya, D., Tao, X., Northington, F. J., Everett, A. D., & Graham, E. M. (2021). Blood biomarkers for neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy in the presence and absence of sentinel events. *Journal of Perinatology, 41*(6), 1322-1330.
56. Bruschetti, M., Moreira, A., Pizarro, A. B., Mustafa, S., & Romantsik, O. The Effects of Caffeine Following Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Available at SSRN 4108841*.
57. Bäcke, P., Bruschetti, M., Blomqvist, Y. T., & Olsson, E. (2022). Interventions for the management of Pain and Sedation in Newborns undergoing Therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy (IPSNUT): protocol of a systematic review. *Systematic Reviews, 11*(1), 1-7.
58. Cainelli, E., Trevisanuto, D., Cavallin, F., Manara, R., & Suppiej, A. (2018). Evoked potentials predict psychomotor development in neonates with normal MRI after hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clinical Neurophysiology, 129*(6), 1300-1306.
59. Cainelli, E., Trevisanuto, D., Cavallin, F., & Suppiej, A. (2019).

Evoked potentials predict psychomotor development in neonates with normal MRI after hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clinical Neurophysiology*, 130(1), e8.

60. Cainelli, E., Vedovelli, L., Mastretta, E., Gregori, D., Suppiej, A., & Bisiacchi, P. S. (2021). Long-Term Outcomes after Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia: A Longitudinal, Prospective, Multicenter Case-Control Study in Children without Overt Brain Damage. *Children*, 8(11), 1076.

61. Carreras, N., Arnaez, J., Valls, A., Agut, T., Sierra, C., & Garcia-Alix, A. (2022). CSF neopterin and beta-2-microglobulin as inflammation biomarkers in newborns with hypoxic–ischemic encephalopathy. *Pediatric Research*, 1-8.

62. Cavallin, F., Rubin, G., Vidal, E., Cainelli, E., Bonadies, L., Suppiej, A., & Trevisanuto, D. (2020). Prognostic role of acute kidney injury on long-term outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatric Nephrology*, 35(3), 477-483.

63. Chalak, L., Ferriero, D. M., Gressens, P., Molloy, E., & Bearer, C. (2019). A 20 years conundrum of neonatal encephalopathy and hypoxic ischemic encephalopathy: are we closer to a consensus guideline?. *Pediatric Research*, 86(5), 548-549.

64. Chalak, L., Latremouille, S., Mir, I., Sánchez, P. J., & Sant'Anna, G. (2018). A review of the conundrum of mild hypoxic-ischemic encephalopathy: Current challenges and moving forward. *Early human development*, 120, 88-94.

65. Chalak, L. F., Adams-Huet, B., & Sant'Anna, G. (2019). A total Sarnat score in mild hypoxic-ischemic encephalopathy can detect infants at higher risk of disability. *The Journal of pediatrics*, 214, 217-221.

66. Chalak, L. F., Nguyen, K. A., Prempunpong, C., Heyne, R., Thayyil, S., Shankaran, S., ... & Sant'Anna, G. (2018). Prospective research in infants with mild encephalopathy identified in the first six hours of life: neurodevelopmental outcomes at 18–22 months. *Pediatric research*, 84(6), 861-868.

67. Chang, P. D., Chow, D. S., Alber, A., Lin, Y. K., & Youn, Y. A. (2020).

Predictive values of location and volumetric MRI injury patterns for neurodevelopmental outcomes in hypoxic-ischemic encephalopathy neonates. *Brain sciences*, 10(12), 991.

68. Chansarn, P., Torgalkar, R., Wilson, D., Fan, C. P. S., Widjaja, E., Whyte, H., ... & Lee, K. S. (2021). Correlation of Thompson and modified Sarnat scores in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Journal of Perinatology*, 41(6), 1522-1523.

69. Chaparro-Huerta, V., Flores-Soto, M. E., Sigala, M. E. M., de León, J. C. B., de Lourdes Lemus-Varela, M., de Guadalupe Torres-Mendoza, B. M., & Beas-Zárate, C. (2017). Proinflammatory cytokines, enolase and S-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia in newborns. *Pediatrics & Neonatology*, 58(1), 70-76.

70. Chavez-Valdez, R., Miller, S., Spahic, H., Vaidya, D., Parkinson, C., Dietrick, B., ... & Everett, A. D. (2021). Therapeutic Hypothermia Modulates the Relationships Between Indicators of Severity of Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy and Serum Biomarkers. *Frontiers in neurology*, 12.

71. Chawla, D. (2020). Biomarkers for Prognostication in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *The Indian Journal of Pediatrics*, 87(10), 777-778.

72. Chiang, M. C., Lien, R., Chu, S. M., Yang, P. H., Lin, J. J., Hsu, J. F., ... & Lin, K. L. (2016). Serum lactate, brain magnetic resonance imaging and outcome of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy after therapeutic hypothermia. *Pediatrics & Neonatology*, 57(1), 35-40.

73. Chin, E. M., Jayakumar, S., Ramos, E., Gerner, G., Soares, B. P., Cristofalo, E., ... & Burton, V. J. (2018). Preschool language outcomes following perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy in the age of therapeutic hypothermia. *Developmental neuroscience*, 40(5-6), 627-637.

74. Choi, D. W., & Rothman, S. M. (1990). The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death. *Annual review of neuroscience*, 13(1), 171-182.

75. Demarest, T. G., Schuh, R. A., Waddell, J., McKenna, M. C., &

Fiskum, G. (2016). Sex-dependent mitochondrial respiratory impairment and oxidative stress in a rat model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of neurochemistry*, 137(5), 714-729.

76. Devi, A. K., Reddy, C., Madaan, P., Sankhyan, N., & Saini, L. (2020). The Wrath of Severe Term Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *The Indian Journal of Pediatrics*, 87(1), 86-87.

77. Dixon, B. J., Reis, C., Ho, W. M., Tang, J., & Zhang, J. H. (2015). Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *International journal of molecular sciences*, 16(9), 22368-22401.

78. Dobbenga-Rhodes, Y. A. (2016). Hemorrhage, Hysterectomy, and Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Related to Unexpected Uterine Rupture. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 45(3), S52.

79. Domínguez-Dieppa, F., Cardetti, M., Rodríguez, S., García-Alix, A., & Sola, A. (2021). Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Units Reporting to the Ibero-American Society of Neonatology Network: Prevalence and Mortality. *MEDICC review*, 23(1), 30-34.

80. Douglas-Escobar, M., & Weiss, M. D. (2015). Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA pediatrics*, 169(4), 397-403.

81. Dumbuya, J. S., Chen, L., Wu, J. Y., & Wang, B. (2021). The role of G-CSF neuroprotective effects in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE): current status. *Journal of Neuroinflammation*, 18(1), 1-15.

