

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 «Медицина»

на тему:

**«ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ
ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ
СИРОВАТКИ КРОВІ»**

Виконав:

здобувач вищої освіти VI курсу,

12 групи Медичного Факультету

222 “Медицина”, магістер

Цола В. М.

Керівник:

доцент кафедри педіатрії

та дитячих інфекційних хвороб,

к.мед.н Колюбакіна Л. В.

Рецензенти:

професор кафедри педіатрії та дитячих

інфекційних хвороб,

д.мед.н. Власова О. В.

завідувач кафедри педіатрії

та медичної генетики,

д.мед.н., професор Сокольник С. В.

ЗМІСТ

Вступ.-----	4
Розділ 1. Огляд літератури-----	10
1.1. Основні механізми формування ГПЕ-----	10
1.2. Методи діагностики ГПЕ-----	16
1.3. Показники біохімічних маркерів крові у прогнозуванні розвитку ГПЕ. -----	18
Розділ 2. Матеріали і методи дослідження-----	23
2.1. Матеріали дослідження-----	23
2.2. Методи дослідження-----	24
2.3. Дотримання принципів біоетики-----	24
Розділ 3. Результати власних досліджень-----	25
3.1. Особливості акушерського анамнезу та клінічних проявів ГПЕ залежно від перебігу захворювання-----	25
3.2. Динамка параклінічних показників у дітей з ГПЕ в процесі лікування-----	37
Розділ 4. Аналіз та узагальнення результатів досліджень-----	47
Висновки-----	56
Практичні рекомендації-----	58
Перелік використаних джерел-----	59

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

ГІЕ – Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія

ЦНС – Центральна нервова система

КЛС-Кислотно-лужний стан

ШВЛ – Штучна вентиляція легень

АЛТ - Аланінамінотрансфераза

АСТ - Аспартатамінотрансфераза

ЛДГ - Лактатдегідрогеназа

aЕЕГ - Амплітудно-інтегрована електроенцефалограма

n-CPAP - Nasal Continuous Positive Airway Pressure (Назальний постійний позитивний тиск у дихальних шляхах)

ВІТН – Відділення інтенсивної терапії новонароджених

pH - Кількісний показник кислотності або основності

ВЕ – Дефіцит основ

ВШ – Відношення шансів

ВР –Відносний ризик

АР-Абсолютний (атрибутивний) ризик

95% ДІ – 95% довірчий інтервал

ВСТУП.

Актуальність проблеми. Наразі важко переоцінити роль перинатальної патології центральної нервової системи (ЦНС) у формуванні неврологічної дисфункції та інвалідності дітей, віддалені результати якої можуть маніфестувати у різні строки, впливаючи на інтенсивність постнатального розвитку мозку та якісь життя у майбутньому.

Згідно статистичних даних ураження нервової системи у дітей посідають друге рангове місце серед причин дитячої інвалідності після уроджених аномалій розвитку, складаючи біля 50% випадків. В структурі дитячої інвалідності майже у 70-80% дітей із зазначеної когорти, ураження нервової системи зумовлені перинатальними факторами, серед яких гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) залишається провідною причиною неонатальних втрат та формування неврологічного дефіциту [1]. Формуючи показники неонатальної захворюваності та смертності, діти, які залишаються живими, найчастіше входять до когорти пацієнтів із особливими потребами та потребують тривалої спеціальної медичної та соціальної адаптації [2].

Віддалені наслідки перинатальних ушкоджень центральної нервової системи можуть супроводжуватися біологічною і соціальною дезадаптацією у вигляді мінімальної мозкової дисфункції, або підвищеної церебральної вразливості, дитячого церебрального паралічу, розумової відсталості, когнітивних порушень, епілепсії, гідроцефалії. Водночас, легкі порушення, які не супроводжуються інвалідізацією, часто сприяють у подальшому розвитку нейросоматичних захворювань у вигляді нейроендокринних, вегето-судинних, зорових та слухових порушень, труднощами у навчанні, поведінковими [3, 4].

Незважаючи на чисельні дослідження стосовно ранньої верифікації та можливостей прогнозування перебігу ГІЕ, ряд важливих питань залишається

недостатньо вивченими. Зокрема, це стосується пошуку доступних та інформативних додаткових методів діагностики, особливо в умовах з обмеженими ресурсами.

