

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 «Медицина»

спеціалізація 228 «Педіатрія»

на тему:

**«Маркери прогнозування перебігу гіпоксично-ішемічної
енцефалопатії за умов змін газового складу крові»**

Виконав: здобувач вищої освіти
6 курс, групи 12 медичний факультет,
222 «Медицина», магістр Павлюк В.Г.

Керівник: професор закладу вищої освіти
кафедри педіатрії та дитячих інфекційних
хвороб д.мед.н., проф. Власова О. В.

Рецензент: доцент закладу вищої освіти
кафедри педіатрії та дитячих інфекційних
к.мед.н., доцент Колюбакіна Л.В.

Рецензент: медичний директор ОКНП
ЧОДКЛ Тесліцький О.К.

Чернівці – 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
ОСНОВНА ЧАСТИНА.....	9
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	9
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ.....	21
2.1. Загальна характеристика хворих.....	21
2.2. Методи обстеження.....	23
2.3. Методи статистичного аналізу.....	24
2.4. Забезпечення вимог біоетики.....	25
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ АНАМНЕЗУ ТА КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ.....	26
3.1. Сімейний анамнез. Фактори ризику гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Стисла характеристика перинатального періоду.....	26
3.2. Клінічні прояви гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в динаміці лікування.....	28
3.3. Особливості показників газового складу крові у новонародженого в процесі динамічного спостереження та лікування.....	35
3.4. Взаємозв'язок показників газового складу крові новонароджених, хворих на ГІЕ.....	41
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	43
ВИСНОВКИ.....	55
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	56
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	57

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГІЕ - гіпоксично-ішемічна енцефалопатія

МРТ - магнітно-резонансна томографія

ЦНС - центральна нервова система

УЗД - ультразвукове дослідження

ЕЕГ - електроенцефалографія

Pt - Критерій вірогідності за Сть'юдентом

ВСТУП

Актуальність проблеми

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) є критичним станом у неонатальній медицині через її потенціал спричиняти довготерміновий неврологічний дефіцит. Це значно сприяє як захворюваності, так і смертності, особливо у немовлят. ГІЕ виникає внаслідок пошкодження мозку, спричиненого гіпоксично-ішемічною подією під час пренатального, або інтранатального періоду, що призводить до обмеження кровотоку в мозку немовляти. Діагностика ступеня ураження у новонароджених, які перенесли асфіксію при народженні, є складною, внаслідок невизначеності важкості стану дитини [1]. Згідно літературних даних, у розвинених країнах, частота ГІЕ коливається від одного до восьми випадків на 1000 живонароджених. Водночас в країнах, що розвиваються, захворюваність може сягати від 26 на 1000 живонароджених. Залежно від тяжкості перебігу ГІЕ приблизно у 20% - 30% уражених немовлят спостерігається несприятливий перебіг захворювання з летальним наслідком впродовж неонатального періоду. В процесі катамнестичного спостереження у 33% -50% випадків спостерігаються стійкі порушення з боку нервової системи, такі як дитячий церебральний параліч (ДЦП), знижений IQ, а також когнітивні порушення, епілепсію та інтелектуальну недостатність, до дворічного віку [2,3,4]. Перинатальна асфіксія є багатофакторним станом, який виникає внаслідок дії на плід та новонародженого несприятливих факторів. Асфіксія викликає глибокі зміни гомеостазу, що супроводжується порушенням центральної гемодинаміки, церебрального кровоплину, викликає розвиток дихальної недостатності [5]. Все це потребує надання невідкладної кваліфікованої допомоги новонародженим. В таких випадках ефективно екстренне терапевтичне втручання, яке вирішує наслідки перенесеної асфіксії. Наслідки гіпоксії

викликають ураження органів і систем, що призводить до розвитку поліорганної недостатності. Чи важче перенесена перинатальна гіпоксія, тим більш значний дисбаланс кисню. Низький рівень напруження кисню (pO_2), низький рН крові та зміни pCO_2 можуть негативно впливати на новонароджених, які знаходяться в критичному стані, викликаючи ушкодження органів і систем на різному морфологічному рівні, тому рання комплексна діагностика перинатальної гіпоксії з використанням швидких та достовірних лабораторних критеріїв так і сучасних маркерів гіпоксії є актуальним [5]. Сучасні підходи надання невідкладної допомоги новонародженим засновані на оцінці стану кислотно-лужної рівноваги та рівня газів крові. Оцінка отриманих показників може свідчити про важкість патологічного процесу та адекватності лікувальних заходів. Згідно літературних джерел, епідеміологічні дані демонструють підвищений ризик важкої неврологічної захворюваності та смертності при $pH \leq 7$ при народженні. Значення рН крові близько 7,10 може свідчити про несприятливі неврологічні наслідки, аналіз газового складу та кислотно-лужного балансу при народженні та в динаміці лікування дозволяє виявити новонароджених з ризиком розвитку перинатальної енцефалопатії, як критерій скринінгу тяжкості перебігу захворювання [5].

Таким чином з метою оцінки рівня ушкодження плода та прогностичного значення перебігу захворювання використання показників кислотно-лужного стану і газів крові немовлят свідчить про формування групи перинатального ризику щодо формування постгіпоксичних ускладнень у новонароджених та є актуальною діагностичною проблемою в неонатальній практиці [6].

Мета дослідження: прогнозування перебігу гіпоксично-ішемічна енцефалопатії новонароджених залежно від показників кислотно-лужного стану та газового складу крові.

Об’єкт дослідження: Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія новонароджених.

Предмет дослідження: клінічні та анамнестичні дані, результати лабораторного загально-клінічного дослідження, показники газового складу крові.

Методи дослідження: анамнестичні, клініко-параклінічні дані з визначенням рівнів кислотно-лужного стану та газового складу крові у немовлят з ГІЕ в процесі лікування, математичні (статистична обробка отриманих даних на персональному комп’ютері в програмі «STATISTICA® for Windows 7.0»).

Завдання: Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі завдання:

1. Проаналізувати особливості перебігу анамнестичних даних у дітей з ГІЕ.
2. Оцінити перебіг ГІЕ залежно від ступеня тяжкості в динаміці лікування.
3. Оцінити показники кислотно лужного стану та газового складу крові залежно від характеру перебігу ГІЕ в динаміці лікування.

Апробація результатів:

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю “Медична симуляція - погляд в майбутнє”, 20-21 лютого 2025р., м. Чернівці. “Симуляційні моделі для вивчення новонароджених із гіпоксично-ішемічним ураженням”. Павлюк В.Г., Власова О.В.-ст. 174-176.
2. VII Міжнародна науково-практична конференція “Scientific Research”: “Modern Challenges And Future Prospects”, 17-19.02.2025. “Роль аналізу газів крові у діагностиці гіпоксично-ішемічних уражень новонароджених”. Власова О. В., Павлюк В. Г.-ст. 52-54.

3. Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес “BIMCO-2024.”Аналіз динаміки газового складу крові пацієнтів, які хворі на неонатальний сепсис”.Павлюк В. Г., Романова С. І.-ст. 155.

4. Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес “BIMCO-2025”.”Гази крові як маркер гіпоксично-ішемічного ураження новонароджених дітей”.Павлюк В.Г.-ст.180.

5.Науково-практична конференція з міжнародною участю ”ІПП-2025”：“Інтернаціональна Платформа Інтегративної Педіатрії”.”Прогностичне значення газів крові при ГІЕ.”-ІІ місце.

Практичне значення одержаних результатів.

Для прогнозування тяжкого перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, поряд з анамнестичними та клініко-параклінічними даними необхідно контролювати показники кислотно лужного стану та газового складу крові. Дисбаланс газового складу крові та кислотно-лужного стану як при народженні так і в динаміці лікування демонструє підвищений ризик формування тяжкого перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

Наукова новизна:

1. Показано, що у новонароджених рН крові $\leq 7,1$ асоціює з розвитком тяжкого перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, що потребує тривалої дихальної та гемодинамічної підтримки.
2. Встановлено, що дисбаланс рівнів pCO_2 , лактату та рН крові на сьому добу життя, є маркером тяжкого перебігу захворювання.
3. Оцінка за шкалою Апгар при народженні не завжди відображає об'єктивність стану при народженні і тільки у поєднанні з

кислотно-лужним станом та газів крові дає можливість прогнозувати ризик тяжкого перебігу захворюваності новонародженої дитини.

Особистий внесок магістра.

1. Аналіз літератури.
2. Збір матеріалу та створення бази
2. Узагальнення результатів клініко-анамнестичних даних.
3. Зроблені висновки та практичні рекомендації.

Структура і обсяг роботи.

Магістерська робота викладена на 66 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалі та методів дослідження, результатів власного дослідження, аналізу та узагальнення дослідження висновків, практичних рекомендацій, використаних джерел 77. Робота містить 7 таблиць, 1 рисунок.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія — це стан мозкової дисфункції, який виникає внаслідок дефіциту кисню та цереброваскулярних порушень з втратою ауторегуляції мозкового кровотоку [7]. ГІЕ може виникнути до народження, під час пологів або після народження. Кількість часу, який мозок проводить без кисню або кровотоку, впливає на ступінь нейрональних втрат. Так, діти, які перенесли ГІЕ, можуть не мати довгострокових наслідків. Частка дітей може мати легкі або помірні наслідки від ГІЕ, тоді як у інших може призвести до формування інвалідності. Гіпоксія та ішемія головного мозку може спричинити затримку розвитку, когнітивні порушення, церебральний параліч (розлад, який впливає на здатність рухатися та підтримувати рівновагу та поставу) або епілепсію (тип судомного розладу). Вплив ГІЕ може стати більш помітним в наступні вікові періоди життя. Іноді проблеми не виявляються до шкільного віку [8].

Ступінь гіпоксії та толерантність нервової системи до неї у кожного новонародженого індивідуальна та тяжкість церебральних порушень різноманітна [9]. Важке і тривале порушення плацентарного кровотоку в кінцевому підсумку призведе до біохімічних порушень, що характеризується посиленням гіпоксії, гіперкарбії та розвитком ацидозу з залученням в патологічний процес не тільки центральної нервової системи (ЦНС), але й багато інших життєвоважливих органів. З цієї причини постреанімаційне лікування немовляти з гіпоксією-ішемією під час пологів також має бути зосереджено на підтримці вітальних функцій [10]. Сучасні рекомендації базуються на виявленні немовляти з ризиком розвитку ГІЕ та початку лікувальної гіпотермії у перші 6 годин життя, що запобігає ризику смерті та тяжких нейрональних порушень [11]. Підтримуюча терапія повинна включати перевірку рівня глюкози відразу

після народження та його оперативну корекцію за потреби, підтримку рівня рН крові, кисню та вуглекислого газу в межах норми, уникнення гіпертермії [12]. Проводиться контроль частоти серцевих скорочень, дихання, діурезу, ваги тіла. пульсоксиметрія. Сучасні стратегії перинатальної нейропротекції, включаючи використання оксиду азоту, мелатоніну, еритропоєтинів, нових нейропротективних молекул: факторів росту, екзогенних стовбурових клітин знаходиться на стадії клінічних випробувань [13-16].

Епідеміологія ГІЕ. У розвинених країнах перинатальна гіпоксично-ішемічна енцефалопатія реєструється від одного до восьми на 1000 живонароджених, тоді як у країнах, що розвиваються, захворюваність може досягати 26 на 1000. Залежно від тяжкості ГІЕ приблизно від 20% до 30% уражених немовлят помирають протягом неонатального періоду [1]. З тих, хто вижив, від 33% до 50% дітей формуються тяжкі нейрональні порушення [2].

Етіологія та патогенез. Будь-який стан, що призводить до зниження постачання кисню (гіпоксії) та зменшення кровопостачання мозку (ішемії), може призвести до цього стану. Існує 5 механізмів, що викликають асфіксію/гіпоксію у новонароджених [17,18]:

1. Порушення пуповинного кровообігу (патологія пуповини).
2. Порушення плацентарного газообміну (відшарування плаценти, передлежання плаценти).
3. Недостатня плацентарна перфузія з материнської сторони (материнська гіпо/гіпертензія, патологічні скорочення матки).
4. Порушення материнської оксигенації (серцево-судинні та легеневі захворювання, тяжка анемія).

Патофізіологію перинатальної гіпоксичної енцефалопатії важко вивчати у людей, тому для моделювання цього стану була розроблена модель гіпоксично-ішемічного ушкодження мозку у новонароджених щурів.

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія виникає внаслідок зниження оксигенації, що призводить до гіпоксемії, ацидозу та серцево-судинних порушень у плода. Спочатку плід здатний компенсувати гіпоксію, збільшуючи серцевий викид та кровотік до всіх органів. У міру посилення гіпоксії плід перерозподіляє кровотік до серця, мозку та надниркових залоз, збільшуючи судинний опір на периферії та зменшуючи судинний опір у серці та мозку. Гіпоксично-ішемічне пошкодження призводить до двофазної картини енцефалопатії та загибелі нейронів. Перші клітини гинуть під час або невдовзі після початкового пошкодження і ця втрата називається «первинною нейрональною смертю» (первинна енергетична недостатність). Друга форма клітинної смерті настає через 4-6 годин після початкового пошкодження і називається «вторинною» або «відтермінованою нейрональною загибеллю» (вторинна енергетична недостатність) [19,20]. У період гіпоксії-ішемії та негайної фази реперфузії ключовими шкідливими процесами є: клітинна енергетична недостатність, ексайтотоксичність, пошкодження вільними радикалами.