82. Edwards, A. B., Anderton, R. S., Knuckey, N. W., & Meloni, B. P. (2018). Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy and neuroprotective peptide therapies: a case for cationic arginine-rich peptides (CARPs). *Brain Sciences*, 8(8), 147.

83. El-Gamasy, M. A., & Alarabawy, R. (2018). Relation of serum creatinine to Sarnat scoring and brain computerized tomography of neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. A single-center experience. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 13(4), 437.

84. Endisch, C., Westhall, E., Kenda, M., Streitberger, K. J., Kirkegaard,

H., Stenzel, W., ... & Leithner, C. (2020). Hypoxic-ischemic encephalopathy evaluated by brain autopsy and neuroprognostication after cardiac arrest. *JAMA neurology*, 77(11), 1430-1439.

85. Finder, M., Boylan, G. B., Twomey, D., Ahearne, C., Murray, D. M., & Hallberg, B. (2020). Two-year neurodevelopmental outcomes after mild hypoxic ischemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia. *JAMA pediatrics*, 174(1), 48-55.

86. Fitzgerald, M. P., Kessler, S. K., & Abend, N. S. (2017). Early discontinuation of antiseizure medications in neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy. *Epilepsia*, 58(6), 1047-1053.

87. Flaten, S., Poellinger, E., & Zach, T. (2022). Retrospective Study on Maternal BMI and Length of Stay for Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated With Hypothermia.

88. Friedes, B. D., Molloy, E., Strickland, T., Zhu, J., Slevin, M., Donoghue, V., ... & Everett, A. D. (2021). Neonatal encephalopathy plasma metabolites are associated with neurodevelopmental outcomes. *Pediatric research*, 1-8.

89. Garcia-Alix, A., & Arnaez, J. (2022). Neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid as a biomarker of brain damage in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neural Regeneration Research*, 17(2), 318.

90. Gergeli, A. T., Škofljanec, A., Neubauer, D., Panjan, D. P., Kodrič, J., & Osredkar, D. (2022). Prognostic Value of Various Diagnostic Methods for Long-Term Outcome of Newborns After Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated With Hypothermia. *Frontiers in Pediatrics*, 10.

91. Gerner, G. J., Burton, V. J., Poretti, A., Bosemani, T., Cristofalo, E., Tekes, A., ... & Johnston, M. V. (2016). Transfontanellar duplex brain ultrasonography resistive indices as a prognostic tool in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy before and after treatment with therapeutic hypothermia. *Journal of Perinatology*, 36(3), 202-206.

92. Ghirmatsion, M. D. (2022). Treatment of Hypoxic Ischemic

Encephalopathy in Neonates to Improve Long-term Outcomes.

93. Giesinger, R. E., El Shahed, A. I., Castaldo, M. P., Breatnach, C. R., Chau, V., Whyte, H. E., ... & McNamara, P. J. (2019). Impaired right ventricular performance is associated with adverse outcome after hypoxic ischemic encephalopathy. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 200(10), 1294-1305.
94. Glass, H. C. (2018). Hypoxic-ischemic encephalopathy and other neonatal encephalopathies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 24(1), 57-71.
95. Goswami, I., Guillot, M., & Tam, E. W. (2020, June). Predictors of Long-Term Neurodevelopmental Outcome of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. In *Seminars in Neurology* (Vol. 40, No. 03, pp. 322-334). Thieme Medical Publishers.
96. Goswami, I. R., Whyte, H., Wintermark, P., Mohammad, K., Shivananda, S., Louis, D., ... & Shah, P. S. (2020). Characteristics and short-term outcomes of neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Journal of Perinatology*, 40(2), 275-283.
97. Grass, B., Scheidegger, S., Latal, B., Hagmann, C., Held, U., & Brotschi, B. (2020). Short-term neurological improvement in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy predicts neurodevelopmental outcome at 18–24 months. *Journal of Perinatal Medicine*, 48(3), 296-303.
98. Greco, P., Nencini, G., Piva, I., Scioscia, M., Volta, C. A., Spadaro, S., ... & Nappi, L. (2020). Pathophysiology of hypoxic–ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurologica Belgica*, 120(2), 277-288.
99. Gunn, A. J., & Thoresen, M. (2019). Neonatal encephalopathy and hypoxic–ischemic encephalopathy. *Handbook of clinical neurology*, 162, 217-237.
100. Gupta, N., Grover, H., Bansal, I., Hooda, K., Sapire, J. M., Anand, R., & Kumar, Y. (2017). Neonatal cranial sonography: ultrasound findings in neonatal meningitis—a pictorial review. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 7(1),

123.

101. Gupta, S., Bapuraj, J. R., Carlson, G., Trumpower, E., Dechert, R. E., & Sarkar, S. (2018). Predicting the need for home gavage or g-tube feeds in asphyxiated neonates treated with therapeutic hypothermia. *Journal of Perinatology*, 38(6), 728-733.

102. Hagberg, H., Gilland, E., Bona, E., Hanson, L.A., Hahin-Zoric, M., Blennow, M., Holst, M., McRae, A., Söder, O. (1996) Enhanced expression of interleukin (IL)-1 and IL-6 messenger RNA and bioactive protein after hypoxia-ischemia in neonatal rats. *Pediatr Res*. Oct;40(4):603-9.

103. Halpin, S., McCusker, C., Fogarty, L., White, J., Cavalière, E., Boylan, G., & Murray, D. (2022). Long-term neuropsychological and behavioral outcome of mild and moderate hypoxic ischemic encephalopathy. *Early Human Development*, 105541.

104. Harteman, J. C., Lequin, M. H., de Veye, H. F. S., Koopman-Esseboom, C., & Groenendaal, F. (2022). Hypoglycemia in Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Is Associated with Additional Brain Injury and Worse Neurodevelopmental Outcome. *Journal of Pediatric*. 245, 30-38.

105. Hayakawa, M. (2018). Pathophysiology and Pathology of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. In *Cell Therapy for Perinatal Brain Injury* (pp. 25-35). Springer, Singapore.

106. Ho, S. S., Zhou, Y., & Rajderkar, D. (2022). Intracranial Imaging of Preterm Infants with Suspected Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Comparing MRI and Ultrasound. *Current Pediatric Reviews*.

107. Hsu, J., Shaikh, N., Ranaivo, H. R., Pardo, A. C., & Mets-Halgrimson, R. B. (2021). Visual outcomes in children with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Journal of Perinatology*, 41(9), 2379-2380.

108. Huang, L., Zhao, F., Qu, Y., Zhang, L., Wang, Y., & Mu, D. (2017). Animal models of hypoxic-ischemic encephalopathy: optimal choices for the best outcomes. *Reviews in the Neurosciences*, 28(1), 31-43.