Останнім часом було проведено велику кількість досліджень у спробі зв'язати біохімічні маркери перинатальної асфіксії з неврологічними наслідками та стадіями ГІЕ. Так, доведено, що високий рівень лактату корелює з важкістю пошкодження мозку та може використовуватись як ранній маркер перебігу ГІЕ, так і предиктор несприятливого перебігу захворювання [5]. Згідно літературних джерел показано, що визначення рівнів АЛТ і АСТ важливі не тільки для діагностики, але й для моніторингу ефективності лікування, зокрема терапевтичної гіпотермії, що використовується для зниження нейрональних пошкоджень при ГІЕ. Порухення метаболічних процесів з розвитком гіпоглікемії сприяє виникненню ішемічного інсульту, паренхіматозного крововиливу, ушкодженню коркових нейронів, кортико-спінального тракту, базальних гангліїв та таламусу. Спектр ушкоджень включає в себе білу речовину, кору потиличної та тім'яних ділянок мозку. Відомо, що ГІЕ може ініціювати запальну системну відповідь в умовах відсутності інфекції. Останні дослідження показали, що високий вміст гострофазових показників інфекційно-запального процесу корелює з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку, низькою оцінкою за шкалою Апгар та ацидозом пуповинної крові [6, 7].

Складний комплекс метаболічних порушень, який виникає при гіпоксично-ішемічному ушкодженні ЦНС супроводжується накопиченням недоокиснених метаболітів, ураженням мітохондрій, розвитком енергетичної недостатності во всіх органів та тканинах, в тому числі, в головному мозку, що призводить до порушень пластичних процесів, ступінь змін яких прямо залежить від тривалості та тяжкості гіпоксії [8].

Не дивлячись на значні досягнення в області складних технологій моніторингу та знань патології плоду та новонародженого, наслідком перенесеного гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС є не тільки неврологічна захворюваність, але й загальновизнана причина важкого, довгострокового неврологічного дефіциту у дітей. Виходячи з вищенаведеного, питання щодо своєчасної і точної оцінки ступеня пошкодження нервової системи та прогнозування перебігу захворювання за даними метаболічних показників сироватки крові є не лише економічно вигідним, але й цілком виправданим з боку клінічної медицини.

Мета дослідження. Оптимізувати діагностичні підходи до верифікації тяжкості ГІЕ на основі вивчення біохімічних показників сироватки крові новонароджених.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні **завдання:**

1. Вивчити вплив факторів ризику на перебіг ГІЕ немовлят.
2. Встановити клініко-анамнестичні особливості перебігу ГІЕ різного ступеня тяжкості.
3. Вивчити біохімічні показники сироватки крові новонароджених у прогнозуванні перебігу ГІЕ.
4. Встановити діагностичну інформативність результатів клініко-лабораторного обстеження немовлят щодо верифікації тяжкості та перебігу ГІЕ.

Об'єкти дослідження: новонароджені діти, що перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію.

Предмет дослідження: біохімічні показники сироватки крові.

Апробація результатів.

1) Всеукраїнська науково-практична конференція «Здоров'я жінки. Сучасні перинатальні стратегії» 21-22.03.2025р., м. Чернівці. Доповідь на тему “Метаболічні показники сироватки крові новонароджених при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії”. Доповідач Цола Василь Михайлович.

2) XII Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів та молодих вчених «BIMCO 2025» 2-4 квітня, м. Чернівці. Доповідь на тему “Особливості метаболічних показників сироватки крові новонароджених при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії”. Доповідач Цола Василь Михайлович.

3) Colloquium-journal No35 (228), 2024 ст. 37-39. “Метаболічні порушення показників сироватки крові новонароджених при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії (огляд літератури)”.

Практичне значення отриманих результатів.

1. Наявність анамнестичних даних, як фетоплацентарна недостатність, порушення серцевого ритму, дистрес плоду, наявність меконіальних навколоплідних вод ($BP - 1.7$ (95%ДІ:0.85-3.42) при $ВШ - 3.88$ (95%ДІ:1.73-8.73)) є діагностично значущими факторами щодо формування тяжкого перебігу ГІЕ.

2. Наявність в динаміці клінічного спостереження у новонароджених ознак органної дисфункції з необхідністю тривалої підтримки дихальної функції, гемодинаміки, зниження толерантності до їжі та збереження глибоких неврологічних порушень, зокрема, порушення свідомості, судом, відсутність смоктального рефлексу формує когорту немовлят с несприятливим перебігом захворювання.