Первинна фаза запобігає окисному фосфорилуванню, перемикається на анаеробний метаболізм і призводить до виснаження високоенергетичних фосфатних сполук, таких як АТФ, з подальшим накопиченням лактату та зниженням внутрішньоклітинного рН. У відповідь на перехід до цього анаеробного стану гліколіз стає єдиним джерелом виробництва АТФ у мозку. Окислювальне фосфорилування виробляє 36 молекул АТФ на кожен спожиту молекулу глюкози, гліколіз генерує лише 2 молекули АТФ на кожен спожиту молекулу глюкози. Початкове зниження рівня АТФ призводить до деполяризації нейрональної мембрани та втрати мембранного іонного гомеостазу. Принаймні 50% метаболізму мозку використовується для підтримки іонних градієнтів у нейронах. Перекачування Na^+ через клітинну мембрану є найважливішим енергозатратним процесом у мозку.

Порушення роботи АТФ-залежного насосу Na^+/K^+ АТФази призводить до деполяризації клітин, що дозволяє надходження натрію (Na^+) та менший відтік калію (K^+) з пасивним надходженням хлориду (Cl^-) та води в клітину. Набряк клітин, пов'язаний з надходженням води, відомий як осмотичний (цитотоксичний) набряк, який може призвести до некротичного лізису клітин [21, 22]. При гіпоксично-ішемічному ураженні масове накопичення збуджуючих амінокислот, таких як аспартат та глутамат, відбувається двома шляхами: вивільненням глутамату в синаптичну щілину за допомогою виведення калію та порушенням енергозалежного зворотного захоплення. Збільшення позаклітинної концентрації глутамату та активація глутаматних рецепторів запускає екситотоксичний каскад. Надлишок глутамату сприяє подальшому притоку води шляхом відкриття Na^+/K^+ каналів через AMPA-рецептор, а також притоку Ca^{2+} через NMDA-рецептори. Внутрішньоклітинне накопичення кальцію відбувається через порушення під час гіпоксії енергозалежного процесу видалення кальцію за допомогою $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Збільшення внутрішньоклітинного Ca^{2+} сприяє:

- утворенню вільних радикалів,
- утворенню оксиду азоту (NO),
- пошкодженню клітинних мембран та
- активації генів, що беруть участь в апоптозі.

Якщо первинне гіпоксичне ураження достатньо сильне, може виникнути нейрональний некроз. Первинна фаза є передумовою для всіх подій. Однак багато нейронів не гинуть під час первинної фази нейрональної смерті. Натомість запускається каскад патологічних процесів, що призводить до подальшої втрати нейронів, починаючи через кілька годин і триваючи протягом кількох днів. Після реперфузії ішемізованого мозку

з успішною реанімацією настає «латентна фаза» тривалістю щонайменше 6 годин (від 6 до 72 годин), коли рівень енергії «хибно нормалізується» перед початком вторинного енергетичного збою та відстроченої нейрональної смерті. Відбувається відновлення мозкового кровотоку, доставка кисню та глюкози, нормалізація внутрішньоклітинного рН. Ця фаза відповідає терапевтичному вікну для нейропротекторних втручань для порятунку нейронів, які були пошкоджені після гострого ураження. Реперфузія необхідна для усунення шкідливих подій, що призводять до некротичної загибелі нейронів під час первинної фази пошкодження. Водночас, повного відновлення після початкового пошкодження не відбувається та одночасно викликає пошкодження з розвитком мітохондріальної дисфункції. Організм новонародженого вивільняє ендогенні запальні клітини та медіатори після початкового пошкодження, які сприяють подальшому пошкодженню мозку в другу фазу. Вторинна фаза пошкодження головного мозку виникає не у всіх немовлят з перинатальною гіпоксією та визначається, головним чином, кількома факторами, такими як тривалість та тяжкість гіпоксично-ішемічного ураження, події прекодиціонування, доступність субстрату, температура тіла та гестаційне дозрівання [22]. Для вторинної фази притаманне зниження співвідношення фосфокреатину/неорганічного фосфату, що призводить до :

- Вторинної енергетичної недостатності та цитотоксичного набряку
- Накопичення позаклітинного глутамату та ексайтотоксичності
- Збільшення цитозольного Ca^{+2} ,
- Утворення вільних радикалів та NO
- Активація фосфоліпаз,
- Активація ферментів каспаз

- Активація мікроглії

Протеолітичні ферменти, особливо каспази або цистеїнові протеази, зрештою призводять до фрагментації клітинного ядра та пошкодження мітохондрій. Сигнали, що вивільняються з пошкоджених мітохондрій, призводять до апоптозу або запрограмованої загибелі клітини, поки зберігається постачання енергії. Поєднані ефекти енергетичної недостатності клітин, ацидозу, вивільнення глутамату, внутрішньоклітинного накопичення Ca^{+2} , перекисного окислення ліпідів та нейротоксичності оксиду азоту призводять до порушення роботи важливих компонентів клітини, що супроводжується її остаточною загибелю. Механізми пошкодження у фетальній/неонатальній моделі гіпоксії-ішемії: Первинна енергетична недостатність [23,24]:

- зниження мозкового кровотоку, субстратів O_2 , високоенергетичних фосфатних сполук
- екситотоксично-окислювальний каскад
- втрата іонного гомеостазу через мембрани, проникнення внутрішньоклітинного кальцію, порушення мітохондрій, ацидоз мозку, некроз.

Вторинна енергетична недостатність:

- Продовження екситотоксично-окислювального каскаду
- Активація запальної реакції мікроглії.

Клінічна картина. Клінічна симптоматика гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених може відрізнятися залежно від тяжкості захворювання. Загальні симптоми включають змінений м'язовий тонус, погане харчування, судоми, утруднене дихання та зниження реакції на подразники. Немовлята з ГІЕ можуть також демонструвати зміну свідомості, наприклад пригнічення або дратівливості. Довгострокові симптоми гіпоксично-ішемічної

енцефалопатії можуть включати затримку розвитку, рухові порушення, когнітивний дефіцит і поведінкові проблеми. Раннє розпізнавання цих симптомів має вирішальне значення для швидкого медичного втручання та покращення результатів. Симптоми гіпоксично-ішемічної енцефалопатії залежать від тяжкості, обсягу та локалізації ураження головного мозку. Немовлята, народжені з ГІЕ, можуть демонструвати варіабельну клінічну симптоматику[28, 32]:

- Бути млявими та пригніченими.
- Бути дуже напруженими та реагувати сильніше на стимуляцію, ніж здорова новонароджена дитина.
- Мати аномальні (нетипові) рухи або судоми.
- Мати проблеми з годуванням.
- Мати слабкий або «мозковий» крик.
- Проблеми з серцем, легеньми, нирками та печінкою.
- Мати низький або високий м'язовий тонус.
- Мати проблеми з диханням.

Діагностика. Для діагностики ГІЕ Американський коледж акушерів і гінекологів (ACOG) рекомендує пройти швидку комплексну оцінку стану дитини під час або незабаром після народження [6, 33]. Крім того, рекомендовано також оцінити анамнез матері, вагітність, період пологів і плаценту (патологія плаценти). Медичний персонал може проводити кілька різних тестів і досліджень, якщо вони підозрюють, що дитина має ГІЕ, включаючи: магнітно-резонансну томографію (МРТ). Це дослідження проводиться з використанням магнітної хвилі для створення зображень структур усередині мозку дитини. Повторні візуалізаційні дослідження можуть показати прогресування ушкодження головного мозку. Динаміка ураження головного мозку може змінюватися протягом днів і навіть тижнів. Використання МРТ для діагностики ГІЕ у дитини вважається стандартом лікування [29-31].

Оцінка за шкалою Апгар: ця оцінка оцінює м'язовий тонус, частоту серцевих скорочень, рефлекторну збудливість, забарвлення шкірних покривів і дихання новонародженого при народженні. Новонароджені з ГІЕ зазвичай мають низькі бали за шкалою Апгар [33].

Оцінка за шкалою Sarnat: ця оцінка використовується для класифікації тяжкості гіпоксично-ішемічного ушкодження центральної нервової системи, наприклад ГІЕ (легка, середньої тяжкості або важка) [34].

Результати пуповинної крові: визначення рН та газового складу пуповинної крові є визначальними щодо діагностики гіпоксичної ішемічної енцефалопатії [36]. Лабораторна оцінка газового складу крові. рН крові артерії пуповини та надлишок основи дають важливі підказки щодо перфузії плода. Плацента забезпечує адекватну реалізацію взаємовідносин між матір'ю та плодом[36]. Роль її надзвичайно велика як при фізіологічному перебігу вагітності, так і при несприятливих умовах внутрішньоутробного розвитку плода, що пов'язані з ускладненнями вагітності та пологів. Функції плаценти різноманітні. Через неї відбувається живлення та газообмін плода, видалення продуктів метаболізму. Формування гормонального та імунного статусу плода, замінює функції гематоенцефалічного бар'єру. Плацента - це судинна зона, де здійснюється обмін газів/поживних речовин між материнським і плодовим кровообігом. Є одна велика пупкова вена, яка несе збагачену киснем кров і поживні речовини до плоду. Після обміну газів і поживних речовин тканинам плода, кров повертається до плаценти по двох малих пупкових артеріях. Отже, кров артерії пуповини, в першу чергу, відображає метаболізм плода, при цьому пупкова венозна кров представляє функції плаценти. Прогнозувати тяжкість ураження головного мозку, у новонароджених є складним завданням. Гази пуповинної крові можуть бути корисними показниками щодо оцінки впливу перинатальних факторів ризику

перебігу вагітності та пологів. Визначення параметрів газового складу пуповинної крові є особливо важливими, оскільки, незважаючи на весь прогрес моніторингу за станом плода, часовий проміжок між початком порушень серцевого ритму плода та гіпоксією ЦНС, пов'язаною з асфіксією при народженні, важко передбачити. Ці дані можуть допомогти визначити час дії та тривалість пошкоджуючого фактору на плід [24, 37]. При поєднанні з деякими несприятливими клінічними маркерами точність низького рН пуповинної крові у прогнозуванні неонатальної смертності та захворюваності може бути ще вищою. Низький рівень рН у сироватці крові може допомогти в нагляді за немовлятами групи ризику та в своєчасному призначенні нейропротекторної терапії. Гази пуповинної крові забезпечують найбільш точні та об'єктивні докази гіпоксії під час народження. Рівень газів крові доповнює звичайну оцінку стану новонародженого при народженні за бальною системою APGAR. Показник газів пуповинної крові є індикатором оксигенації плода – показником благополуччя та можливо, показником якості надання неонатальної допомоги та догляду. Порушення рівня газів крові свідчить про можливу асфіксію при народженні, термін що підсумовує відсутність пульсу, постачання кисню та вуглекислого газу [38,39]. Можна поставити питання про механізми, за допомогою яких плід може функціонувати у стані відносної гіпоксії внутрішньоутробно, але переважання фетального гемоглобіну, ефект Бора та ще стан плода є ймовірними захисними факторами. Низька рН в пуповинній артерії є встановленим маркером гіпоксії та може допомогти в ранньому виявленні асфіксії. Метаболічний ацидоз пуповинної крові відрізняється від пуповинної респіраторний ацидоз крові, який призводить лише до мінімального зниження рН без дефіциту основ. Ізольований респіраторний ацидоз при народженні свідчить про короткочасне порушення газообміну при мінімальній гіпоксії та помірній гіперкапнії. Це відносно тимчасовий стан, який зникає

незабаром після початку дихання. При тривалій гіпоксії настає анаеробний метаболізм, що супроводжується розвитком лактатацидозу, який нейтралізується буферними основами, що призводить до метаболічного ацидозу та дефіциту основ. рН пуповинної крові $<7,0$ і дефіцит основ >12 мМ/л розглядається як значна неонатальна метаболічна ацидемія і спостерігається приблизно в 1% всіх пологів. Це ступінь порушень кислотно-основного стану плода, дисбаланс, пов'язаний з ризиком гіпоксичного ураження клітин мозку з розвитком гіпоксично-ішемічної енцефалопатії з формуванням віддалених ускладнень, такі як дитячий церебральний параліч, порушення розвитку нервової системи [24].

Загальний аналіз крові може допомогти верифікувати діагноз щодо асфіксії, крововтрати, поліцитимії або інфекції. При підозрі на інфекційно-запальний процес проводиться бактеріологічне дослідження доступних біосередовищ. Люмбальна пункція: якщо є підозра на інфекцію. Електроенцефалограма (ЕЕГ): цей тест реєструє активність мозку дитини шляхом вимірювання електричних струмів через мозок. ЕЕГ допоможе розпізнати напади і визначити їх причину. ГІЕ є однією з найпоширеніших причин неонатальних судом. На жаль, судоми можуть погіршити наявне ураження головного мозку. Ультразвукове дослідження ЦНС: це візуалізаційне дослідження є неінвазивним. Хоча УЗД може надати корисну інформацію для діагностики головного мозку, МРТ надає більш детальну та точну інформацію [40-43].

Комплексне лабораторне обстеження також включає рівні газів крові та лактату у новонароджених; С-реактивний білок, кальцитонін; рівень глюкози; панель електролітів; тести на печінкові ферменти; креатинін і азот сечовини крові; рівень білірубіну; і профіль коагуляції. У регіонах, де немає комплексного скринінгу новонароджених для тестування на вроджені порушення метаболізму, або у випадках, коли є підозра на вроджені помилки метаболізму, може бути виправданим

додаткове обстеження, включаючи розширений неонатальний скринінг[44].

Нейрофізіологічний моніторинг. За даними Американського товариства клінічної нейрофізіології, нейрофізіологічний моніторинг мозку з використанням безперервної відео-ЕЕГ або, якщо безперервна ЕЕГ недоступна, адаптованого монтажу та тренду, наприклад амплітудно-інтегрованої ЕЕГ, важливий для оцінки ступеня енцефалопатії та перебігу захворювання, а також наявності судом. Лише клінічна оцінка без нейромоніторингу може як переоцінити, так і недооцінити клінічну ситуацію [45-47].

Лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Лікувальна гіпотермія. Терапевтична гіпотермія, також відома як терапія охолодженням, передбачає зниження температури тіла немовляти для зменшення ризику смерті та інвалідизації дітей з ГІЕ. Це сучасний стандарт допомоги новонародженим з терміном гестації більше 36 тижнів, які мають прояви гіпоксично-ішемічної енцефалопатії [48-51].

Протисудомні препарати. Протисудомні препарати використовуються для контролю судом у немовлят з ГІЕ. Ці ліки допомагають стабілізувати електричну активність у мозку, зменшуючи ризик подальшого пошкодження, спричиненого повторними нападами.

Підтримуючий догляд. Підтримуюча терапія включає такі заходи, як забезпечення адекватної оксигенації, підтримання стабільної гемодинаміки, забезпечення адекватного харчування. Цей догляд спрямований на підтримку загального здоров'я немовляти та мінімізацію ускладнень [49, 52, 56].

Реабілітація. Реабілітаційна терапія відіграє вирішальну роль у тривалому лікуванні гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених. Ці заходи допомагають покращити рухові навички, покращити когнітивний розвиток і підтримати загальне фізичне та психічне благополуччя.

Терапія стовбуровими клітинами. Нові методи лікування, такі як терапія стовбуровими клітинами, досліджуються на предмет їх потенціалу для відновлення пошкоджень мозку та покращення неврологічних результатів у немовлят із ГІЕ. Ці методи лікування все ще знаходяться на стадії експерименту, але демонструють багатообіцяючий потенціал для майбутніх варіантів лікування.

Гіпербарична киснева терапія. Включає вдихання чистого кисню в камері під тиском, що може покращити доставку кисню до пошкодженої тканини мозку. Ця терапія вивчається на предмет потенційних переваг у покращенні результатів для немовлят із ГІЕ [53-56].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих

Для досягнення поставленої мети проведено комплексне обстеження 54 новонароджених дітей, які у 2023-2024 роках перенесли ГІЕ. Обстеження хворих проводилось у неонатальних відділеннях КНП Перинатального центру м. Чернівці та ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці.

Сформовано дві клінічні групи: основна (І) і порівняння (ІІ). До І клінічної групи увійшли 13 новонароджених з помірним ступенем важкості ГІЕ та оцінкою за шкалою Sarnat І ступеня. ІІ групу сформували 41 новонароджений з важким перебігом захворювання та оцінкою за шкалою Sarnat ІІ-ІІІ ступеня.

Критеріями входження були:

- наявність у дитини діагностичних критеріїв ГІЕ;
- неонатальний період життя;
- термін гестації ≥ 36 тижнів ;

Критеріями невходження виступали:

- наявність у новонароджених уроджених вад розвитку;
- термін гестації < 36 тижнів;

Діагностичні критерії ГІЕ [10] базувалися на основі наказу МОЗ України №536 від 26 березня 2025 року « » та Національного керівництва з неонатології за редакцією Т.К. Знаменської [6] з урахуванням міжнародних рекомендацій [57].

Загальна характеристика груп порівняння наведена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Загальна характеристика дітей обстежених груп

Клінічні Групи	Кількість Хворих	Частота випадків (%) Місце проживання батьків	
		Місто	Село
I	13	53,8	46,5
II	41	19,5	80,5
P		< 0,05	<0,05

Таблиця 2.2

Клінічна характеристика дітей обстежених груп

Клінічні Групи	К-сть Хвори х	Частота випадків (%)			
		Стать		Соціальний статус	
		Хлопчики	Дівчатка	Задовільн ий	ВПО
I	13	53,8	46,1	69,2	7,6
II	41	58,5	41,4	75,8	7,3
P		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Таким чином, згідно наведених даних за основними клінічними характеристиками групи порівняння були зпівставимі. Водночас, слід відмітити, що більша частка обстежених новонароджених проживала у сільській місцевості.

2.2. Методи обстеження

Дослідження проводилося ретроспективно в паралельних групах з використанням простої випадкової вибірки. Дизайн обстеження передбачав виявлення клінічних, лабораторних особливостей у дітей, хворих на ГІЕ. Комплексне клініко-лабораторне обстеження хворих на ГІЕ здійснювалося у 1-й день захворювання, а також на 3-й і 7-й день лікування. Вивчалися анамнестичні, клініко-параклінічні дані в динаміці лікування з визначенням загального аналізу крові, біохімічних показників за стандартними методами дослідження. Визначення кислотно-лужного стану і газів крові проводилось на аналізаторі “Easy Blood Gas” фірми «Techno Medica Corporation», (США).

Аналіз показників кисневого статусу венозної крові включав наступні дослідження: pH , pO_2 , pCO_2 , HCO_3 (концентрація бікарбонату капілярної крові), BEb_3 (надлишок/дефіцит основ), $Vecf_3$ (стандартний надлишок/дефіцит основ), SBC (стандартний бікарбонат), $\%SO_2$ (величина насичення киснем (при нормальному P_{50}) гемоглобіну крові), O_2st (вміст кисню в крові), $AdDO_2$ (альвеолярно-капілярний кисневий градієнт), RI (респіраторний коефіцієнт). Розрахунки проводились в автоматичному режимі аналізатором.

1. pH — актуальна (справжня) реакція розчину. pH артеріальної крові становить 7,35-7,45 (у середньому 7,4), венозної - 7,32-7,42 (у середньому 7,37).

2. pCO_2 , — парціальний тиск вуглекислого газу над рідиною.

У разі нормального вмісту pCO_2 , в артеріальній крові pCO_2 , дорівнює 40 мм рт. ст., у венозній — 45 мм рт. ст.

3. HCO_3 — актуальний гідрокарбонат, тобто справжній вміст HCO_3 - у плазмі крові в даного хворого в даній ситуації. Норма — 19-25 ммоль/л.

4. SBC — концентрація гідрокарбонату в плазмі крові за стандартних умов ($p\text{CO}_2$, - 40 мм рт. ст., SaO_2 , - 100 %, температура -37 °C). Норма — 24 ммоль/л (від 22 до 27 ммоль/л).

6. BE — показник надлишку чи дефіциту буферних основ крові порівняно з нормальними для даного хворого. BE відповідає кількості основ чи кислот, необхідних для корекції рН до 7,4 у 1 л досліджуваного розчину. У нормі BE коливається від -2,3 до +2,3 ммоль/л. Від'ємні величини свідчать про дефіцит основ або надлишок кислот, додатні - про надлишок основ або дефіцит кислот. Найінформативнішими з наведених показників є рН, PCO_2 , і BE. Зазвичай їх оцінювання достатньо як для визначення спрямованості змін кислотно-основного стану, так і для визначення об'єму коригувальних розчинів.

У кожному конкретному випадку за лабораторними даними встановлювали варіант первинного порушення кислотно-основного стану (метаболічний, респіраторний, змішаний) і ступінь компенсації порушень (компенсовані чи декомпенсовані порушення).

2.3. Методи статистичного аналізу

Отримані результати дослідження аналізували за допомогою комп'ютерного пакету «Statistica 6» Stat Soft і Excell XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Вірність нульової гіпотези визначали з урахуванням рівня значущості «Р» (за Ст'юдентом), «Рф» (метод кутового перетворення Фішера). Для окремо взятого впливу основних факторів на розвиток ГІЕ новонароджених використовували багатофакторний кореляційний аналіз [74-75]. При оцінці відмінностей між показниками I і II групи використовували позначення «Р I:II», а при відмінностях у показниках у 1-й, 3-й і 7-й дні обстеження – «Р 1:3:7» [74-76].

2.4. Забезпечення вимог біоетики

Дослідження проведене з дотриманням положень ICP GCP (1996 р.) і Гельсінської декларації щодо біомедичних досліджень, в яких людина виступає об'єктом [77] та наступних переглядів Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 4 квітня 1997 року) і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України (2002 рік), а також Наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Робота виконана на кафедрі педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (зав.–проф. О.К. Колоскова), Буковинський державний медичний університет (ректор – проф. І.В. Геруш).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ АНАМНЕЗУ ТА КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

3.1. Сімейний анамнез. Фактори ризику гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Стисла характеристика перинатального періоду

Середній вік батьків обстежених дітей груп порівняння суттєво не відрізнявся. Так, у першій клінічній групі середній вік матерів становив 31,5 років, а батька – 35,0 років. У другій групі порівняння середній вік батьків відповідно становив 30,8 та 34,6 років ($P>0,05$). В першій групі у 84,6% діти народилися у зареєстрованому шлюбі, а у групі порівняння таких новонароджених було 78,0% ($P>0,05$). Батьки новонароджених першої групи у 69,2% випадків оцінювали матеріально-побутове становище родини як задовільне. Водночас у другій групі порівняння таких родин було 75,6% ($P>0,05$). В першій групі 8,3% батьків були безробітними. У групі порівняння таких родин було 12,1% спостережень ($P>0,05$).

Стан здоров'я матерів дітей груп порівняння суттєво не відрізнявся. Так, у матерів пацієнтів першої клінічної групи анемія траплялася у 7,6%, вузлуватий зоб – у 7,6% випадків. Серед матерів новонароджених групи порівняння такі захворювання траплялися у 7,3% та 4,8% ($P>0,05$) спостережень відповідно. Рубець на матці мав місце у 15,3% матерів хворих першої групи та у 21,9% випадків ($P>0,05$) у групі порівняння. Шкідливі звички у вигляді тютюнопаління визначалися у 8,3% матерів першої клінічної групи та у 4,8% у групі порівняння ($P>0,05$).

У 38,4% випадків діти народилися від 1-ї вагітності, і від 2 -ї – 15,3%, а у другій групі відповідно 29,2% та 12,1% ($P>0,05$). У матерів групи порівняння у перебігу вагітності та пологів суттєвих відмінностей

не виявлено. Так, у першій клінічній групі багатоводдя вагітності відмічене у 7,6% випадків спостережень, а маловоддя та маткові кровотечі – не спостерігалися. У другій групі порівняння вказані особливості вагітності мали місце відповідно у 4,8%($P>0,05$), а маловоддя та маткові кровотечі виявлені у 2,4% спостережень. Випадки фето-плацентарної недостатності, виявлені у вагітних лише другої групи у 14,6% випадків спостережень ($P>0,05$). В першій групі 7,6% дітей народилися від багатоплідної вагітності. Родорозрішення матерів першої клінічної групи у 83,3% випадків відбувалося природним шляхом, та у 16,6% ($P>0,05$) спостереження – шляхом кесарського розтину. У групі порівняння наведений характер родорозрішення реєструвався у 53,6% та $41,4\pm 4,5\%$ ($P<0,05$) спостережень. У основній групі 100% дітей народилися у головному передлежанні. У групі порівняння відповідне передлежання плоду траплялося у 84,6%, в сідничному передлежанні 7,6% та у поперечному - 7,6% спостережень ($P>0,05$). Не відмічено ознак дистресу плоду у першій клінічній групі, а у другій групі спостережень – 17,0% випадків. Випадки тахікардії у плода більше 160 уд/хв. відмічені у 2,4% тільки в другій групі порівняння.

Визначення у пологах материнських факторів ризику розвитку інфекційно-запальних захворювань новонароджених наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

**Материнські фактори ризику розвитку інфекційно-запальних
захворювань новонароджених**

Клінічні групи	N	Частота випадків (%)			
		TORCH-інфекції	Бактерійурія	ПРПО, безводний проміжок >18 год.	Пієлонефрит

I	13	-	16,6	-	7,6
II	41	7,3	2,4	2,4	12,1
P			>0,05		>0,05

Примітка: ПРПО – передчасний розрив плідних оболонок.

У зв'язку з переважанням у I групі факторів ризику розвитку інфекційно-запальних захворювань 7,6% породіль отримували антибіотикотерапію.

Відсоток дітей в першій групі, які мали вагу при народженні 2000-2500 грамів склав -7,6%, а масу тіла більше 2500 грамів – 84,6% . В другій клінічній групі ці показники відповідно становили 24,3% та 73,1% ($P > 0,05$).

Оцінка адаптації новонароджених за шкалою Апгар у хворих першої групи була вищою, ніж у групі порівняння. Так, у першій клінічній групі оцінка адаптації новонароджених за шкалою Апгар у середньому на 1-й хвилині становила 7,8 бала, а на 5-й хвилині – 8,4 бала. У другій групі дана оцінка становила відповідно 6,5 бала ($P_f < 0,05$) та 7,8 бала ($P > 0,05$).

Варто також відмітити, що при народженні дітям I групи у 15,2% випадків надавалась реанімаційна допомога, у вигляді використання дотації кисню та використання пСРАР у пологовій залі, у той час, як у II групі використання пСРАР та ШВЛ маскою Амбу склало у 12,5% спостережень, ($P > 0,05$), а необхідність інтубації трахеї з переводом на ШВЛ потребувало 12,5% немовлят.

3.2. Клінічні прояви гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в динаміці лікування.

Зміни кольору шкіри, які переважно відображують загальний стан організму, в обстежених дітей у 1-й день захворювання на етапі перинатального центру наведені у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Частота випадків (у %) характеру кольору шкіри новонароджених груп порівняння у 1-й день захворювання на ГІЄ

Клінічні Групи	К-сть дітей	Частота випадків (%)			
		звичайне забарвлення	ціанотичне забарвлення	жовтяничне забарвлення	Геморагічні висипання
I	13	81,8	-	18,1	-
II	41	70,8	12,5	8,3	8,3
P		>0,05		>0,05	

Таким чином, на першу добу життя у немовлят хворих з ГІЄ характер змін кольору шкіри суттєво не відрізнявся, хоча все ж таки частіше зустрічався ціаноз та геморагічні висипання в групі з важким перебігом захворювання. В жодній клінічній групі не спостерігали набряки дистальних відділів кінцівок та всього тіла.