109. Jeong, J. W., Lee, M. H., Fernandes, N., Deol, S., Mody, S., Arslanturk, S., ... & Tan, S. (2021). Neonatal encephalopathy prediction of poor outcome with diffusion-weighted imaging connectome and fixel-based analysis. *Pediatric Research*, 1-11.
110. Johnson, C. T., Burd, I., Raghunathan, R., Northington, F. J., & Graham, E. M. (2016). Perinatal inflammation/infection and its association with correction of metabolic acidosis in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Perinatology*, 36(6), 448-452.
111. Jolliffe, I. T. (2002). Choosing a subset of principal components or variables. *Principal component analysis*, 111-149.
112. Jones, R., Heep, A., & Odd, D. (2018). Biochemical and clinical predictors of hypoxic–ischemic encephalopathy after perinatal asphyxia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31(6), 791-796.
113. Jongeling, B. R., Badawi, N., Kurinczuk, J. J., Thonell, S., Watson, L., Dixon, G., & Stanley, F. J. (2002). Cranial ultrasound as a predictor of outcome in term newborn encephalopathy. *Pediatric neurology*, 26(1), 37-42.
114. Juul, S. E., & Ferriero, D. M. (2014). Pharmacologic neuroprotective strategies in neonatal brain injury. *Clinics in perinatology*, 41(1), 119-131.
115. Kaukola, T., Kallankari, H., Tuimala, J., Olsén, P., Tammela, O., Kingsmore, S. F., & Hallman, M. (2013). Perinatal immunoproteins predict the risk of cerebral palsy in preterm children. *Annals of medicine*, 45(1), 57-65.
116. Kayton, A., DeGrazia, M., Sharpe, E., Smith, D., Perez, J. A., Weiss, M. D., ... & Schierholz, E. (2020). Correlation between heart rate characteristic index score and severity of brain injury in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Advances in Neonatal Care*, 20(4), E70-E82.
117. Khalak, R., & Horgan, M. (2020). Association of maternal obesity and neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Journal of Perinatology*, 40(1), 174-175.
118. Kharoshankaya, L., Stevenson, N. J., Livingstone, V., Murray, D. M., Murphy, B. P., Ahearne, C. E., & Boylan, G. B. (2016). Seizure burden and

neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 58(12), 1242-1248.

119. Khot, S., & Tirschwell, D. L. (2006, September). Long-term neurological complications after hypoxic-ischemic encephalopathy. In *Seminars in neurology* (Vol. 26, No. 04, pp. 422-431). Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA..

120. Kostiukova, D., Shunko, Y., Babintseva, A., & Konchakovska, T. (2019). Особливості клініко-електроенцефалографічної діагностики судом у передчасно народжених дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*, (8 (104)), 9-18.

121. Krishnan, P., & Shroff, M. (2016). Neuroimaging in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *The Indian Journal of Pediatrics*, 83(9), 995-1002.

122. Kuiper, M. J., Meiners, L. C., Chandler, E. S., Brandsma, R., Bos, A. F., ter Horst, H. J., ... & Lunsing, R. J. (2020). Dyskinesia Impairment Scale scores in Dutch pre-school children after neonatal therapeutic hypothermia. *European Journal of Paediatric Neurology*, 28, 70-76.

123. Kumar, C., Peruri, G. U. R. U. P. R. A. S. A. D., Plakkal, N., Oleti, T. P., Aradhya, A. S., Tandur, B., ... & Kumar, P. (2022). Short-term outcome and predictors of survival among neonates with moderate or severe hypoxic ischemic encephalopathy: Data from the Indian Neonatal Collaborative. *Indian Pediatr*, 59, 21-4.

124. van Laerhoven, H., de Haan, T. R., Offringa, M., Post, B., & van der Lee, J. H. (2013). Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *Pediatrics*, 131(1), 88-98.

125. Lakshminrusimha, S., Shankaran, S., Laptook, A., McDonald, S., Keszler, M., Van Meurs, K., ... & Higgins, R. D. (2018). Pulmonary hypertension associated with hypoxic-ischemic encephalopathy—antecedent characteristics and comorbidities. *The Journal of pediatrics*, 196, 45-51.

126. Lambicchi, L., Ornaghi, S., Dal Molin, G., Paterlini, G., Bernasconi, D. P., Moltrasio, F., & Vergani, P. (2021). Different antecedents and neonatal condition in neonatal arterial ischemic stroke and hypoxic-ischemic neonatal encephalopathy.

International Journal of Gynecology & Obstetrics.

127. Lee, B. L., & Glass, H. C. (2021). Cognitive outcomes in late childhood and adolescence of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clinical and experimental pediatrics*, 64(12), 608.

128. Li, Y., Wisnowski, J. L., Chalak, L., Mathur, A. M., McKinstry, R. C., Licon, G., ... & Wu, Y. W. (2022). Mild hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE): timing and pattern of MRI brain injury. *Pediatric research*, 1-6.

129. Liljestrom, L., Wikstrom, A. K., Agren, J., & Jonsson, M. (2018). Antepartum risk factors for moderate to severe neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a Swedish national cohort study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 97(5), 615-623.

130. Liljestrom, L., Wikstrom, A. K., & Jonsson, M. (2018). Obstetric emergencies as antecedents to neonatal hypoxic ischemic encephalopathy, does parity matter?. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 97(11), 1396-1404.

131. Lorain, P., Bower, A., Gottardi, E., Dommergues, M., Foix L'Helias, L., Guellec, I., & Kayem, G. (2022). Risk factors for hypoxic–ischemic encephalopathy in cases of severe acidosis: A case–control study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 101(4), 471-478.

132. Lundgren, C., Brudin, L., Wanby, A. S., & Blomberg, M. (2018). Ante- and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31(12), 1595-1601.

133. Lv, H., Wang, Q., Wu, S., Yang, L., Ren, P., Yang, Y., ... & Li, L. (2015). Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid. *Clinica chimica acta*, 450, 282-297.

134. Lyo, S., Tierradentro-Garcia, L. O., Viaene, A. N., & Hwang, M. (2022). High-resolution neurosonographic examination of the lenticulostriate vessels in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *The British Journal of Radiology*, 20211141.

135. Machie, M., Weeke, L., de Vries, L. S., Rollins, N., Brown, L., & Chalak, L. (2021). MRI score ability to detect abnormalities in mild hypoxic-

ischemic encephalopathy. *Pediatric neurology*, 116, 32-38.

136. Magai, D. N., Koot, H. M., Mwangi, P., Chongwo, E., Newton, C. R., & Abubakar, A. (2020). Long-term neurocognitive and educational outcomes of neonatal insults in Kilifi, Kenya. *BMC psychiatry*, 20(1), 1-12.