3. Початковий високий рівень лактату в сироватці крові у новонароджених з ГІЕ та наступні серійні його вимірювання є предиктором тяжкого перебігу захворювання з розвитком органної дисфункції.
4. Серед дітей з ГІЕ виявлення трансаміназемії в процесі клініко-лабораторного спостереження пов'язано з підвищеним ризиком розвитку неврологічних порушень.

Наукова новизна.

1. Удосконалені знання щодо визначення факторів ризику розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.
2. Встановлені клініко-анамнестичні особливості перебігу ГІЕ різного ступеня тяжкості в динаміці неонатального періоду.
3. Встановлені особливості біохімічних показників сироватки крові новонароджених залежно від тяжкості перебігу ГІЕ.
4. Отримані результати щодо інформативності визначення метаболічного профілю новонароджених у прогнозуванні перебігу ГІЕ, що створює підґрунтя для раннього клінічного виявлення органної дисфункції та диференційного підходу до лікування, зменшення частоти тяжких наслідків та підвищення ефективності неонатальної допомоги.

Особистий внесок магістра.

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

Структура і обсяг роботи.

Магістерська робота викладена на 65 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 (9 вітчизняних та 38 іноземних). Робота містить 6 таблиць, 5 діаграм.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Основні механізми формування ГІЕ.

Перинатальні гіпоксично-ішемічні ураження головного мозку у новонароджених немовлят різного гестаційного віку є однією з актуальних проблем медицини, займаючи провідне місце в структурі дитячої інвалідизації. Не дивлячись на застосування сучасних перинатальних технологій в неонатальній практиці, віддалені результати перенесеної ГІЕ можуть маніфестувати у різні строки, впливаючи на інтенсивність постнатального розвитку мозку та якісь життя у майбутньому.

Згідно статистичних даних в структурі дитячої інвалідизації біля 65-78% випадків зумовлені перинатальними ураженнями ЦНС [8, 9]. Прогноз соматичного та психо-неврологічного розвитку дітей, що перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію в ранньому неонатальному періоді залежить від ступеня гіпоксії та толерантності нервової системи до гіпоксичного впливу, що обумовлює індивідуальний ступень церебральних порушень.

Серед усіх причин ушкоджень ЦНС періоду новонародженості провідне місце, біля 50% випадків, посідає гіпоксично-ішемічною енцефалопатія. У розвинених країнах частота ГІЕ у доношених новонароджених складає 0,5 – 1 випадок на 1000, із них у 0,3 на 1000 немовлят в подальшому спостерігається грубий неврологічний дефект [10, 11].

Згідно статистичних даних в Україні найчастіше ураження ЦНС виявляють у дітей, народжених у строк, тоді як в розвинених країнах у глибоко недоношених немовлят. Так, за даними літературних джерел, серед передчасно народжених дітей в терміні гестації 28 тижнів та менше,

несприятливі наслідки, а саме інвалідизація та смертність, реєструються з частотою від 4 до 48 випадків на 1000 вагітностей, зі збільшенням цього показника зворотньо оберненого терміну гестації [12].

Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС – це клінічно визначений синдром порушення неврологічної функції в перші дні життя новонародженого на 35 тижні вагітності або після нього, що супроводжується ознаками поліорганної недостатності та проявляється труднощами у ініціації і підтримки дихання, гемодинаміки, пригнічення м'язового тону м'язів і рефлексів, порушенням свідомості й появою судом [13]. Не існує «золотого стандарту» тесту або раннього біомаркера для діагностики ГІЕ. Ризик гіпоксичного ураження ЦНС збільшується через наявність материнських, плодових, інтранатальних або неонатальних факторів, що супроводжується розвитком метаболічного ацидозу та гіпоксично-ішемічного ураження плода. Водночас, ці явища виникають менш ніж у половини дітей із ГІЕ, і в той же час, відсутність цих факторів не виключає встановлення діагнозу.

Гіпоксично-ішемічне ураження мозку на клітинному рівні розвивається у три етапи. Так, на першому етапі, згідно сучасних уявлень, пусковим механізмом розвитку ГІЕ є поєднання гострої та/або хронічної гіпоксії, що супроводжується розвитком гіпоксії-ішемії зі зменшенням мозкового кровоплину з наступним неспецифічним ураженням, в першу чергу, головного мозку та поетапним залученням в патологічний процес багатьох інших органів та систем.