Беручи до уваги наявність в окремих новонароджених у 1-й день захворювання ціанозу, можна було припустити у них порушення функції зовнішнього дихання легень та/або серцево-судинної діяльності. Так, явища патологічного апное зустрічалися у 9,0% випадків першої групи проти 16,3% другої клінічної групи ($P > 0,05$). Прови дихальних розладів у вигляді напруження носу, кряхтіння, спостерігалися лише у пацієнтів другої клінічної групи в 4,1% та 8,3% відповідно проти жодного пацієнта з легким перебігом гіпоксично-ішемічного ураження. У зв'язку з тим, що в окремих новонароджених проводилась апаратна штучна вентиляція

легень. Так, ШВЛ у 1-й день лікування ГІЕ в другій групі проводилось 12,5% проти жодного пацієнта в другій клінічній групі. А проведення пСРАР потребували 7,6% першої групи проти 5% пацієнтів другої групи ($P>0,05$). На 1-й день лікування тахіпное у хворих першої групи визначалося у 18,1% випадків проти 13,0% ($P>0,05$). Ослаблене дихання визначалося у 54,5% першої групи проти 12,5% ($P<0,05$), що можливо пов'язано з тим, що більша частка пацієнтів з тяжким перебігом ГІЕ потребувала штучної вентиляції легень. Гемодинамічна підтримка із застосування інотропних препаратів потребували 7,6% пацієнтів першої групи проти 40% ($P<0,05$) пацієнтів другої клінічної групи.

На 1-й день лікування в дітей другої групи порушення ритму серця у вигляді тахікардія та брадікардії відмічалось у 20,7% випадків, проти жодного пацієнта першої клінічної групи. Тони серця в другій клінічній групі новонароджених залишалися приглушеними у 9,5% випадків, а симптом білої плями більше 3 сек. – у 12,5% пацієнтів, а схильність до гіпертензії у 9% немовлят проти жодного пацієнта першої клінічної групи. Враховані вище наведені дані свідчать про переважання в групі дітей з тяжким перебігом ГІЕ ознак порушення гемодинаміки та дихальних розладів.

Оцінка глибини порушення свідомості за неонатальною шкалою Глазго у 1-й день захворювання у хворих груп порівняння, попри її обмеженість у періоді новонародженості, дозволила виявити патологічні зміни у пацієнтів обох клінічних груп. Так, глибоке порушення свідомості спостерігалось у 33,3 % пацієнтів другої клінічної групи проти 9,0 % ($P<0,05$), у стані сопору перебували 25% та у 18,8% немовлят відповідно ($P>0,05$). Помірні порушення свідомості відзначалися майже у кожній третій дитині другої клінічної групи (36,3%), та майже у кожній четвертій (25,5%)($P>0,05$) дитини першої групи. У таблиці 3.22 наведена частота виявлених симптомів, які асоціюють з ураженням нервової системи новонароджених у 1-й день захворювання.

Таблиця 3.3

Частота симптомів пошкодження нервової системи у новонароджених груп порівняння у 1-й день лікування на ГІЕ

Клінічні групи	К-сть хворих	Частота випадків (%)			
		Судоми	Гіпорекфлексія	Збудження	Гіпотонія
I	13	-	36,4	9	45,5
II	41	12,5	66,7	4	70,8
P			<0,05	>0,05	P ϕ <0,05

Згідно наведених даних для пацієнтів другої клінічної групи відмічалася достовірно більш виразна неврологічна симптоматика. Про це непрямо підтверджують ознаки наявності болючої гримаси (4,1%) та необхідність застосування протисудомних препаратів 16,7%.

Аналізуючи нутритивний статус слід відзначити, що відсутність толерантності до їжі відмічалася лише у пацієнтів другої клінічної групи у 8,3% , а зниження толерантності у 8,3% проти 9,0 % ($P>0,05$) дітей першої клінічної групи.

В процесі динамічного лікування проведено клініко-параклінічне обстеження дітей на етапі ВІТН ЧОДКЛ.

На 1-й день лікування дітей з ГІЕ в першій групі ціаноз за центральним типом був в 5,2% випадків проти 5,2 в другій клінічній групі ($P>0,05$). В той же час реєстрація блідості та геморагічного висипу була притаманна лишень пацієнтам другої клінічної групи в 10,4% випадків. Жов'ятниця відмічалася у 25% випадків з легким перебігом ГІЕ. набряки не спостерігались в жодній клінічній групі.

Попри те, що відсутність ознак дихальних розладів у дітей груп порівняння суттєво не відрізнялися, проведення штучної вентиляції легень потребувало 28,5 % першої клінічної групи проти 76,5% ($P < 0,05$) випадків в другій клінічній групі. В той же час такі ознаки дихальних порушень як втягіння міжреберних проміжків напруження крил носу, кряхтіння, у вигляді поодиноких випадків з частотою 12,5% зустрічалися лише в першій клінічній групі. Аускультативні зміни зі сторони легень як жорстке дихання, наявність хрипів зустрічалось з частотою в першій клінічній групі в 50% випадків проти 73,6% ($P > 0,05$) випадків проти 5,2% ($P < 0,05$) відповідно.

На перший день лікування в новонароджених першої клінічної групи порушень серцевого ритму не відмічалось, а тахікардія визначалась у 5,2% випадків та брадикардія – у 10,5% спостережень лише у дітей з важким перебігом ГІЕ. Гемодинамічні порушення у вигляді симптомів плями більше 3 сек. були притаманні пацієнтам 10,5% випадків першої клінічної групи проти 29% ($P < 0,05$) дітей другої клінічної групи. У зв'язку зі зниження толерантності до харчування повне парентеральне харчування проводилося лише пацієнтам другої клінічної групи в 5,2% випадків.

На третю добу лікування дітей у ВІТН ЧОДКЛ жовтушне забарвлення відмічалось 42,8% випадків проти 16,6% другої клінічної групи ($P < 0,05$). Ознаки ціанозу та блідості спостерігались в 11% випадків в другій клінічній групі проти жодного випадку в першій групі. Схильність до гіпотермії притаманна 5,5% з пацієнтів з важким перебігом ГІЕ. Дихальна підтримка у вигляді проведення nCPAP проводилась в 57,1% першої клінічної групи проти 38,8% випадків другої клінічної групи, а проведення ШВЛ відповідно у 14,2% проти 50,5% ($P < 0,05$) випадків відповідно. Серед решти дітей оцінка за шкалою Довнеса коливалася від 2 до 3 балів в 42,7% випадків в першій клінічній групі проти 16,6% ($P < 0,05$) випадків в другій клінічній групі, що

можливо пов'язано з більшим відсотком дітей, яким проводилось ШВЛ з тяжким перебігом ГІЕ. Жорстке дихання та наявність хрипів в легенях спостерігалось майже з однаковою частотою в обох групах спостереження показники яких склали 62,5% та 50% проти 77,7% та 50% ($P>0,05$) відповідно.

Брадикардія була притаманна лише пацієнтам другої клінічної групи в 5,5%, а гемодинамічні порушення у вигляді симптому білої плями більше 3 сек. спостерігались у 25,5% першої клінічної групи та у 38,8% випадків другої клінічної групи ($P>0,05$). Підтримка гемодинаміки проводилася у 37,5% немовлят з легким перебігом проти 55,5% випадків дітей з важким перебігом ($P>0,05$). Зниження толерантності до їжі з проведенням часткового парентерального харчування, потребувало 28,5% пацієнтів першої клінічної групи проти 33,3% пацієнтів другої клінічної групи. Повне парентеральне харчування проводилося в 5,5% випадків пацієнтам другої клінічної групи. Оцінюючи неврологічний статус слід відзначити, що помірне пригнічення свідомості відмічалось в 28,5% першої групи проти 33,3% ($P>0,05$) другої групи. В той же час глибоке пригнічення свідомості відмічене відповідно в 14,2% проти 27,7% ($P>0,05$) групи порівняння.

Судомний синдром, наявність тремору були притаманні лише пацієнтам другої клінічної групи і становили 27,7% та 11,1% випадків. Ознаки гіпорексії та гіпотонії спостерігалися у 71,4 % випадків та 88,8 % майже з однаковою частотою в обох групах.

Застосування протисудомних препаратів майже в двічі більше отримали пацієнти другої клінічної групи, показник якого склав 55,5% проти 28,5% випадків ($P<0,05$) у першій клінічній групі. На третю добу життя відсутній смоктальний рефлекс відмічався в 42,8% у дітей першої клінічної групи проти 61,1% випадків дітей другої клінічної групи. Таким чином на третю добу зберігалися більш виразні ознаки тяжкості у пацієнтів другої клінічної групи.

На 7-й день лікування ГІЕ у ВІТН ЧОДКЛ в першій групі зменшилась кількість новонароджених із жовтяничним забарвленням шкіри до 7,6% випадків у першій групі проти 18,1% в другій групі ($P < 0,05$). Пероральний ціаноз спостерігався в 7,6% випадків в першій клінічній групі та 9,0% в групі порівняння.

На 7-й день лікування відмічалось втягіння грудної клітини в 7,6% випадків пацієнтів першої клінічної групи. Хрипи вислуховувалися в 7,6% пацієнтів першої клінічної групи проти 17,1% дітей другої клінічної групи. Інотропної підтримки потребували пацієнти другої клінічної групи в 36,3% випадків. Потребували часткового парентерального харчування 2,6 % першої клінічної групи проти 7,3% випадків другої клінічної групи ($P > 0,05$).

Неврологічний статус був порушений у вигляді сопору констатовано у 2,4% відсотків проти 9,7% пацієнтів другої клінічної групи. В той же час глибоке порушення свідомості майже в двічі більше відмічено у пацієнтів другої клінічної групи, показники якого склали 4,8 проти 2,4% випадків спостережень. Поодинокі випадки наявності тремору та судом, наявності болючої гримаси були притаманні лише пацієнтам другої клінічної групи у 4,8% спостережень, як несприятлива неврологічна ознака. Відсутність смоктального рефлексу на 7 день перебування у ВІТН майже в кожній п'ятій дитини (21,9%) був притаманний пацієнтам другої клінічної групи ($P < 0,05$).

Враховуючи дані динамічного клінічного спостереження слід відзначити, що пацієнтам з більш важким перебігом ГІЕ були притаманні більш виразні ознаки дихальної дисфункції, порушення гемодинаміки, більш виразних ознак збереженої неврологічної симптоматики та зниження толерантності до їжі, що свідчить про ознаки розвитку мультиорганної дисфункції.

3.3.Особливості показників газового складу крові у новонародженого в процесі динамічного спостереження та лікування.

Основні характеристики кисневого статусу сироватки крові та розраховані респіраторні індекси у новонароджених, хворих на гіпоксично -ішемічну енцефалопатію, наведені у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Показники газового статусу сироватки крові у новонароджених в перинатальному центрі та на першу добу у ВІТН ЧОДКЛ, хворих на ГІЕ.

Показники	ПЦ	ПЦ	1 доба ВІТН	1 доба ВІТН
	I група	II група	I група	II група
pH	7,35	7,13 (P<0,05)	7,41	7,37 (P>0,05)
pO ₂ (мм рт.ст)	45,47	45,15	44,86	40,18
pCO ₂ (мм рт.ст)	31,08	32,52	30,16	35,54
HCO ₃ (ммоль/л)	17,15	22,00	19,53	19,87
BE _b (ммоль/л)	-4,95	-12,0	-3,4	-0,13
Бесf	-5,7	-12,5	-3,45	-0,13

(ммоль/л)				
SBC (ммоль/л)	19,2	19,0	19,5	19,9
Показники	ПЦ	ПЦ	1 доба ВІТН	1 доба ВІТН
	I група	II група	I група	II група
%SO ₂	80,1	60,2	88,7	71,5
St O ₂ (мл/дл)	125,0	235,5	120,67	75,36
AdDO ₂ (мм рт.ст)	74	65	90	92,5
RI	1,9	-	1,3	1,7

Згідно наведених даних ацидоз при народженні, а також гіпоксемія та дефіцити основ були притаманні для новонароджених при народженні з тяжким перебігом ГІЕ. Вказані зміни можливо виникають внаслідок порушення трансплацентарного газообміну, дифузії та транспорту кисню від матері до плоду, що є ведучими основними ланками асфіксії при народженні. Виразний дефіцит основ та низький рівень HCO₃ відображає метаболічний компонент розвитку ацидозу. Формування коефіцієнту AdDO₂ (мм рт.ст) (альвеолярно-артеріальний кисневий градієнт) відбувається за рахунок різниці між парціальним напруженням кисню в альвеолах та артеріальній крові). Що відображає ступінь насичення киснем в легенях та споживання киснем тканинами. Згідно наших даних цей показник виявився менш чутливим на етапах дослідження.

На першу добу перебування в перинатальному центрі виявлені статистично значимі зміни показників газового складу крові у другій клінічній групі, що свідчить про розвиток метаболічного ацидозу, який частково компенсується респіраторним алкалозом. Так у хворих другої клінічної групи рН 7,13 при дефіциті основ $\text{BEb3}(-)12,0$, а в першій клінічній груп рН відповідно 7,35 ($P < 0,05$) та $\text{BEb3}(-)4,95$ відповідно ($P < 0,05$).