137. Maniu, I., Maniu, G., Dospinescu, C., & Visa, G. (2018). A Factor Analysis Model for Dimension Reduction of Outcome Factors in Neonatal Seizure Context. *BRAIN. Broad Research in Artificial Intelligence and Neuroscience*, 9(2), 95-103.

138. Martini, S., Austin, T., Aceti, A., Faldella, G., & Corvaglia, L. (2020). Free radicals and neonatal encephalopathy: mechanisms of injury, biomarkers, and antioxidant treatment perspectives. *Pediatric Research*, 87(5), 823-833.

139. Massaro, A. N., Govindan, R. B., Vezina, G., Chang, T., Andescavage, N. N., Wang, Y., ... & du Plessis, A. J. (2015). Impaired cerebral autoregulation and brain injury in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Journal of neurophysiology*, 114(2), 818-824.

140. Massaro, A. N., Murthy, K., Zaniletti, I., Cook, N., DiGeronimo, R., Dizon, M., ... & Mathur, A. M. (2015). Short-term outcomes after perinatal hypoxic ischemic encephalopathy: a report from the Children's Hospitals Neonatal Consortium HIE focus group. *Journal of perinatology*, 35(4), 290-296.

141. Massaro, A. N., Wu, Y. W., Bammler, T. K., Comstock, B., Mathur, A., McKinstry, R. C., ... & Juul, S. (2018). Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *The Journal of pediatrics*, 194, 67-75.

142. Mavropulo, T. K., & Sokolova, K. Y. (2019). Risk factors for low efficacy of therapeutic hypothermia in term infants with asphyxia. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 9(4 (34)), 60-65.

143. McAdams, R. M., & Berube, M. W. (2021). Emerging therapies and management for neonatal encephalopathy—controversies and current approaches. *Journal of Perinatology*, 41(4), 661-674.

144. McGowan, M. M., O'Kane, A. C., Vezina, G., Chang, T., Bendush, N., Glass, P., ... & Massaro, A. N. (2021). Serial plasma biomarkers of brain injury in

infants with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Pediatric research*, 90(6), 1228-1234.

145. Meaney, S., McGinley, J., Horkan, S., Corcoran, P., Greene, R. A., & Murphy, J. (2018). Neonatal Therapeutic Hypothermia in Ireland, Annual Report 2016-2017.

146. Metzler, M., Govindan, R., Al-Shargabi, T., Vezina, G., Andescavage, N., Wang, Y., ... & Massaro, A. N. (2017). Pattern of brain injury and depressed heart rate variability in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatric research*, 82(3), 438-443.

147. Mirza, M. A., Ritzel, R., Xu, Y., McCullough, L. D., & Liu, F. (2015). Sexually dimorphic outcomes and inflammatory responses in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of neuroinflammation*, 12(1), 1-10.

148. Michniewicz, B., Szpecht, D., Sowińska, A., Sibiak, R., Szymankiewicz, M., & Gadzinowski, J. (2020). Biomarkers in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Child's Nervous System*, 36(12), 2981-2988.

149. Molloy, E. J., & Bearer, C. (2018). Neonatal encephalopathy versus hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatric research*, 84(5), 574-574.

150. Monaco-Brown, M., Munshi, U., Horgan, M. J., Gifford, J. L., & Khalak, R. (2022). Association of Maternal Obesity and Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Frontiers in Pediatrics*, 659.

151. Montaldo, P., Cunnington, A., Oliveira, V., Swamy, R., Bandya, P., Pant, S., ... & Thayyil, S. (2020). Transcriptomic profile of adverse neurodevelopmental outcomes after neonatal encephalopathy. *Scientific reports*, 10(1), 1-7.

152. Mrelashvili, A., Russ, J. B., Ferriero, D. M., & Wusthoff, C. J. (2020). The Sarnat score for neonatal encephalopathy: looking back and moving forward. *Pediatric research*, 88(6), 824-825.

153. Murray, D. M. (2019). Biomarkers in neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy—Review of the literature to date and future directions for research.

Handbook of clinical neurology, 162, 281-293.

154. Mwaniki, M. K., Atieno, M., Lawn, J. E., & Newton, C. R. (2012). Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *The Lancet*, 379(9814), 445-452.
155. Nair, J., & Kumar, V. (2020). Is glucose variability associated with worse brain function and seizures in neonatal encephalopathy?. *Journal of Perinatology*, 40(5), 827-830.
156. Nanavati, T., Seemaladinne, N., Regier, M., Yossuck, P., & Pergami, P. (2015). Can we predict functional outcome in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy by the combination of neuroimaging and electroencephalography?. *Pediatrics & Neonatology*, 56(5), 307-316.
157. Nasiell, J., Papadogiannakis, N., Löf, E., Elofsson, F., & Hallberg, B. (2016). Hypoxic ischemic encephalopathy in newborns linked to placental and umbilical cord abnormalities. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(5), 721-726.
158. Natarajan, G., Shankaran, S., Laptook, A. R., McDonald, S. A., Pappas, A., Hintz, S. R., & Das, A. (2018). Association between sedation–analgesia and neurodevelopment outcomes in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Perinatology*, 38(8), 1060-1067.
159. Nevalainen, P., Metsäranta, M., Toiviainen-Salo, S., Marchi, V., Mikkonen, K., Vanhatalo, S., & Lauronen, L. (2020). Neonatal neuroimaging and neurophysiology predict infantile onset epilepsy after perinatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Seizure*, 80, 249-256.
160. Novak, C. M., Eke, A. C., Ozen, M., Burd, I., & Graham, E. M. (2019). Risk factors for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy in the absence of sentinel events. *American journal of perinatology*, 36(01), 027-033.
161. Ogundele, T., Oseni, S. B. A., Owa, J. A., & Ogundele, O. (2019). Lactate Dehydrogenase, Aspartate Aminotransferase, and Alanine Aminotransferase Cord Serum Levels as Early Markers of Hypoxic–Ischemic Encephalopathy in Babies with Severe Perinatal Asphyxia. *Journal of Pediatric*

Neurology, 17(03), 105-110.

162. Orrock, J. E., Panchapakesan, K., Vezina, G., Chang, T., Harris, K., Wang, Y., ... & Massaro, A. N. (2016). Association of brain injury and neonatal cytokine response during therapeutic hypothermia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatric research*, 79(5), 742-747.

163. Ouwehand, S., Smidt, L. C., Dudink, J., Benders, M. J., de Vries, L. S., Groenendaal, F., & van der Aa, N. E. (2020). Predictors of outcomes in hypoxic-ischemic encephalopathy following hypothermia: a meta-analysis. *Neonatology*, 117(4), 411-427.

164. Pai, V. V., Kan, P., Lu, T., Gray, E. E., Bennett, M., Jocson, M. A., ... & Hintz, S. R. (2021). Factors associated with follow-up of infants with hypoxic-ischemic encephalopathy in a high-risk infant clinic in California. *Journal of Perinatology*, 41(6), 1347-1354.