Гіпоксія та ішемія мозку, пов'язані як із системною гіпоксемією, метаболічними порушеннями, так і зниженням мозкового кровоплину – це основні патологічні процеси, які призводять до зниження енергетичних запасів в клітинах головного мозку і деполяризації клітинних мембран, вивільнення нейротрансмітерів з наступним нейрональним пошкодженням. А у другу фазу, яка запускається через 4-6 годин, фазу реперфузії-реоксигенації, характерна безповоротня загибель клітин. У доношених

немовлят церебральна гіперперфузія призводить до ураження кори головного мозку та парасагітальних зон у місті розділу передніх, середніх та задніх мозкових артерій [14]. У передчасно народжених дітей найчастіше вражаються перивентрикулярні зони навколо бокових шлуночків, що призводить до формування ДЦП [15]. За даними R. C. Vannucci доведено, що нетривала дія гіпоксії викликає зворотні зміни структур мозку: периваскулярний і перифокальний набряк мозку та діapedезні крововиливи, а тривала дія супроводжується дистрофією нейронів, проліферацією глії, формуванням лейкомаляції та перивентрикулярними-інтравентрикулярними крововиливами. При цьому в патологічний процес залучаються як верхні шари кори півкуль головного мозку, так й зоровий бугор та підкоркові ядра.

На клітинному рівні перші дві фази пошкодження нейронів супроводжуються ранньою (первинною) та відтермінованою (вторинною) нейрональною загибеллю. На початковому етапі розвитку ГІЕ втрачається ауторегуляція мозкового кровоплину, що робить його залежним від системної гемодинаміки з наступним розвитком ішемічного інсульту з обмеженим кровопостачанням. Внаслідок цього розвивається внутрішньоклітинна енергетична недостатність: зниження синтезу АТФ, дестабілізація клітинних мембран, що супроводжується трансмінералізацією та призводить до набряку мозку, активації глутамат-збуджуючих рецепторів, накопиченням кальцію в цитоплазмі з активацією кальцій-залежних протеаз, ліпаз, дезоксирибонуклеаз, розвитком мітохондріальної дисфункції із залученням в патологічний процес все більшої кількості клітин з проградієнтним перебігом хвороби [16]. Для третьої фази характерна активація імунної системи з наступним розвитком нейрозапального процесу [17].

Внаслідок гіпоксії та неадекватної церебральної перфузії змінюються процеси окисного фосфорилування, активізується анаеробний гліколіз,

знижується рівень макроергійних сполук, підвищується рівень лактату, що свідчить про порушення внутрішньоклітинного балансу в клітинах нервової системи. Активація протеолітичних ферментів, збільшення синтезу оксиду азоту, підвищення перекисного окиснення ліпідів з розвитком окисного стресу, супроводжується лізисом нейронів та незворотніми змінами структури та функції нервових клітин [18].

Підвищення рівня молочної кислоти та рівня PCO_2 супроводжується зниженням артеріального тиску та швидкості мозкового кровоплину. Фаза вторинного нейронального порушення, яка починається через 2-6 години після початкового інсульту, продовжується 48-72 години. У період реперфузії/реоксигенації під час проведення підтримуючої терапії продовжується біохімічний метаболічний каскад патофізіологічних реакцій: оксидативний стрес, ейкозотоксичність, неспецифічна запальна реакція мікроглії, дисфункція мітохондрій, що посилює не тільки метаболічну катастрофу, але й супроводжується церебро-васкулярними порушеннями [19].

Загибель нейрональних та гліальних клітин, яке розпочинається в перші години життя, продовжується впродовж наступних тижнів та місяців спочатку за рахунок некрозу, а потім апоптозу клітин [20].

Антидіуретичний гормон (АДГ) відіграє свою роль у генезі перинатальних ушкоджень ЦНС. Так, синдром надлишкової продукції АДГ, як і синдром недостатньої секреції АДГ супроводжуються порушенням водно-електролітного балансу, що посилює інтерстиціальний набряк мозку [21].