На перший день лікування у ВІТН ЧОДКЛ у новонароджених першої клінічної групи середні величини наведених вище показників кислотно-лужної рівноваги крові склали: рН $7,41 \pm 0,02$ проти 7,37 ($P > 0,05$) у пацієнтів другої клінічної групи, $\text{BEb}(-) 3,4 \pm 3,7$ ммоль/л ($P < 0,05$) та $(-)13,0$, $\text{Becf}(-)3,45 \pm 3,9$ ммоль/л та $(-)0,13$ ($P < 0,05$), $\text{SBC} 19,5 \pm 0,7$ ммоль/л та 19,9 ($P > 0,05$), $\text{HCO}_3 19,53 \pm 1,3$ ммоль/л та 19,87 ($P > 0,05$). Тенденція до зниження рН крові відмічена в другій клінічній групі. Решта показників кислотно-лужної рівноваги у крові дітей групи порівняння суттєво не відрізнялися від показників основної групи. В таблиці 3.5. наведені показники кисневого статусу сироватки крові новонароджених на третю та сьому добу у ВІТН ЧОДКЛ, хворих на ГІЕ.

Таблиця 3.5

Показники газового статусу сироватки крові у новонароджених на третю та сьому добу у ВІТН ЧОДКЛ, хворих на ГІЕ.

Показники	3 доба ВІТН	3 доба ВІТН	7 доба ВІТН	7 доба ВІТН
	I група	II група	I група	II група
рН	7,4	7,4	7,52	7,32
рО ₂	42,76	43,24	50,1	47,1

(мм рт.ст)				
pCO ₂ (мм рт.ст)	30,16	33,45	30,16	35,54
HCO ₃ (ммоль/л)	16,65	21,45	22,4	23,42
Показники	3 доба ВІТН	3 доба ВІТН	7 доба ВІТН	7 доба ВІТН
	I група	II група	I група	II група
BEb (ммоль/л)	-3,0	1,02	-0,80	3,25
Besf (ммоль/л)	-4,23	0,64	-2,20	3,90
SBC (ммоль/л)	-	22,17	-	23,46
%SO ₂	23,4	73,21	-	73,6
Ct O ₂ (мл/дл)	92,56	63,55	160,50	48,46
AdDO ₂ (мм рт.ст)	64,00	65,00	64,00	57,20
RI	1,3	4,52	-	1,27

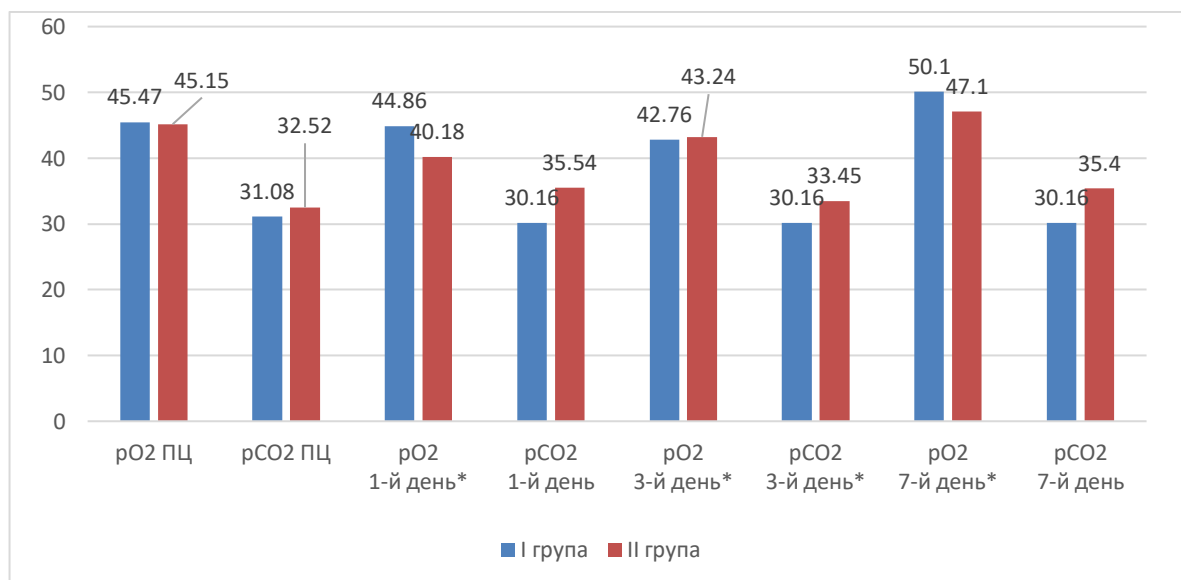
На третій день лікування в першій клінічній групі та в другій групі порівняння вказані показники становили у середньому: рН – $7,44 \pm 0,04$ та 7,4 ($P > 0,05$), BEb (-) $3,0 \pm 1,8$ ммоль/л та 1,02 ($P < 0,05$), Besf (-) $4,23 \pm 2,1$ ммоль/л та 0,64 ($P < 0,05$), SBC $11,7 \pm 1,3$ ммоль/л та 22,17 ($P > 0,05$), HCO₃ $16,65 \pm 1,6$ ммоль/л та 21,45 ($P > 0,05$). У групі порівняння наведені показники суттєво не відрізнялися. Нормалізація кисневого статусу

новонароджених можливо обумовлена корекцією параметрів ШВЛ. В той же час, зберігається явища зниження вмісту парціального кисню крові, що можливо пов'язано з порушенням як самих еритроцитах, так їх здатності поставляти кисень до тканин.

На сьому день лікування в першій клінічній групі та в другій групі порівняння вказані показники становили у середньому: рН – $7,52 \pm 0,04$ та $7,32$ ($P > 0,05$), ВЕб (-) $0,80 \pm 1,8$ ммоль/л та $3,25$ ($P < 0,05$), Весf (-) $2,20 \pm 2,1$ ммоль/л та $3,90$ ($P < 0,05$), SBC $22,4 \pm 1,3$ ммоль/л та $23,46$ ($P > 0,05$), HCO_3 $19,2 \pm 1,6$ ммоль/л та $23,42$ ($P > 0,05$). На сьому добу лікування наведені показники суттєво не відрізнялися.

Слід відзначити, що коефіцієнт ARDO_2 у дітей з важким перебігом ГІЕ на сьому добу лікування виявився зменшеним по відношенню до пацієнтів з легким перебігом ГІЕ.

На рисунку 3.1 наведені показники газового складу венозної крові в обстежених новонароджених на етапах лікування лікування ГІЕ.



Примітка: * $P < 0,05$

Рис. 3.1 Аналіз газового складу крові (мм. рт. ст.) у дітей груп порівняння у динаміці лікування ГІЕ

Наведені дані дозволяють припустити, що у хворих на ГІЕ з важким перебігом у процесі лікування відбуваються зміни зі сторони альвеолярно-артеріального градієнту, що може свідчити, для оцінки порушення оксигенації крові в легенях та утилізації його тканинами. Насичення гемоглобіну киснем у периферичній крові (%SO₂) склав на етапі перинатального центру 94% в першій клінічній групі проти 90,1% в другій клінічній групі, а у ВІТН ЧОДКЛ цей показник вирівнявся і склав в динаміці 93 та 94% та 93% в другій клінічній групі (P>0,05).

Не дивлячись на сталі показники рО₂ впродовж спостереження на етапі перинатального центру та трьох діб в стаціонарі, статистично недостовірною різниця за показником НСО₃, з однієї сторони може свідчити про великий відсоток немовлят другої клінічної групи, які потребували дихальної підтримки із застосуванням nCPAP та ШВЛ. А з другої сторони з корекцією як параметрів ШВЛ так з проведенням гемодинамічної підтримки. Зміни в показниках ВЕ збігаються з літературними даними [7] і вказують, на те, що показник ВЕ < -12 ммоль/л свідчить про погіршення стану пацієнтів та може бути діагностичним показником тяжкості перебігу захворювання.

Як відомо, вміст показника кисню в венозній крові залежить від двох складових: кількості кисню, який поступає з легень та швидкості утилізації його тканинами. Зниження даного показника на всіх етапах перебування в стаціонарі, можливо пов'язане з порушенням утилізації його тканинами, що співпадає з виявленими метаболічними порушеннями. Отримані нами результати дозволяють зробити висновок, що в той час, поки вищенаведені показники помітно не змінюються, неблагополуччя можна виявити за допомогою таких показників, як рН, ВЕб, ВЕефс, рСО₂, які відображають стан оксигенації як з порушенням вентиляційно-перфузійних співвідношень так і метаболічними процесами.

Таким чином, наведені дані кислотно-лужного стану крові дозволяють відмітити, що у хворих другої клінічної групи частіше, ніж у групі порівняння, визначалися ознаки компенсованого змішаного ацидозу та помірної дисфункції зовнішнього дихання. Отримані дані підтверджують, що визначення кислотно лужного стану та газового складу крові можуть бути використанні для оцінки кисневого забезпечення стану новонароджених та діагностики ступеня виразності гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

3.4 Взаємозв'язок показників газового складу крові новонароджених, хворих на ГІЕ.

У даному підрозділі наведений взаємозв'язок результатів газового складу крові хворих на ГІЕ.

Відмічено, що показник рН крові у перинатальному центрі після народження вірогідно корелює з pO_2 ($r=0,89$, $P<0,05$) і відмічений зворотній кореляційний зв'язок з такими показниками як рівень лактату в сироватці крові на етапі перинатального центру ($r= (-) 0,88$, $P<0,05$), та на третю добу перебування ВІТН ($r= (-) 0,88$, $P<0,05$). Рівень гідрокарбонату в сироватці крові ($r=(-)0,99$, $P<0,05$), вміст кисню ($r=(-)0,83$, $P<0,05$), необхідністю проведення ШВЛ ($r=(-)0,94$, $P<0,05$) та рівнем рН крові на сьому добу ($r=(-)0,94$, $P<0,05$) та pCO_2 ($r=(-)0,99$, $P<0,05$). Показник pO_2 сироватки крові чітко корелює з ВЕ ($r=0,58$, $P<0,05$) рН крові ($r=0,71$, $P<0,05$) у перинатальному центрі та рН крові на сьому добу у ВІТН ЧОДКЛ ($r=0,71$, $P<0,05$) і показником pO_2 сироватки крові на сьому добу у ВІТН ($r=0,73$, $P<0,05$). Водночас спостерігається зворотній кореляційний зв'язок з такими показниками: ВЕ в перинатальному центрі ($r=-0,91$, $P<0,05$), вмісту насичення киснем ($r=-0,75$, $P<0,05$) та pCO_2 ($r=-0,79$, $P<0,05$) на сьому добу у ВІТН ОДКЛ.

У свою чергу відмічений позитивний кореляційний зв'язок рівню pCO_2 у перинатальному центрі з HCO_3 ($r=0,76$, $P<0,05$), pCO_2 ($r=0,64$,

$P < 0,05$), BE ($r = 0,75$, $P < 0,05$), вмісту насичення киснем ($r = 0,76$, $P < 0,05$), та рівнями вмісту лактату на сьому добу ВІТН ЧОДКЛ ($r = 0,92$, $P < 0,05$) та pO_2 ($r = 0,63$, $P < 0,05$).

Концентрація BE прямо корелює з рівнем рН крові у перинатальному центрі ($r = 0,87$, $P < 0,05$), pO_2 ($r = 0,58$, $P < 0,05$) HCO_3 ($r = 0,53$, $P < 0,05$) та рН крові на сьому добу ($r = 0,97$, $P < 0,05$). В той же час відмічено зворотній кореляційний зв'язок цього показника з рівнем лактату в перинатальному центрі ($r = -0,99$, $P < 0,05$) та на перший день перебування у ВІТН ЧОДКЛ ($r = (-)0,90$, $P < 0,05$) та вмістом насичення кисню ($r = (-)0,99$, $P < 0,05$).

Таким чином, проведений аналіз взаємозв'язку показників газового складу крові хворих на ГІЕ показав, що рівень рН крові після народження корелює з такими метаболічними показниками як рівень лактату, рівень гідрокарбонату та необхідністю у проведенні ШВЛ новонароджених дітям. Парціальний тиск вуглекислого газу впливає на метаболічні порушення у вигляді вмісту лактату в сироватці крові та на показники надлишку чи дефіциту буферних основ. Парціальний тиск кисню прямопропорційний з показниками рН крові та зворотно пропорційний з показниками буферної системи крові.

Відомо, що кислотно-лужний стан це збалансований процес утворення та виділення кислот, під час пологів внаслідок припинення матково-плацентарного кровообігу і накопичення молочної кислоти відбувається зниження рН крові. За рахунок зростання pCO_2 та рівня лактату, ацидоз як правило при народженні має метаболічний а у деяких здорових дітей має змішаний характер. Нормалізація цих показників відбувається у здорових доношених дітей в другу половину першої доби життя, а метаболічний його компонент наприкінці першого тижня. Отже дисбаланс вказаних показників на сьому добу життя, таких як рівень pCO_2 , рівень лактату та рН крові може прогнозувати маркером тяжкого перебігу захворювання.

Виходячи з цього представлялося доцільним вивчати взаємозв'язок наведених показників у контексті урахування їх взаємного впливу за перебігом захворювання та прогнозування тяжкого перебігу.

РОЗДІЛ 4.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Провідною причиною неонатальної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії є неадекватне постачання кисню до тканини мозку внаслідок поєднаної дії гіпоксії та ішемії. Як правило обидва ці процеси взаємопов'язані. Обидва механізми патогенезу супроводжуються порушенням обміну кисню, та вуглекислого газу, що в свою чергу сприяє виявленню метаболічних порушень зокрема метаболічного ацидозу [59-60]. Механізми ГІЕ мають свої особливості залежно від гестаційного віку дитини. За даними літературних джерел частота ГІЕ у доношених немовлят коливається від 4,0-6,0 на 1000 новонароджених. Серед передчасно народжених дітей, які померли на першому тижні життя, формування перивентрикулярної лейкомаляції, як наслідок перенесеної гіпоксії та ішемії складає біля 7%, а у дітей, які потребували проведення ШВЛ, частота розвитку перивентрикулярної лейкомаляції може сягати 60% і сприяти дитячій інвалідизації. В свою чергу несприятливий перебіг вагітності і пологів є чинником значного ризику впливу на нервову систему дитини [61-65]. В цьому аспекті особливу роль мають хронічна маткова плацентарна недостатність, внутрішньоутробні інфекції, дефіцит харчування, що може призвести до тяжких неврологічних змін. Вище перераховані стани потребують надання

невідкладної кваліфікованої допомоги. Поєднання несприяючих факторів та розвиток метаболічних, ендокринних, дихальних, шлунково-кишкових, неврологічних порушень призводить до розвитку поліорганної недостатності. Виходячи з вище наведеного необхідний діагностичний і терапевтичний підхід до критичного стану новонародженого, який потребує постійного моніторингу поряд з традиційними методами обстеження, визначення кислотно-лужного стану та газів крові[66-73].