165. Pankratov, L. (2020). Hypoxic-ischemic encephalopathy and the modern ways of the treatment: Where we are and how long the way?. *Current Paediatric Research*, 24(6), 1-1.

166. Parker, S. J., Kuzniewicz, M., Niki, H., & Wu, Y. W. (2018). Antenatal and intrapartum risk factors for hypoxic-ischemic encephalopathy in a US birth cohort. *The Journal of pediatrics*, 203, 163-169.

167. Parmentier, C. E., de Vries, L. S., van der Aa, N. E., Eijssermans, M. J., Harteman, J. C., Lequin, M. H., ... & Groenendaal, F. (2022). Hypoglycemia in Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Is Associated with Additional Brain Injury and Worse Neurodevelopmental Outcome. *The Journal of Pediatrics*.

168. Peebles, P. J., Duello, T. M., Eickhoff, J. C., & McAdams, R. M. (2020). Antenatal and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Journal of Perinatology*, 40(1), 63-69.

169. Peeples, E. S., Rao, R., Dizon, M. L., Johnson, Y. R., Joe, P., Flibotte, J., ... & Massaro, A. (2021). Predictive models of neurodevelopmental outcomes after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 147(2).

170. Peeples, E. S., Sahar, N. E., Snyder, W., & Mirnics, K. (2022).

Temporal brain microRNA expression changes in a mouse model of neonatal hypoxic–ischemic injury. *Pediatric Research*, 91(1), 92-100.

171. Perez, J. M. R., Golombek, S. G., & Sola, A. (2017). Clinical hypoxic-ischemic encephalopathy score of the Iberoamerican Society of Neonatology (Siben): A new proposal for diagnosis and management. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 63, 64-69.

172. Pokhylko, V. I., Cherniavska, Y. I., Tsvirenko, S. M., Rossokha, Z. I., & Yakovenko, O. V. (2021). CLINICAL AND GENETIC DETERMINANTS OF PERINATAL PATHOLOGY IN NEWBORNS. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 21(3), 25-29.

173. Preeti, S., Kadam, A., Kadam, S., Vaidya, U., Kumar, P., Bhagat, I., ... & Chouthai, N. S. (2019). Anthropometric measures as biomarkers of neurodevelopmental outcomes of newborns with moderate to severe hypoxic ischemic encephalopathy. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 12(2), 127-134.

174. Prempunpong, C., Chalak, L. F., Garfinkle, J., Shah, B., Kalra, V., Rollins, N., ... & Sant'Anna, G. (2018). Prospective research on infants with mild encephalopathy: the PRIME study. *Journal of Perinatology*, 38(1), 80-85.

175. Rao, R., Trivedi, S., Distler, A., Liao, S., Vesoulis, Z., Smyser, C., & Mathur, A. M. (2019). Neurodevelopmental outcomes in neonates with mild hypoxic ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *American journal of perinatology*, 36(13), 1337-1343.

176. Rasmussen, L. A., Cascio, M. A., Ferrand, A., Shevell, M., & Racine, E. (2019). The complexity of physicians' understanding and management of prognostic uncertainty in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Perinatology*, 39(2), 278-285.

177. Ravichandran, L., Allen, V. M., Allen, A. C., Vincer, M., Baskett, T. F., & Woolcott, C. G. (2020). Incidence, intrapartum risk factors, and prognosis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy among infants born at 35 weeks gestation or more. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 42(12), 1489-

1497.

178. Riljak, V., Kraf, J., Daryanani, A., Jiruška, P., & Otáhal, J. (2016). Pathophysiology of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy-biomarkers, animal models and treatment perspectives. *Physiological research*, 65.

179. Ristovska, S., Stomnaroska, O., & Danilovski, D. (2022). Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE) in Term and Preterm Infants. *prilozi*, 43(1).

180. Rocha-Ferreira, E., & Hristova, M. (2016). Plasticity in the Neonatal Brain following Hypoxic-Ischaemic Injury. *Neural plasticity*, 2016, 4901014.

181. Rodríguez, M., Valez, V., Cimarra, C., Blasina, F., & Radi, R. (2020). Hypoxic-ischemic encephalopathy and mitochondrial dysfunction: facts, unknowns, and challenges. *Antioxidants & Redox Signaling*, 33(4), 247-262.

182. Romeo, D. M., Bompard, S., Serrao, F., Leo, G., Cicala, G., Velli, C., ... & Mercuri, E. (2019). Early neurological assessment in infants with hypoxic ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Journal of Clinical Medicine*, 8(8), 1247.

183. Rossi, A. C., & Prefumo, F. (2019). Antepartum and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy: a systematic review with meta-analysis. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 31(6), 410-417.

184. Qin, X., Cheng, J., Zhong, Y., Mahgoub, O. K., Akter, F., Fan, Y., ... & Liu, R. (2019). Mechanism and treatment related to oxidative stress in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Frontiers in molecular neuroscience*, 12, 88.

185. Sacchi, C., O'Muircheartaigh, J., Batalle, D., Counsell, S. J., Simonelli, A., Cesano, M., ... & Nosarti, C. (2021). Neurodevelopmental Outcomes Following Intrauterine Growth Restriction and Very Preterm Birth. *The Journal of Pediatrics*, 238, 135-144.

186. Sánchez-Illana, Á., Piñeiro-Ramos, J. D., & Kuligowski, J. (2020, April). Small molecule biomarkers for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 25, No. 2, p. 101084). WB Saunders.

187. Sanislow, W., Singh, E., Yang, E., Inder, T., & El-Dib, M. (2022).

Value of cranial ultrasound at initiation of therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Journal of Perinatology*, 42(3), 335-340.

188. Schmidt, S., Misselwitz, B., Schuster, R., & Schrod, L. (2020). Critical Outcome and Hypoxic Ischemic Encephalopathy-A quality Assurance Issue. *Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie*.

189. Shankaran, S., Laptook, A. R., Pappas, A., McDonald, S. A., Das, A., Tyson, J. E., ... & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2014). Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *Jama*, 312(24), 2629-2639.

190. Shellhaas, R. A., Kushwaha, J. S., Plegue, M. A., Selewski, D. T., & Barks, J. D. (2015). An evaluation of cerebral and systemic predictors of 18-month outcomes for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Journal of child neurology*, 30(11), 1526-1531.

191. Shim, G. H. (2021). Which factors predict outcomes of neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy following therapeutic hypothermia?. *Clinical and experimental pediatrics*, 64(4), 169.

192. Simiyu, I. N., Mchaile, D. N., Katsongeri, K., Philemon, R. N., & Msuya, S. E. (2017). Prevalence, severity and early outcomes of hypoxic ischemic encephalopathy among newborns at a tertiary hospital, in northern Tanzania. *BMC pediatrics*, 17(1), 1-6.