Відомо, що гіпоксія запускає синдром системної запальної відповіді з гіперпродукцією прозапальних медіаторів (цитокінів, хемокинів) як в ЦНС, так і в органах-мішенях, які відіграють свою роль у реалізації запалення та пошкодження клітин головного мозку. Активація мікроглії є початковим

етапом запальних реакцій ЦНС та ініціює запальну відповідь в умовах відсутності інфекції, чітко корелює низькою оцінкою за шкалою Апгар, ацидозом. Одним із маркерів системної запальної відповіді є С-реактивний білок, який може бути предиктором ушкодження головного мозку [22].

На сьогодні відомо, що СРБ продукується не тільки печінкою, але й синтезується нейронами, кишечником, жировою тканиною, легневими епітеліальними клітинами, моноцитами, макрофагами та лімфоцитами [23].

Наслідки цього запалення поруч з дестабілізацією клітинних мембран з подальшим розвитком електролітного дисбалансу вмісту натрію, калію, кальцію та магнію супроводжуються не тільки зменшенням кількості нейронів з можливим збереженням цих процесів у подальші роки життя, але й розвитком поліорганної недостатності [24, 25].

Таким чином, основними ланками патогенезу ГІЕ є:

- метаболічна катастрофа, пусковим механізмом якого є дефіцит кисню з наступним розвитком ацидозу, накопиченням амінокислот та вільних радикалів; дисбаланс обміну макроергійних сполук; активація факторів запалення та апоптозу [26];
- церебро-васкулярні розлади з втратою ауторегуляції мозкового кровоплину;
- особливості обміну простагландинів: надмірний синтез вазоконстриктора – тромбосану, дефіцит вазодилататору – простацикліну, надмірний синтез лейкотриєнів, гормонів, що призводить до дефіциту мозкового кровотоку;
- активація оксиду азоту, що супроводжується розширенням прекапілярних судин, зниженням адгезії та агрегації тромбоцитів, активацією синтезу стрес-білків, які захищають клітину від пошкодження. Але

гіперпродукція оксиду азоту має пошкоджуючу дію на нервову клітину, спричиняючи розрив ланцюгів ДНК, викликаючи апоптоз;

- надмірна продукція антидіуретичного гормону при гіпоксії, але при розвитку внутрішньошлуночковому крововиливу відбувається ураження гіпоталамічного тракту з формуванням синдрому недостатньої секреції антидіуретичного гормону. Ці стани призводять до розвитку інтерстиціального набряку мозку;

- локалізація уражень мозку: для передчасно народжених дітей характерна перивентрикулярна лейкомаляція переважно в ділянці зовнішніх бокових кутів шлуночків біля отвору Монро, що призводить до спастичних диплегій та тетраплегій [27].

У доношених – ураження переважно парасагітальних відділів кори головного мозку лобних та тім'яних ділянок, що призводить до атрофії звивин. Відмічається також селективні некрози нейронів кори, гіпокампу та своєрідний патологічний процес в базальних гангліях, який носять назву «status mormoratus». Ці порушення можуть призвести до двостороннього хоріоатетозу, або стати причиною мінімальної мозкової дисфункції, труднощами при навчанні;

- цитотоксичний набряк, який обумовлений каскадом “збуджуючих” амінокислот – глутамату, який знаходиться в більшості нейронів мозку та надмірно вивільняється в інтерстицій при дефіциті енергії, що призводить до входу в клітину іонів Na^{2+} та Ca^{2+} , а потім і води з розвитком набряку. Глутаматна реакція сприяє поширенню ураження поза ішемізованих ділянок мозку та призводить до апоптозу клітин;

- поетапне пошкодження нейронів з початковою ішемічною фазою та смертю клітин в зонах гіпоперфузії з наступним через 4-6 годин розвитком фази реперфузії / реоксигенації з вторинною загибеллю нейронів з проградієнтним ушкодженням тканини мозку.

- активація синдрому системної запальної відповіді з гіперпродукцією прозапальних медіаторів (цитокінів, хемокинів) як в ЦНС, так і в органах-мішенях, які відіграють свою роль у реалізації запалення та пошкодження клітин.

Перинатальні ушкодження ЦНС мають хвилеподібний перебіг з маніфестацією в критичні періоди постнатального віку. Доведено, що існує так зване коротке терапевтичне вікно (30 хв-6 год.), впродовж якого лікувальні втручання є найбільш ефективними щодо зменшення тяжкості вторинного нейронального пошкодження головного мозку. Після початкової реанімації та стабілізації стану лікування ГІЕ зводиться до підтримки вітальних функцій та застосування лікувальної гіпотермії в перші 6 годин після народження. Основною метою є запобігання подальшому пошкодженню мозку у таких дітей [28].