Враховуючи вище наведене метою роботи було прогнозування перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених залежно від показників кислотно-лужного стану та газового складу крові.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі завдання:

1. Проаналізувати особливості перебігу анамнестичних даних у дітей з ГІЕ.
2. Оцінити перебіг ГІЕ залежно від ступеня тяжкості в динаміці лікування.
3. Оцінити показники кислотно лужного стану та газового складу крові залежно від характеру перебігу ГІЕ в динаміці лікування.
4. Встановити діагностичну інформативність результатів комплексного клініко-лабораторного обстеження хворих на ГІЕ.

Проведено комплексне обстеження 54 новонароджених дітей, які у 2023-2024 роках перенесли ГІЕ. Обстеження хворих проводилось у неонатальних відділеннях КНП Перинатального центру м. Чернівці та ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці. Сформовано дві клінічні групи: основна (І) і порівняння (ІІ). До І клінічної групи увійшли 13 новонароджених з помірним ступенем важкості ГІЕ та оцінкою за шкалою Sarnat І ступеня. ІІ групу сформували

41 новонароджений з важким перебігом захворювання та оцінкою за шкалою Sarnat II-III ступеня.

Критеріями входження були: наявність у дитини діагностичних критеріїв ГІЕ; неонатальний період життя; термін гестації ≥ 36 тижнів ;

Критеріями невходження виступали: наявність у новонароджених уроджених вад розвитку; термін гестації < 36 тижнів;

Діагностичні критерії ГІЕ [10] базувалися на основі наказу МОЗ України №536 від 26 березня 2025 року « » та Національного керівництва з неонатології за редакцією Т.К. Знаменської [6] з урахуванням міжнародних рекомендацій [57].

За основними клінічними характеристиками групи порівняння були зіставимі. Водночас, слід відмітити, що більша частка обстежених новонароджених проживала у сільській місцевості. Дослідження проводилося ретроспективно в паралельних групах з використанням простої випадкової вибірки. Дизайн обстеження передбачав виявлення клінічних, лабораторних особливостей у дітей, хворих на ГІЕ. Комплексне клініко-лабораторне обстеження хворих на ГІЕ здійснювалося у 1-й день захворювання, а також на 3-й і 7-й день лікування. Вивчалися анамнестичні, клініко-параклінічні дані в динаміці лікування з визначенням стандартних методів обстеження та кислотно-лужного стану і газів крові.

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

Проведений аналіз сімейний стану та факторів ризику розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії слід зазначити, що за середнім віком батьків обстежених дітей, соціальним статусом групи порівняння суттєво не відрізнявся. В той же час переважна кількість батьків

народжених дітей оцінювали матеріально-побутове становище родини як задовільне.

Стан здоров'я матерів дітей в обох груп порівняння суттєво не відрізнявся. Так, вказівки на наявність у матерів пацієнтів обох клінічних груп щодо анемії вагітних, вузлуватого зобу та рубця на матці зустрічалися з однаковою частотою. Водночас, наявність шкідливих звичок у вигляді тютюнопаління переважали у матерів першої клінічної групи, хоча без чіткої статистичної достовірності.

У 38,4% випадків діти народилися від 1-ї вагітності, і від 2 -ї - 15,3%, а у другій групі відповідно 29,2% та 12,1% ($P>0,05$). Перебіг вагітності та пологів у матерів групи порівняння суттєвих відмінностей не виявив. Так, у першій клінічній групі багатоводдя вагітності відмічене у 7,6% випадків спостережень, а маловоддя та маткові кровотечі – не спостерігалися. У другій групі порівняння вказані особливості вагітності мали місце відповідно у 4,8% ($P>0,05$), а маловоддя та маткові кровотечі виявлені у 2,4% спостережень. Випадки фето-плацентарної недостатності, виявлені у вагітних лише другої групи у 14,6% випадків спостережень ($P>0,05$). В першій групі 7,6% дітей народилися від багатоплідної вагітності. Родорозрішення матерів першої клінічної групи у 83,3% випадків відбувалося природним шляхом, та у 16,6% спостереження – шляхом кесарського розтину. У групі порівняння наведений характер родорозрішення реєструвався у 53,6% та $41,4\pm 4,5\%$ ($P<0,05$) спостережень. У основній групі 100% дітей народилися у головному передлежанні. У групі порівняння відповідне передлежання плоду траплялося у 84,6%, в сідничному передлежанні 7,6% та у поперечному - 7,6% спостережень ($P>0,05$). Ознаки дистресу плоду та порушення серцевого ритму у вигляді тахікардії були притаманні пацієнтам з тяжким перебігом гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

Аналізуючи материнські фактори ризику розвитку інфекційно-запальних захворювань на перебіг ГІЕ у немовлят слід зазначити, що

фактори ризику розвитку інфекційно-запальних захворювань переважали у матерів першої клінічної групи, що потребувало проведення антенатальної антибактеріальної терапії [53].

Відсоток дітей в першій групі, які мали вагу при народженні 2000-2500 грамів склав -7,6%, а масу тіла більше 2500 грамів – 84,6% . В другій клінічній групі ці показники відповідно становили 24,3% та 73,1% ($P > 0,05$).

Більш низька оцінка за шкалою Апгар була притаманна пацієнтам другої клінічної групи, що потребувало проведення реанімаційної допомоги у вигляді використання дотації кисню та використання пСРАР у пологовій залі в 15,2% випадків першої клінічної групи, в той час, як у II групі використання пСРАР та ШВЛ маскою Амбу склало у 12,5% спостережень, ($P > 0,05$), а необхідність інтубації трахеї з переводом на ШВЛ потребувало 12,5% немовлят.

Клінічні прояви гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в динаміці лікування у вигляді ціанотичного забарвлення кольору шкіри та геморагічних висипань реєструвалися лише у пацієнтів другої клінічної групи. В жодній клінічній групі не спостерігали набряки дистальних відділів кінцівок та всього тіла.

Наявність патологічного апное зустрічалися у 9,0% випадків першої групи проти 16,3% другої клінічної групи ($P > 0,05$). Прови дихальних розладів у вигляді напруження носу, кряхтіння, спостерігалися лише у пацієнтів другої клінічної групи в 4,1% та 8,3% відповідно проти жодного пацієнта з легким перебігом гіпоксично-ішемічного ураження. Необхідність проведення ШВЛ у 1-й день лікування ГІЕ в другій групі зареєстровано у 12,5% немовлят проти жодного пацієнта в першій клінічній групі. А проведення пСРАР потребували 7,6% першої групи проти 5% пацієнтів другої групи ($P > 0,05$). На 1-й день лікування тахіпное у хворих першої групи визначалося у 18,1% випадків проти 13,0% ($P > 0,05$). Ослаблене дихання

визначалося у 54,5% першої групи проти 12,5% ($P<0,05$), що можливо пов'язано з тим, що більша частка пацієнтів з тяжким перебігом ГІЄ потребувала штучної вентиляції легень. Гемодинамічна підтримка із застосування інотропних препаратів потребували 7,6% пацієнтів першої групи проти 40% ($P<0,05$) пацієнтів другої клінічної групи. Ознаки порушення гемодинаміки та дихальних розладів реєструвалися переважно у пацієнтів з важким перебігом ГІЄ.

В неврологічному стані глибоке порушення свідомості спостерігалось у 33,3 % пацієнтів другої клінічної групи проти 9,0 % ($P<0,05$), у стані сопуру перебували 25% та у 18,8% немовлят відповідно ($P>0,05$). Помірні порушення свідомості відзначалися майже у кожній третій дитині другої клінічної групи (36,3%), та майже у кожній четвертій (25,5%)($P>0,05$) дитині першої групи. Ознаки гіпорексії та гіпотонії достовірно переважали в дітей другої клінічної групи ($P<0,05$). Ознаки наявності болючої гримаси (4,1%) та необхідність застосування протисудомних препаратів 16,7% потребували діти другої клінічної групи спостереження.

В процесі динамічного лікування проведена клініко-параклінічне обстеження дітей на етапі ВІТН ЧОДКЛ. Слід зазначити, що на 1-й день лікування дітей з ГІЄ ціаноз за центральним типом з однаковою частотою спостерігався в обох групах спостереження. В той же час реєстрація блідості та геморагічного висипу була притаманна лишень пацієнтам другої клінічної групи в 10,4% випадків. Жовтяниця відмічалася у 25% випадків з легким перебігом ГІЄ.

Попри те, що відсутність ознак дихальних розладів у дітей груп порівняння суттєво не відрізнялися, проведення штучної вентиляції легень потребувало 28,5 % першої клінічної групи проти 76,5% ($P<0,05$) випадків в другій клінічній групі. Аускультативні зміни зі сторони легень як жорстке дихання, наявність хрипів зустрічалось з однаковою частотою в обох групах спостереження.

Порушення серцевого ритму були притаманні лише дітям з важким перебігом ГІЕ. Застосування гемодинамічних препаратів потребували діти першої клінічної груп 10% випадків проти 40% пацієнтів другої клінічної групи ($P < 0,05$) дітей другої клінічної групи. У зв'язку зі зниження толерантності до харчування повне парентеральне харчування проводилося лише пацієнтам другої клінічної групи в 5,2% випадків.

На третю добу лікування дітей у ВІТН ЧОДКЛ ознаки ціанозу та блідості спостерігались в 11% випадків в другій клінічній групі проти жодного випадку в першій групі. Схильність до гіпотермії притаманна 5,5% з пацієнтів з важким перебігом ГІЕ. Дихальна підтримка у вигляді проведення нСРАР проводилась в 57,1% першої клінічної групи проти 38,8% випадків другої клінічної групи $P < 0,05$, а проведення ШВЛ відповідно у 14,2% проти 50,5% випадків відповідно. Серед решти дітей оцінка за шкалою Довнеса коливалася від 2 до 3 балів в 42,7% випадків в першій клінічній групі проти 16,6% випадків в другій клінічній групі, що можливо пов'язано з більшим відсотком дітей, яким проводилось ШВЛ з тяжким перебігом ГІЕ. Жорстке дихання та наявність хрипів в легенях спостерігалось майже з однаковою частотою в обох групах спостереження.

Брадикардія була притаманна лише пацієнтам другої клінічної групи в 5,5%, а гемодинамічні порушення у вигляді симптому білої плями більше 3 сек. та необхідність гемодинамічної підтримки потребували пацієнти обох груп порівняння з однаковою частотою. Зниження толерантності до їжі з проведенням часткового парентерального харчування проводилося 28,5% пацієнтам першої клінічної групи проти 33,3% пацієнтів другої клінічної групи. Оцінюючи неврологічний статус слід відзначити, що помірне пригнічення свідомості відмічалось з однаковою частотою в обох групах порівняння. В той же час глибоке пригнічення свідомості було притаманне в 14,2% в першій клінічній групі проти 27,7% групи порівняння ($P > 0,05$).

Судомний синдром, наявність тремору були притаманні лише пацієнтам другої клінічної групи і становили 27,7% та 11,1% випадків ($P>0,05$). Ознаки гіпорексії та гіпотонії спостерігалися майже з однаковою частотою в обох групах.

Застосування протисудомних препаратів в двічі більше отримували пацієнти другої клінічної групи, показник якого склав 55,5% проти 28,5% випадків ($P<0,05$). На третю добу життя відсутній смоктальний рефлекс відмічався в 42,8% у дітей першої клінічної групи проти 61,1% випадків ($P>0,05$) дітей другої клінічної групи. Таким чином на третю добу зберігалися більш виразні ознаки тяжкості у пацієнтів другої клінічної групи.

На 7-й день лікування ГІЕ у ВІІН ЧОДКЛ в першій групі зменшилась кількість новонароджених із жовтяничним забарвленням шкіри до 7,6% випадків у першій групі проти 18,1% в другій групі ($P<0,05$). Пероральний ціаноз спостерігався в 7,6% випадків в першій клінічній групі та 9,0% в групі порівняння ($P>0,05$). На 7-й день лікування ознаки дихальних порушень у вигляді втягіння грудної клітини зареєстровано в 7,6% випадків пацієнтів першої клінічної групи. Підтримки гемодинаміки застосування інотропних препаратів потребували пацієнти другої клінічної групи в 36,3% випадків. Часткове парентерального харчування проводилося 2,6% першої клінічної групи проти 7,3% випадків другої клінічної групи ($P>0,05$).

Показники неврологічного статусу у вигляді глибокого порушення свідомості майже в двічі більше відмічено у пацієнтів другої клінічної групи, показники якого склали 4,8 проти 2,4% випадків ($P>0,05$) спостережень. Поодинокі випадки наявності тремору та судом, наявності болючої гримаси були притаманні лише пацієнтам другої клінічної групи у 4,8% спостережень, як несприятлива неврологічна ознака. Відсутність смоктального рефлексу на 7 день перебування у ВІІН був притаманний лише пацієнтам другої клінічної групи ($P<0,05$).