193. Snyder, E. J., Perin, J., Chavez-Valdez, R., Northington, F. J., Lee, J. K., & Tekes, A. (2020). Head ultrasound resistive indices are associated with brain injury on diffusion tensor imaging magnetic resonance imaging in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of computer assisted tomography*, 44(5), 687.

194. Soleimani, F., Badv, R. S., Momayezi, A., Biglarian, A., & Marzban, A. (2015). General movements as a predictive tool of the neurological outcome in term born infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Early Human Development*, 91(8), 479-482.

195. Suh, E. S. (2021). Recent studies are focus on the new treatments for hypoxicischemic encephalopathy (HIE) and long-term outcomes in later childhood and adolescence in children with a history on HIE. *Clinical and experimental pediatrics*, 64(12), 628.
196. Šumanović-Glamuzina, D., Čulo, F., Čulo, M. I., Konjevoda, P., & Jerković-Raguž, M. (2017). A comparison of blood and cerebrospinal fluid cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α) in neonates with perinatal hypoxia. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 17(3), 203.
197. Suppiej, A., Vitaliti, G., Talenti, G., Cuteri, V., Trevisanuto, D., Fanaro, S., & Cainelli, E. (2021). Prognostic Risk Factors for Severe Outcome in the Acute Phase of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Prospective Cohort Study. *Children*, 8(12), 1103.
198. Tagin, M., Abdel-Hady, H., ur Rahman, S., Azzopardi, D. V., & Gunn, A. J. (2015). Neuroprotection for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy in low- and middle-income countries. *The Journal of pediatrics*, 167(1), 25-28.
199. Torbenson, V. E., Tolcher, M. C., Nesbitt, K. M., Colby, C. E., El-Nashar, S. A., Gostout, B. S., ... & Famuyide, A. O. (2017). Intrapartum factors associated with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a case-controlled study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 17(1), 1-7.
200. Törn, A. E., Lampa, E., Wikström, A. K., & Jonsson, M. (2021). Hypoxic ischemic encephalopathy in offspring of immigrant women in Sweden: A population-based cohort study. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 100(12), 2285-2293.
201. Van Anh, T. N., Hao, T. K., Chi, N. T. D., & Son, N. H. (2019). Predictions of hypoxic-ischemic encephalopathy by umbilical cord blood lactate in newborns with birth asphyxia. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 7(21), 3564.
202. Volpe J.J. Hypoxic-ischemic encephalopathy // *Neurology of the newborn*. – 5th ed., Philadelphia: WB Saunders, 2008. – P.400-480.
203. Waddell, J. (2022). Prognostic MRS in neonatal encephalopathy: closer

to generalizability. *Pediatric Research*, 91(3), 486-487.

204. Walsh, B. H., El-Shibiny, H., Munster, C., Yang, E., Inder, T. E., & El-Dib, M. (2021). Differences in standardized neonatal encephalopathy exam criteria may impact therapeutic hypothermia eligibility. *Pediatric Research*, 1-8.

205. WANG, L., CHENG, G., & ZHOU, W. (2020). New thoughts on neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy in post-cooling era. *Chinese Journal of Perinatal Medicine*, 172-176.

206. Wang, Q., Lv, H., Lu, L., Ren, P., & Li, L. (2019). Neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy: emerging therapeutic strategies based on pathophysiologic phases of the injury. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(21), 3685-3692.

207. Wang, Z., Zhang, P., Zhou, W., Xia, S., Zhou, W., Zhou, X., ... & Cheng, G. (2021). Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy diagnosis and treatment: a National Survey in China. *BMC pediatrics*, 21(1), 1-9.

208. Wu, C. (2017). OP18. 05: The study of cranial ultrasound to diagnostic value of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 50, 107-107.

209. Wu, T. W., Tamrazi, B., Hsu, K. H., Ho, E., Reitman, A. J., Borzage, M., ... & Wisnowski, J. L. (2018). Cerebral lactate concentration in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: in relation to time, characteristic of injury, and serum lactate concentration. *Frontiers in neurology*, 9, 293.

210. Wusthoff, C. J. (2022). Biomarkers in neonatal encephalopathy: new approaches and ongoing questions. *Pediatric Research*, 91(3), 490-491.

211. Wusthoff, C. J., Sullivan, J., Glass, H. C., Shellhaas, R. A., Abend, N. S., Chang, T., & Tsuchida, T. N. (2017). Interrater agreement in the interpretation of neonatal electroencephalography in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Epilepsia*, 58(3), 429-435.

212. Xu, E. H., Claveau, M., Yoon, E. W., Barrington, K. J., Mohammad, K., Shah, P. S., ... & Canadian Neonatal Network. (2020). Neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia: observations in a large Canadian

population and determinants of death and/or brain injury. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 13(4), 449-458.

213. Yablon, O. S., & Bondarenko, T. V. (2022). Gender and age related adverse effects of child's hypoxic-ischemic encephalopathy. *Modern Pediatrics. Ukraine*, (1 (121)), 5-10.

214. Yan, E. S., Chock, V. Y., Bonifacio, S. L., Dahlen, A., Guimaraes, C. V., Altit, G., ... & Van Meurs, K. (2022). Association between multi-organ dysfunction and adverse outcome in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Journal of Perinatology*, 1-7.

215. Yasova Barbeau, D., Krueger, C., Huene, M., Copenhaver, N., Bennett, J., Weaver, M., & Weiss, M. D. (2019). Heart rate variability and inflammatory markers in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Physiological Reports*, 7(15), e14110.

216. YE, F., LIN, H., LIU, F., CHEN, J., WANG, K., & ZHANG, Q. (2020). Neurobehavioral assessment tools in hypoxic-ischemic encephalopathy: a review. *Chinese Journal of Perinatal Medicine*, 684-689.

217. Yıldız, E. P., Ekici, B., & Tatlı, B. (2017). Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert review of neurotherapeutics*, 17(5), 449-459.

218. Yinwen, W. A. N. G., Zheng, W. A. N. G., Guoqiang, C. H. E. N. G., Laishuan, W. A. N. G., Wenhao, Z. H. O. U., & Chongfan, Z. H. A. N. G. (2022). Neurodevelopmental outcome in mild neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Chinese Journal of Evidence-Based Pediatrics*, 17(2), 90.

219. Yozawitz, E., Stacey, A., & Pressler, R. M. (2017). Pharmacotherapy for seizures in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatric Drugs*, 19(6), 553-567.

220. Zhang, M., Cheng, Y., Zhai, Y., Cui, Y., Zhang, W., Sun, H., ... & Sun, H. (2022). Attenuated succinate accumulation relieves neuronal injury induced by hypoxia in neonatal mice. *Cell death discovery*, 8(1), 1-13.