Рання та точна верифікація оцінки тяжкості ГІЕ залишається однією із складних завдань в неонатальній практиці. Це обумовлено тим, що сучасні оцінки ризику обмежені першими годинами життя та невизначеністю тяжкості ушкодження ЦНС, враховуючи проградієнтне ураження головного мозку [29].

1.2.Методи діагностики ГІЕ

Американський коледж акушерів та Американська академія педіатрії рекомендує для постановки діагнозу ГІЕ наступні критерії: -наявність травмуючого епізоду, що виник безпосередньо перед або під час пологів; - реєстрації серцевого ритму плода, що відповідає антенатальному або інтранатальному ураженню; - наявність фетального ацидозу та низька оцінка за шкалою Апгар; - ознаки поліорганної недостатності; - нейровізуалізація за допомогою МРТ [30].

В практичній діяльності клінічна оцінка ступеня тяжкості перебігу ГІЕ традиційно базуються на оцінці чинників ризику перебігу вагітності та

пологів, стану новонародженого, оцінки за шкалою Апгар, клінічному обстеженні, оцінки неврологічного стану з визначенням ступеня тяжкості ГІЕ за шкалою Sarnat, оцінки неонатальної коми за модифікованою шкалою Глазго. В той же час рання та своєчасна верифікація тяжкості перебігу ГІЕ залишається однією з складних завдань в неонатальній практиці. Не дивлячись на застосування сучасних методів нейровізуалізації: аЕЕГ, використання протонної магнітно-резонансної спектроскопії, біологічних маркерів ушкодження ЦНС з визначенням нейронспецифічної енолази, нейротрофічного фактору мозку, білку S100, гліального фібрилярного кислого білку, запальних цитокінів / хемокинів, питання прогнозування ранніх та довготривалих наслідків перебігу захворювання залишається невирішеним у зв'язку із незрілістю головного мозку та провідних шляхів збудження, недиференційованою реакцією на подразники, відсутністю вербального спілкування та розвитком неконтрольованого каскаду патологічних біохімічних реакцій з наступним проградієнтним ушкодженням речовини головного мозку, і в той же час, у зв'язку із високою нейропластичністю головного мозку на фоні динамічних змін дозрівання, диференціації та утворенням нейронних шляхів у ЦНС залежно від гестаційного віку [31].

На сучасний час виявлені багаточисельні фактори ризику щодо впливу на перебіг та ефективність лікування ГІЕ. До них можна віднести тяжкість ушкодження ЦНС, відтермінований початок лікування, наявність судом, метаболічні порушення, а саме: гіпо- або гіперглікемія, гіпероксія, гіпокапнія. Наявність коморбідних захворювань, в першу чергу неонатального сепсису, може вплинути на несприятливий перебіг неврологічного захворювання [32, 33].

Вроджені порушення метаболізму та деякі генетичні захворювання можуть імітувати неврологічні порушення, притаманні ГІЕ, що

утруднює своєчасну діагностику та потребує застосування сучасних методів діагностики, зокрема хромато-мас-спектрометрії.

Враховуючи, що клінічні методи оцінки ступеня неврологічного дефіциту доволі обмежені, а застосування сучасних діагностичних методів досліджень не завжди доступні, пошук простих, швидких та малоінвазивних методів, які корелювали би з тяжкістю ішемічного ушкодження та наслідками ГІЕ, залишається актуальним.

1.3. Показники біохімічних маркерів крові у прогнозуванні розвитку ГІЕ.

Збереження високих показників захворюваності та інвалідизації у новонароджених з ГІЕ свідчить про необхідність пошуку надійних та швидких методів діагностики, особливо в умовах обмежених ресурсів. Запропоновані на сьогодні сучасні методи, а саме визначення нейрон-специфічної енолази, білку S-100, гліального фібрилярного кислого протеїну, мікро-РНК, мозкової креатинкінази внаслідок відсутності порогових величин, нормативних референтних концентрацій та недоступності для використання в практичній медицині, дозволяє розширити діагностичний пошук стосовно інших методів діагностики [34].