Враховуючи дані динамічного клінічного спостереження слід відзначити, що пацієнтам з більш важким перебігом ГІЕ були притаманні більш виразні ознаки дихальної дисфункції, порушення гемодинаміки, більш виразних ознак збереженої неврологічної симптоматики та зниження толерантності до їжі, що свідчить про ознаки розвитку мультиорганної дисфункції.

Проведений аналіз особливостей показників газового складу крові у новонародженого в процесі динамічного спостереження та лікування показав, що ацидоз при народженні, а також гіпоксемія та дефіцити основ були притаманні для новонароджених з тяжким перебігом ГІЕ. Вказані зміни можливо виникають внаслідок порушення трансплацентарного газообміну, дифузії та транспорту кисню від матері до плоду, що є ведучими основними ланками асфіксії при народженні. Виразний дефіцит основ та низький рівень HCO_3^- відображає метаболічний компонент розвитку ацидозу. Формування коефіцієнту AdDO_2 відбувається за рахунок різниці між парціальним напруженням кисню в альвеолах та артеріальній крові, що відображає ступінь насичення киснем в легенях та споживання киснем тканинами, згідно наших даних виявився менш чутливим на етапах дослідження.

На першу добу перебування в перинатальному центрі виявлені статистично значимі зміни показників газового складу крові у другій клінічній групі, що свідчить про розвиток метаболічного ацидозу, який частково компенсувався респіраторним алкалозом. Так у хворих другої клінічної групи pH 7,13 при дефіциті основ $\text{BEb}_3(-)12,0$, а в першій клінічній групі pH відповідно 7,35 ($P < 0,05$) та $\text{BEb}_3(-)4,95$ відповідно ($P < 0,05$).

На перший день лікування у ВІТН ЧОДКЛ у новонароджених першої клінічної групи середні величини наведених вище показників кислотно-лужної рівноваги крові склали: pH $7,41 \pm 0,02$ проти 7,37 ($P > 0,05$) у пацієнтів другої клінічної групи, $\text{BEb} (-) 3,4 \pm 3,7$ ммоль/л та –

(-)13,0($P<0,05$), Becf (-) $3,45\pm 3,9$ ммоль/л та (-)0,13 ($P<0,05$), SBC $19,5\pm 0,7$ ммоль/л та 19,9 ($P>0,05$), HCO_3 $19,53\pm 1,3$ ммоль/л та 19,87 ($P>0,05$). Тенденція до зниження рН крові відмічена в другій клінічній групі. Решта показників кислотно-лужної рівноваги у крові дітей групи порівняння суттєво не відрізнялися від показників основної групи.

На третій день лікування в першій клінічній групі та в другій групі порівняння вказані показники становили у середньому: рН – $7,44\pm 0,04$ та 7,4 ($P>0,05$), BEb (-) $3,0\pm 1,8$ ммоль/л та 1,02 ($P<0,05$), Becf (-) $4,23\pm 2,1$ ммоль/л та 0,64 ($P<0,05$), SBC $11,7\pm 1,3$ ммоль/л та 22,17 ($P>0,05$), HCO_3 $16,65\pm 1,6$ ммоль/л та 21,45 ($P>0,05$). У групі порівняння наведені показники суттєво не відрізнялися. Нормалізація кисневого статусу новонароджених можливо обумовлена корекцією параметрів ШВЛ. В той же час, зберігається явища зниження вмісту парціального кисню крові, що, можливо, пов'язано з порушенням як самих еритроцитів, так їх здатності поставляти кисень до тканин.

На сьому день лікування в першій клінічній групі та в другій групі порівняння вказані показники становили у середньому: рН – $7,52\pm 0,04$ та 7,32 ($P>0,05$), BEb (-) $0,80\pm 1,8$ ммоль/л та 3,25 ($P<0,05$), Becf (-) $2,20\pm 2,1$ ммоль/л та 3,90 ($P<0,05$), SBC $22,4\pm 1,3$ ммоль/л та 23,46 ($P>0,05$), HCO_3 $19,2\pm 1,6$ ммоль/л та 23,42 ($P>0,05$). Слід відзначити, що коефіцієнт ARDO_2 у дітей з важким перебігом ГІЕ на сьому добу лікування виявився зменшеним по відношенню до пацієнтів з легким перебігом ГІЕ.

Наведені дані дозволяють припустити, що у хворих на ГІЕ з важким перебігом у процесі лікування відбуваються зміни зі сторони альвеолярно-артеріального градієнту, що може свідчити, для оцінки порушення оксигенації крові в легенях та утилізації його тканинами.

Не дивлячись на сталі показники pO_2 впродовж спостереження на етапі перинатального центру та трьох діб в стаціонарі, статистично недостовірною різницею за показником HCO_3 , з однієї сторони може

свідчити про великий відсоток немовлят другої клінічної групи, які потребували дихальної підтримки із застосуванням пСРАР та ШВЛ. А з другої сторони - з корекцією як параметрів ШВЛ так з проведенням гемодинамічної підтримки. Отримані нами результати дозволяють зробити висновок, що в той час, поки вищенаведені показники помітно не змінюються, неблагополуччя можна виявити за допомогою таких показників, як pH , BE , BE_{efc} , pCO_2 , які відображають стан оксигенації як з порушенням вентиляційно-перфузійних співвідношень так і метаболічними процесами.

Таким чином, наведені дані кислотно-лужного стану крові дозволяють відмітити, що у хворих другої клінічної групи частіше, ніж у групі порівняння, визначалися ознаки компенсованого змішаного ацидозу та помірної дисфункції зовнішнього дихання, що дозволяє використовувати ці дані щодо оцінки кисневого забезпечення стану новонароджених та діагностики ступеня виразності гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

При аналізі взаємозв'язку показників газового складу крові новонароджених на перебіг ГІЕ відмічено, що показник pH крові у перинатальному центрі після народження вірогідно корелює з pO_2 ($r=0,89$, $P<0,05$) і відмічений зворотній кореляційний зв'язок з такими показниками як рівень лактату в сироватці крові на етапі перинатального центру ($r= (-) 0,88$, $P<0,05$), та на третю добу перебування ВІТН ($r= (-) 0,88$, $P<0,05$). Рівень гідрокарбонату в сироватці крові ($r=(-)0,99$, $P<0,05$), вміст кисню ($r=(-)0,83$, $P<0,05$), необхідністю проведення ШВЛ ($r=(-)0,94$, $P<0,05$) та рівнем pH крові на сьому добу ($r=(-)0,94$, $P<0,05$) та pCO_2 ($r=(-)0,99$, $P<0,05$). Показник pO_2 сироватки крові чітко корелює з BE ($r=0,58$, $P<0,05$) pH крові ($r=0,71$, $P<0,05$) у перинатальному центрі та pH крові на сьому добу у ВІТН ЧОДКЛ ($r=0,71$, $P<0,05$) і показником pO_2 сироватки крові на сьому добу у ВІТН ($r=0,73$, $P<0,05$). Водночас спостерігається зворотній кореляційний зв'язок з такими показниками:

BE в перинатальному центрі ($r=-0,91$, $P<0,05$), вмісту насичення киснем ($r=-0,75$, $P<0,05$) та $p\text{CO}_2$ ($r=-0,79$, $P<0,05$) на сьому добу у ВІТН ОДКЛ.

У свою чергу відмічений позитивний кореляційний зв'язок рівню $p\text{CO}_2$ у перинатальному центрі з HCO_3 ($r=0,76$, $P<0,05$), $p\text{CO}_2$ ($r=0,64$, $P<0,05$), BE ($r=0,75$, $P<0,05$), вмісту насичення киснем ($r=0,76$, $P<0,05$), та рівнями вмісту лактату на сьому добу ВІТН ЧОДКЛ ($r=0,92$, $P<0,05$) та $p\text{O}_2$ ($r=0,63$, $P<0,05$).

Концентрація BE прямо корелює з рівнем pH крові у перинатальному центрі ($r=0,87$, $P<0,05$), $p\text{O}_2$ ($r=0,58$, $P<0,05$) HCO_3 ($r=0,53$, $P<0,05$) та pH крові на сьому добу ($r=0,97$, $P<0,05$). В той же час відмічено зворотній кореляційний зв'язок цього показника з рівнем лактату в перинатальному центрі ($r=-0,99$, $P<0,05$) та на перший день перебування у ВІТН ЧОДКЛ ($r=(-)0,90$, $P<0,05$) та вмістом насичення кисню ($r=(-)0,99$, $P<0,05$).

Таким чином, проведений аналіз взаємозв'язку показників газового складу крові хворих на ГІЕ показав, що між рівень pH крові після народження корелює з такими метаболічними показниками як рівень лактату, рівень гідрокарбонату та необхідністю у проведенні ШВЛ новонароджених дітям.

Нормалізація цих показників відбувається у здорових доношених дітей в другу половину першої доби життя, а метаболічний його компонент наприкінці першого тижня. Отже дисбаланс вказаних показників на сьому добу життя, таких як рівень $p\text{CO}_2$, рівень лактату та pH крові може прогнозувати маркером тяжкого перебігу захворювання.

ВИСНОВКИ

1. Показники кисневого статусу венозної крові можуть використовуватись як альтернативні показники тяжкості стану при моніторингу за перебігом гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених.
2. Зниження показника рН крові на першу добу та дефіцит основ менше – (-)12 ммоль /л може свідчити про формування групи з тяжким перебігом ГІЄ.
3. Дисбаланс вказаних показників на сьому добу життя, таких як рівень pCO_2 , рівень лактату та рН крові може прогнозувати маркером тяжкого перебігу захворювання.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для прогнозування тяжкого перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, поряд з анамнестичними та клініко-параклінічними даними рекомендовано контролювати показники кислотно лужного стану та газового складу крові. Дисбаланс газового складу крові та кислотно-лужного стану як при народженні так і в динаміці лікування демонструє підвищений ризик формування тяжкого перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Glass HC. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Other Neonatal Encephalopathies. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2018 Feb;24(1, Child Neurology):57-71. doi: 10.1212/CON.0000000000000557

2. Shaligram R, Garud BP, Malwade S, Mane SV, Dua J, Bahal M, Thakur M. Risk Factors and Predictors of Outcomes in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Neonates. *Cureus*. 2024 Nov 10;16(11):e73407. doi: 10.7759/cureus.73407.

3. Albuquerque PL, Guerra MQF, Lima MC, Eickmann SH. Concurrent validity of the Alberta Infant Motor Scale to detect delayed gross motor development in preterm infants: A comparative study with the Bayley III. *Dev Neurorehabil*. 2018 Aug;21(6):408-414. doi: 10.1080/17518423.2017.1323974. Epub 2017 May 24.

4. Elik M, Gajewska E. The Alberta Infant Motor Scale: A tool for the assessment of motor aspects of neurodevelopment in infancy and early childhood. *Front Neurol*. 2022 Sep 14;13:927502. doi: 10.3389/fneur.2022.927502. PMID: 36188401; PMCID: PMC9515325.

5. Акушерство та гінекологія: у 4 томах. — Том 2. Неонатологія: підручник (ВНЗ IV р. а.) / В.М. Запорожан, М.Л. Аряєв, Д.О. Добрянський; за ред. В.М. Запорожана. Київ ВСВ “Медицина” 2018. 300 ст.

6. Неонатологія. Навчальний посібник. За ред. Т.К. Знаменської. Київ: Асоціація неонатологів України; 2012, с. 644-651.

7. Cornet, M. C. et al. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: incidence over time within a modern US birth cohort. *Pediatr. Neurol*. 149, 145–150 (2023).

8. Romeo DM, Velli C, Sini F, Pede E, Cicala G, Cowan FM, Ricci D, Brogna C, Mercuri E. Neurological assessment tool for screening infants during the first year after birth: The Brief-Hammersmith Infant Neurological Examination. *Dev Med Child Neurol*. 2024 Sep;66(9):1173-1180. doi: 10.1111/dmcn.15871.

9. Grass, B. et al. Short-term neurological improvement in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy predicts neurodevelopmental outcome at 18-24 months. *J. Perinat. Med.* 48, 296–303 (2020).

10. Уніфікований клінічний протокол спеціалізованої медичної допомоги початкова, реанімаційна та після реанімаційна допомога новонародженим. Наказ МОЗ України №536 від 26 березня 2025 р.

11. Andersen M, Andelius TCK, Pedersen MV, Kyng KJ, Henriksen TB. Severity of hypoxic ischemic encephalopathy and heart rate variability in neonates: a systematic review. *BMC Pediatr.* 2019 Jul 19;19(1):242. doi: 10.1186/s12887-019-1603-7.

12. Russ, J. B., Simmons, R. & Glass, H. C. Neonatal encephalopathy: beyond hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neoreviews* 22, e148–e162 (2021).

13. Wagenaar N, Nijboer CH, van Bel F. Repair of neonatal brain injury: bringing stem cell-based therapy into clinical practice. *Dev Med Child Neurol.* 2017 Oct;59(10):997-1003. doi: 10.1111/dmcn.13528. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28786482.

14. Frymoyer A, Juul SE, Massaro AN, Bammler TK, Wu YW. High-dose erythropoietin population pharmacokinetics in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy receiving hypothermia. *Pediatr Res.* 2017 Jun;81(6):865-872. doi: 10.1038/pr.2017.15.

15. Aly, H., Elmahdy, H., El-Dib, M., Rowisha, M., Awny, M., El-Gohary, T., & ... El-Mashad, A. (2015). Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *Journal Of Perinatology*, 35(3), 186-191. <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2014.186>

16. Lee CYZ, Chakranon P, Lee SWH. Comparative Efficacy and Safety of Neuroprotective Therapies for Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2019 Oct 25;10:1221. doi: 10.3389/fphar.2019.01221.

17. Lenahan, A. et al. Characteristics, genetic testing, and diagnoses of infants with neonatal encephalopathy not due to hypoxic ischemic encephalopathy: a cohort study. *J. Pediatr.* 260, 113533 (2023).