221. Zhao, M., Zhu, P., Fujino, M., Zhuang, J., Guo, H., Sheikh, I., ... & Li, X. K. (2016). Oxidative stress in hypoxic-ischemic encephalopathy: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *International journal of molecular sciences*, *17*(12), 2078.

222. Zhu, Y., Yun, Y., Jin, M., Li, G., Li, H., Miao, P., ... & Sun, B. (2020). Identification of novel biomarkers for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy using iTRAQ. *Italian Journal of Pediatrics*, *46*(1), 1-9.

ДОДАТОК А
КАРТА СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ДІТЬМИ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ
ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ В
НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ТА У ВІЦІ ДО 6 РОКІВ

ВИПISKA З ІСТОРІЇ ХВОРОБИ №

Новонародженого _____ Стать ж/ч Дата нар. _____

Адреса _____

Поступлення в АІТН _____ вік _____ перевід у ВН /ВПН _____

Відомості про батьків:

	вік	здоровя	Фах, проф..	Шкіл звички	Проф.. шкідл
Мати					
батько					

шлюб зареєстровано /ні

відомості про вагітність: № _____ гестація _____ термін взяття на облік _____

гестоз ½ пол., ПН вагітних.загроза переривання _____ т. ВУгіпоксія _____ ФПН _____

лікування так/ні амб /стац

кровотеча, пре еклампсія. Еклампсія. Інфекція : хрон. Лікув.

Гостра _____ лікув.

УЗД _____

ТОРСН обстеж. _____

Попер. Ваг. : м\а _____ викидень _____ ЗВ _____ недон _____ N _____

Пологи № _____ терм _____ передлеж. Гол/сідн/ножне/ асинкл вст./випадання пупов., нога, рука. Відходження вод _____ безводний пром. Води чисті/брудні/ смердючі.

Мимовільні, швидкі, стрімкі, >24 год. Слабкість 1 п., 2 п. Відшарування плац., мед стим., мед.сон. родопідсилення, бинт Вербова, вакуум, щипці

полосні/вихідні, пос. По Цов»янову. Кесарський розтин план/ург.

Стан плаценти.

Стан при народженні: м.т. _____ д.т. _____ ОГол _____ Огр _____ гр _____ ()РН

Асфіксія ш. Апгар 1 - _____ 5- _____ ---

Ш Довнеса _____

Реанімація: тривалість _____ 1-санатція катетр/груша/інкубація/ такт стим.

2. ШВЛ: мішок/маска / інкубація/ СРАР _____ тривалість _____

3. – НМС тривалість _____

4. медикаменти (в/м, в/пуп, Е\Т) адреналін _____ , налоксон, сода, дофамін (ККБ, віт.С, рібоксін, Са глюк _____ дексаметазон

Рання адаптація : холодовий стрес _____ , СДР _____ ст., порушення гемо дин.

неврологія _____ апное _____ гіпербілір _____

Інші _____

Нв ер к.п. Нт л е ю п с лф м згор

Респіраторна _____ терапія _____ :

початок _____ метод _____ параметри _____

Інфуз. Терапія: адкв/неадкв, початок _____ вен.доступ

V _____ пр/набр _____

Вв, вм _____ антигіпокс. _____ пр/судомні _____

гемост _____ гормони _____ дофамін _____ ін. _____

А\Б в/м в/в

Знеболення : так/ ні _____ преп.крові _____

Годування: так/ні зонд, соска, груди

Транспортування: (неон ат бригада, санав. , лікарні)вік _____ попередні

конс так/ні

Підготовка

Особливості

Відстань: місто, <100 км, > 100 км _____

ВАІТН: стан (агонуючий, д.важкий, важкий, сер. Ст.) за рахунок _____

Атопічний дерматит				
Ацетонемічний сдм				
Інше				
Протягом 2 -3 року життя				
Анемія				
рахіт				
ГРВІ				
Г. бронхіт				
пневмонія				
Атопічний дерматит				
Ацетонемічний сдм				
Інше				
Протягом 4-6 року життя				
Анемія				
рахіт				
ГРВІ				
Г. бронхіт				
пневмонія				
Атопічний дерматит				
Ацетонемічний сдм				
Інше				

ДОДАТОК Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Yablon, O.S., **Bondarenko, T.V.** (2022). Gender and age related adverse effects of child's hypoxic-ischemic encephalopathy. *Modern Pediatrics. Ukraine*, 1(121), P. 5-10. (*Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus*).
2. Яблонь, О.С., **Бондаренко, Т.В.** (2019). Прозапальні цитокіни (ІЛ-6, ФНП-А) як прогностичний чинник важкості ураження мозку у доношених новонароджених. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, Т.IX, № 2 (32), С.16-21. (*Фахове видання України*).
3. Яблонь, О.С., **Бондаренко, Т.В.** (2015). Віддалені наслідки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, Т.5, № 3 (17), С. 50-55. (*Фахове видання України*).
4. Яблонь, О.С., **Бондаренко, Т.В.**, Саврун, Т.І., Биковська, О.А., Моравська, О.А., Гомон, Р.О., Дзема, І.О., Сергета, Д.П., Назарчук, Н.М. (2018). Досвід роботи центру катамнестичного спостереження у Вінницькій області віку. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, Т. IV, № 4(22), С. 17 – 22. (*Фахове видання України*).

Список наукових праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Яблонь, О.С., **Бондаренко, Т.В.**, Назарчук, Н.М., Тищенко, В.О. (2021). Педіатричні проблеми дітей дошкільного віку, які перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію в неонатальному періоді. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. Том 14, №1. С.131-132. (*Фахове видання України*). (Тези).

6. **Бондаренко, Т.В.** (2021) Менеджмент інвалідів з народження у переддошкільному віці. Матеріали XVIII наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021» (15-17 квітня 2021) Вінниця. 2021. с. 512. **(Тези).**

7. Яблонь, О.С., **Бондаренко, Т.В.** (2022). Прогноз соматичного та психо-неврологічного розвитку дітей, що перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію в ранньому неонатальному періоді. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції «MODERN RESEARCH IN WORLD SCIENCE» м. Львів. 2022. с.136-146. **(Тези).**

8. Яблонь, О.С., Назарчук, Н.М., **Бондаренко, Т.В.**, Саврун, Т.І., Психомоторний розвиток дітей дошкільного віку: огляд сучасних методик. V подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково- практична конференція з міжнародною участю «Головні акценти сьогодення в невідкладній допомозі, інтенсивній терапії та анестезіології» (08-09 жовтня 2021) Вінниця. 2021. **(Усна доповідь).**

9. **Бондаренко, Т.В.** Науково-практична конференція «Клінічні випадки в неонатології –мультидисциплінарний підхід» (24 травня 2019 р. Київ), **(Усна доповідь).**

10. **Бондаренко, Т.В.** Міжнародна науково-практична конференція «Сучасна патоморфологічна діагностика в клінічній практиці лікаря» (10-11 квітня 2019 р., Вінниця) **(Усна доповідь).**

11. **Бондаренко, Т.В.** Науково-практична конференція з міжнародною участю «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина:перспективи розвитку та іноваційні технології медичної допомоги новонародженим» (10-11 вересня 2015 р., Чернівці) **(Усна доповідь).**

12. **Бондаренко, Т.В.** Науково-практична конференція «Іноваційні технології медичної допомоги новонародженим» (21-22 травня 2015 р., Київ) **(Усна доповідь)**

ДОДАТОК В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Директор КНП

2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Прозапальні цитокіни (ІЛ-6, ФНП-α) як прогностичний чинник важкості ураження мозку у доношених новонароджених
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України», кафедра педіатрії №1, м. Вінниця, вул. Пирогова 56, 21018, Україна.
3. **Розроблювач:** Бондаренко Тетяна Вікторівна
4. **Джерело інформації:** стаття
5. Яблонь О.С., Бондаренко Т.В. Прозапальні цитокіни (ІЛ-6, ФНП-А) як прогностичний чинник важкості ураження мозку у доношених новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.-Т.IX, №2(32), 2019, с.16-21.
6. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Відділення патології новонароджених
7. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в діагностичній роботі відділення патології новонароджених
8. **Строк впровадження:** 2020-2021 роки.
9. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у діагностичній та лікувальній роботі відділення патології новонароджених дозволяє покращити діагностику гіпоксично-ішемічної енцефалопатії та прогнозувати її наслідки щодо формування інвалідизуючої патології.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення патології
новонароджених

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КП «Луцький клінічний пологовий
будинок» _____ С. Сябрук

» _____ 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Прозапальні цитокіни (ІЛ-6, ФНП-а) як прогностичний чинник важкості ураження мозку у доношених новонароджених
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України», кафедра педіатрії №1, м. Вінниця, вул. Пирогова 56, 21018, Україна.
3. **Розроблювач:** Бондаренко Тетяна Вікторівна
4. **Джерело інформації:** стаття
5. Яблонь О.С., Бондаренко Т.В. Прозапальні цитокіни (ІЛ-6, ФНП-А) як прогностичний чинник важкості ураження мозку у доношених новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.-Т.IX, №2(32), 2019, с.16-21.
6. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Відділення патології новонароджених
7. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в діагностичній роботі відділення патології новонароджених
8. **Строк впровадження:** 2020-2021 роки.
9. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у діагностичній та лікувальній роботі відділення патології новонароджених дозволяє покращити діагностику гіпоксично-ішемічної енцефалопатії та прогнозувати її наслідки щодо формування інвалідизуючої патології.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка відділення постінтенсивного
виходжування для новонароджених



_____ Н.Мозолук



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КП «Волинське обласне територіальне
медичне об'єднання захисту материнства і
дитинства» І.Горавська

«____» _____ 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Прозапальні цитокіни (ІЛ-6, ФНП-а) як прогностичний чинник важкості ураження мозку у доношених новонароджених
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України», кафедра педіатрії №1, м. Вінниця, вул. Пирогова 56, 21018, Україна.
3. **Розроблювач:** Бондаренко Тетяна Вікторівна
4. **Джерело інформації:** стаття
5. Яблонь О.С., Бондаренко Т.В. Прозапальні цитокіни (ІЛ-6, ФНП-А) як прогностичний чинник важкості ураження мозку у доношених новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.-Т.IX, №2(32), 2019, с.16-21.
6. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Відділення постінтенсивної терапії та ранньої реабілітації новонароджених
7. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в діагностичній роботі відділення патології новонароджених
8. **Строк впровадження:** 2020-2021 роки.
9. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у діагностичній та лікувальній роботі відділення патології новонароджених дозволяє покращити діагностику гіпоксично-ішемічної енцефалопатії та прогнозувати її наслідки щодо формування інвалідизуючої патології.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення постінтенсивної терапії та ранньої реабілітації новонароджених
Кошій Т.Д.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Директор КНП «Вінницька міська клінічна
лікарня «Центр матері та дитини»

Присяжнюк В.П.

2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Досвід роботи центру катamnестичного спостереження КНП ВОДКЛ ВОР».
2. **Установа-розробник:** «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1, Хмельницьке шосе, 108, Вінниця, Вінницька область, 21000, Україна
Розроблювач: Бондаренко Тетяна Вікторівна
3. **Джерело інформації:** стаття
Яблонь О.С., Бондаренко Т.В., Саврун Т.І., Биковська О.А., Моравська О.А., Гомон Р.О., Дзема І.М., Назарчук Н.М. Досвід роботи центру катamnестичного спостереження у Вінницькій області Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2018. – Т. VIII, №4 (30). – С. 5-9.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** центр катamnестичного спостереження КНП ВМКЛ ЦМД
5. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в діагностичній та лікувальній роботі центру катamnестичного спостереження КНП ВМКЛ ЦМД
6. **Строк впровадження:** 2019-2020 роки.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у діагностичній та лікувальній роботі центру катamnестичного спостереження КНП ВМКЛ ЦМД дозволяє покращити діагностику та реабілітацію дітей, що перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію
8. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в діагностичну та лікувальну роботу центру катamnестичного спостереження КНП ВМКЛ ЦМД

Відповідальний за впровадження:
Завідувач амбулаторно-діагностичного
відділення КНП ВМКЛ ЦМД

І. І. Старинець

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор



науково-педагогічної (навчальної) роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова

проф. Ю.Й. Гумінський

_____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Прозапальні цитокіни (ІЛ-6, ФНП-А) як прогностичний чинник важкості ураження мозку у доношених новонароджених.
1. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України», кафедра педіатрії №1, м. Вінниця, вул. Пирогова 56, 21018, Україна.
2. **Розроблювач:** БондаренкоТетяна Вікторівна
3. **Джерело інформації:** стаття
4. Яблонь О.С., Бондаренко Т.В. Прозапальні цитокіни (ІЛ-6, ФНП-А) як прогностичний чинник важкості ураження мозку у доношених новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.-Т.IX, №2(32), 2019, с.16-21.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1
6. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри педіатрії №1.
7. **Строк впровадження:** 2020-2021 навчальні роки.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо ролі системного запалення в ураженні центральної нервової системи новонароджених з енцефалопатією.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботи кафедри педіатрії №1.
10. Затверджено на засіданні кафедри від 20 грудня 2021(протокол № 6)

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка кафедри педіатрії № 1
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова,
доктор медичних наук, професор

Ольга Яблонь