18. Weeke LC, Groenendaal F, Mudigonda K, Blennow M, Lequin MH, Meiners LC, van Haastert IC, Benders MJ, Hallberg B, de Vries LS. A Novel Magnetic Resonance Imaging Score Predicts Neurodevelopmental Outcome After Perinatal Asphyxia and Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr.* 2018 Jan;192:33-40.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.09.043.

19. Ouwehand S, Smidt LCA, Dudink J, Benders MJNL, de Vries LS, Groenendaal F, van der Aa NE. Predictors of Outcomes in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy following Hypothermia: A Meta-Analysis. *Neonatology.* 2020;117(4):411-427. doi: 10.1159/000505519.

20. Molloy EJ, Branagan A, Hurley T, Quirke F, Devane D. et. al Steering Group for DEFiNE (Definition of Neonatal Encephalopathy). Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy: moving from controversy to consensus definitions and subclassification. *Pediatr Res.* 2023 Dec;94(6):1860-1863. doi: 10.1038/s41390-023-02775-z.

21. Wang, Q., Lv, H., Lu, L., Ren, P., & Li, L. (2018). 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. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1468881>

22. Fortin, O. et al. Risk factors and outcomes for cerebral palsy with hypoxic-ischemic brain injury patterns without documented neonatal encephalopathy. *Neurology* 102, e208111 (2024).

23. Namusoke H, Nannyonga MM, Ssebunya R, Nakibuuka VK, Mworozzi E. Incidence and short term outcomes of neonates with hypoxic ischemic encephalopathy in a Peri Urban teaching hospital, Uganda: a prospective cohort study. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2018 Mar 7;4:6. doi: 10.1186/s40748-018-0074-4.

24. Інтенсивна терапія в педіатрії С.М.Басманов,Г.І, Белебезьєв, А.В. Бєляєв та ін.-к.:Медицина,2008.-520с.
- 25.Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія в доношених новонароджених: сучасний стан проблеми / Д. М. Сурков // Медицина невідкладних станів. - 2019. - № 3. - С. 32-44.DOI: 10.22141/2224-0586.3.98.2019.165475
26. Sandoval Karamian, A. G. et al. Neonatal encephalopathy: etiologies other than hypoxic-ischemic encephalopathy. Semin. Fetal Neonatal. Med. 26, 101272 (2021).
- 27.Hakobyan, M., Dijkman, K. P., Laroche, S., Naulaers, G., Rijken, M. et.al. Outcome of Infants with Therapeutic Hypothermia after Perinatal Asphyxia and Early-Onset Sepsis. Neonatology. 2019; 115(2): 127–133. doi.org/10.1159/000493358
- 28.MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. BMJ. 1999 Oct 16;319(7216):1054-9. doi: 10.1136/bmj.319.7216.1054.
29. Machie, M. et al. MRI score ability to detect abnormalities in mild hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatr. Neurol. 116, 32–38 (2021).
30. Langeslag, J. F. et al. Outcome prediction and inter-rater comparison of four brain magnetic resonance imaging scoring systems of infants with perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia. Neonatology 119, 311–319 (2022).
31. Di Mascio, D. et al. Role of prenatal magnetic resonance imaging in fetuses with isolated severe ventriculomegaly at neurosonography: a multicenter study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 267, 105–110 (2021).
- 32.Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. JAMA Pediatr. 2015 Apr;169(4):397-403. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3269.
- 33.Gopagondanahalli KR, Li J, Fahey MC, Hunt RW, Jenkin G, Miller SL, Malhotra A. Preterm Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Front Pediatr. 2016 Oct 20;4:114. doi: 10.3389/fped.2016.00114.

34.Mrelashvili A, Russ JB, Ferriero DM, Wusthoff CJ. The Sarnat score for neonatal encephalopathy: looking back and moving forward. *Pediatr Res*. 2020 Dec;88(6):824-825. doi: 10.1038/s41390-020-01143-5.

35.Ristovska S, Stomnaroska O, Danilovski D. Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE) in Term and Preterm Infants. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2022 Apr 22;43(1):77-84. doi: 10.2478/prilozi-2022-0013.

36. Zhang Z, Yao L, Yang J, Wang Z, Du G. PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia (Review). *Mol Med Rep*.2018; 18:3547–54. 10.3892/mmr.2018.9375

37.Gilles F, Gressens P, Dammann O, Leviton A. Hypoxia-ischemia is not an antecedent of most preterm brain damage: the illusion of validity. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Feb;60(2):120-125. doi: 10.1111/dmcn.13483.

38.Van Bel, F., & Groenendaal, F. (2020). Birth asphyxia-induced brain damage: The long road to optimal reduction and prevention! *Pediatric Medicine*, 3, Article 3. <https://doi.org/10.21037/pm.2019.11.02>

39.Сурков Д. М. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія у доношених новонароджених: фактори ризику та їх вплив на перебіг гострого періоду / Д. М. Сурков // Медицина неотложных состояний. - 2018. - № 6. - С. 86-92

40.Ní Bhroin, M. et al. Relationship between MRI scoring systems and neurodevelopmental outcome at two years in infants with neonatal encephalopathy. *Pediatr. Neurol*. 126, 35–42 (2022).

41.Jiang, CM., Yang, YH., Chen, LQ. et al. Early amplitude-integrated EEG monitoring 6 h after birth predicts long-term neurodevelopment of asphyxiated late preterm infants. *Eur J Pediatr* 174, 1043–1052 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2490-z>

42. Aggarwal S, Agarwal P, Natarajan G. Echocardiographic prediction of severe pulmonary hypertension in neonates undergoing therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol*. 2019; 39:1656–62. 10.1038/s41372-019-0442-6

43. Babintseva A., & Kostiukova, D. (2023). Практичне застосування амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії у пацієнтів неонатальних відділень інтенсивної терапії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 23(4), 5-11. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.5>.

44. Branagan, A. et al. Consensus definition and diagnostic criteria for neonatal encephalopathy-study protocol for a real-time modified Delphi study. *Pediatr. Res.* 97, 430-436 (2024).

45. Ageslag, J. F. et al. Outcome prediction and inter-rater comparison of four brain magnetic resonance imaging scoring systems of infants with perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia. *Neonatology* 119, 311–319 (2022).

46. Cizmeci, M. N. et al. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy spectrum: severity-stratified analysis of neuroimaging modalities and association with neurodevelopmental outcomes. *J. Pediatr.* 266, 113866 (2024).

47. Wisnowski, J. L. et al. Integrating neuroimaging biomarkers into the multicentre, high-dose erythropoietin for asphyxia and encephalopathy (HEAL) trial: rationale, protocol and harmonisation. *BMJ Open* 11, e043852 (2021).

48. Wu YW, Mathur AM, Chang T, McKinstry RC, Mulkey SB, Mayock DE, et al. High-Dose Erythropoietin and Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Phase II Trial. *Pediatrics*. 2016 Jun;137(6):e20160191. doi: 10.1542/peds.2016-0191.

49. Barks, J.D.E., Liu, Y., Wang, L. et al. Repurposing azithromycin for neonatal neuroprotection. *Pediatr Res* 86, 444–451 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0408-6>

50. Abate BB, Bimerew M, Gebremichael B, Mengesha Kassie A, Kassaw M, Gebremeskel T, Bayih WA. Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *PLoS One*. 2021 Feb 25;16(2):e0247229. doi: 10.1371/journal.pone.0247229.

51. Michniewicz, B., Szpecht, D., Sowińska, A. et al. Biomarkers in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Childs Nerv Syst* 36, 2981–2988 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04645-z>

52/ Rao, R. et al. Antimicrobial therapy utilization in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE): a report from the Children's Hospital Neonatal Database (CHND). *J. Perinatol.* 40, 70–78 (2020)..

53. Azzopardi, D. et al. Prospective qualification of early cerebral biomarkers in a randomised trial of treatment with xenon combined with moderate hypothermia after birth asphyxia. *EBioMedicine* 47, 484–491 (2019)..

54. Mavropulo, T.K. & Solomenko, M.V.. (2024). Clinical and prognostic significance of neurosonography of lateral ventricles for infants treated with therapeutic hypothermia during the early neonatal period. *CHILD`S HEALTH*. 19. 304-311. 10.22141/2224-0551.19.5.2024.1726.

55. Wassink, G. et al. Non-additive effects of adjunct erythropoietin therapy with therapeutic hypothermia after global cerebral ischaemia in near-term fetal sheep. *J. Physiol.* 598, 999–1015 (2020).

56. Kukka, A. J. et al. Incidence and outcomes of intrapartum-related neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob. Health* 7, e010294 (2022).

57. Клевакіна Олена Юріївна Оптимізація респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією : дис. ... на здоб. ступеня д-ра філософії : 222 - Медицина, 22 - Охорона здоров'я / О. Ю. Клевакіна ; МОЗ України, Запорізький державний медичний університет. – Запоріжжя, 2021. – 172 с.

58. Сурков Д. М. Вплив інотропних препаратів на стан мозкового кровотоку в гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених / Д. М. Сурков // *Pain, anaesthesia & intensive care*. - 2019. - № 1. - С. 80-87.

59.Молекулярні механізми розвитку енцефалопатії : монографія [Г. О. Ушакова, Я. В. Бабець, С. В. Кириченко] ; за ред. проф. Г. О. Ушакової. – Дніпро : ДНУ імені Олеся Гончара, 2017. – 203 с.

60.Яновська Г. О. Зміни метаболізму амінокислот при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії та їх залежність від клінічної симптоматики / Г. О. Яновська, О. Я. Гречаніна, Ю. Б. Гречаніна // Современная педиатрия. - 2017. - № 4. - С. 112-116. - doi:10.15574/SP.2017.84.112

61.Посохова С. П. Наслідки перинатальної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у недоношених новонароджених / С. П. Посохова, О. Ю. Кучеренко // Scientific digest of Association of obstetricians and gynaecologists of Ukraine. - 2020. - Вип. 1. - С. 34-40.

62.Стромило А. В. Нейротропна терапія гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в новонароджених дітей: Сучасний стан, проблеми та перспективи вирішення питання / А. В. Стромило, Т. С. Маліч // Universum. – 2024. – № 14. – С. 425–434. – DOI: doi.org/10.36074/universum.14.2024.

63. Рагімова Л. Р. (2025). Прогнозування несприятливих наслідків при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії у доношених новонароджених. «Світ Медицини та Біології» №1(91), 2025 рік , 090-096 сторінки, код УДК 616.831-002-005.4(075.8).DOI 10.26724/2079-8334-2025-1-91-90-96

64. Montaldo, P. et al. Whole-body hypothermia vs targeted normothermia for neonates with mild encephalopathy: a multicenter pilot randomized clinical trial. JAMA Netw. Open 7, e249119 (2024)..

66. Chalak, L. F. et al. Association between increased seizures during rewarming after hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and abnormal neurodevelopmental outcomes at 2-year follow-up: a nested multisite cohort study. JAMA Neurol. 78, 1484–1493 (2021).

67. Lewis, J. D. et al. Automated neuroprognostication via machine learning in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. Ann. Neurol. 97, 791-802 (2024).

68.Furtado MADS, Leite HR, Klettenberg MRP, Rodrigues VA, Ferreira LS, Marques MR, Cavalcante IO, Santos TS, Souza TG, Mendonça ASGB, Camargos ACR, Ayupe KMA. Translation and measurement properties of the Portuguese-Brazil version of the Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE-Br). *Rev Paul Pediatr.* 2024 Mar 25;42:e2023105. doi: 10.1590/1984-0462/2024/42/2023105.

69. Ouwehand, S. et al. Predictors of outcomes in hypoxic-ischemic encephalopathy following hypothermia: a meta-analysis. *Neonatology* 117, 411–427 (2020).

70.Eliks M, Gajewska E. The Alberta Infant Motor Scale: A tool for the assessment of motor aspects of neurodevelopment in infancy and early childhood. *Front Neurol.* 2022 Sep 14;13:927502. doi: 10.3389/fneur.2022.927502. PMID: 36188401; PMCID: PMC9515325.

71.Albuquerque, P. L. de, Guerra, M. Q. de F., Lima, M. de C., & Eickmann, S. H. (2017). Concurrent validity of the Alberta Infant Motor Scale to detect delayed gross motor development in preterm infants: A comparative study with the Bayley III. *Developmental Neurorehabilitation*, 21(6), 408–414. <https://doi.org/10.1080/17518423.2017.1323974>

72.Eliks M, Gajewska E. The Alberta Infant Motor Scale: A tool for the assessment of motor aspects of neurodevelopment in infancy and early childhood. *Front Neurol.* 2022 Sep 14;13:927502. doi: 10.3389/fneur.2022.927502.

73.ADIGÜZEL, H., ÇELİK, H.İ., SARIKABADAYI, Y.Ü. (2025). The Prechtl's General Movement Assessment, Hammersmith Infant Neurological Examination and Sensory Profile-2 in Prediction of Cerebral Palsy at Two Years of Age in High-risk Infants: A Retrospective Study. *Bezmialem Science*, 13(1), 1-9. doi:10.14235/bas.galenos.2024.48344.

74.Біостатистика. За редакцією професора В.Ф. Москаленка. К.:Книга плюс; 2009.184с.

75.Greenberg, Raymond S. Medical Epidemiology. New York, N.Y.: Lange Medical Books/McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2005. 196с.
<http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookId=337>.

76.Флетчер Р., Флетчер С. Вагнер Е. Клінічна епідеміологія.
Основи доказової медицини. М.:Медіа сфера.2004.352с.

77.Declaraton of Helsink and ICH Guidline for Good Clinical Practice.
Research and Development Clinical Trial operations. Dept. of Clinical.
Documantation.2003.58p.