Неонатальна енцефалопатія (НЕ) залишається гострою, актуальною та невирішеною проблемою у практиці педіатрії та неонатальної інтенсивної терапії, як в Україні, так і в усьому світі. Неонатальна енцефалопатія є одним з частих захворювань періоду новонародженості, у всьому світі захворюваність становить понад 1 млн новонароджених і коливається від 1 до 8 на 1000 живонароджених у розвинених країнах і досягає 26 на 1000 живонароджених у слаборозвинених регіонах. Близько чверті цих новонароджених гине, у чверті відзначаються помірні чи тяжкі порушення функції центральної нервової системи. У якості потенційних біомаркерів ушкодження нервової системи тестувалися гази крові, рівні лактату,

печінкові ферменти, рівень глюкози в сироватці крові. Доведено, що внаслідок дії гіпоксії та ішемії у ЦНС виникають взаємодії складних механізмів, які безпосередньо пов'язані з біохімічними змінами. Так, одним із основних аспектів при ГІЕ є порушення кислотно-основного стану організму. Показано, що у випадку гіпоксії та поганої перфузії тканин аеробний механізм через цикл Кребса не підтримується і клітини задля збереження енергобалансу переходять на анаеробний, що супроводжується збільшенням продукції та накопиченням лактату в сироватці крові. Внаслідок перенесеної асфіксії лактат тривалий час виводиться нирками [35].

Враховуючи, що лактат крові швидко та легко можна визначити, останнім часом його стали використовувати в якості показника низької оксигенації мозку або мітохондріальної дисфункції при неврологічних захворюваннях. Так, у роботі А. Симович та співавторів (2015) доведено, що за умови визначення в сироватці крові впродовж 1-6 годин після народження рівня лактату у концентрації його біля 8.7 ммоль/л за рахунок високої діагностичної цінності: чутливість 80%, специфічність 82% може вказувати на розвиток ГІЕ II-III ступеня. Його показник більше 9.4 ммоль/л може бути предиктором несприятливого перебігу хвороби (чутливість 75%, специфічність 74.4%). Згідно даних Scot H. F. et al [36] у дітей, які знаходяться в реанімаційних відділеннях, рання гіперлактатемія пов'язана з підвищеним ризиком розвитку дисфункції органів та тяжкістю стану. Це потребує визначення рівню лактату сироватки крові в якості діагностичного маркера тяжкості перебігу захворювання, який є навіть більш чутливим, ніж показники рН або дефіцит основ.

На додаток до клінічного обстеження, серед інших методів моніторингу, проведення аЕЕГ/ЕЕГ, МРТ та біохімічного аналізу крові з визначенням рівнів рН, бікарбонатів, лактату тропоніну-Т, АЛТ, ЛДГ, тобто маркерів гіпоксії є доступним для більшості неонатологів. У роботі І. Фан

(2021) показано, що визначення рівня лактату та індексу пульсації (ІП) середньої мозкової артерії впродовж 6 годин постнатального життя (лактат: ВШ: 1,28, 95% (Ді: 1,00–1,63); ІП: ВШ: 0,04, 95% (Ді: 0,003–0,59)), або після проведення гіпотермії на 4 добу життя (лактат: ВШ: 5,31, 95% (Ді: 1,16–24,43); ІП:ВШ: 0,002, 95% (Ді: 0,00–0,69)) є незалежними предикторами несприятливих наслідків за умови значень рівнів лактату 14 та 2.8 ммоль/л, а ІП -1.15 та 1.05 відповідно через 6 годин життя та на 4 добу.

У дослідженні Хенді Єлмурсі (2021) вимірювали рівні ЛДГ, використовуючи взірці слини новонароджених дітей через 12 годин після народження. Показано, що рівень ЛДГ у слині новонароджених можна розглядати як швидкий та неінвазивний метод з показниками чутливості 98,3% та специфічності 97,6% у якості предиктора ГІЕ.

Ушкодження клітин внаслідок дії гіпоксії-ішемії після перенесеної асфіксії супроводжується втратою ферментів. В дослідженні Матіаса Карлсона та співавторів (2010), яке присвячено вивченню рівнів ЛДГ, АЛТ та АСТ в сироватці крові у немовлят з асфіксією впродовж перших 12 годин після народження, доведено, що ці показники з чутливістю 100% та специфічністю 97% можуть передбачати несприятливі наслідки перебігу ГІЕ.

В роботі М. Т. Єске-Руїс та співавторів (2003) проаналізовані зміни в крові аміаку та трансаміназ в перші 48 годин після народження у немовлят, які перенесли асфіксію. Відмічено, що підвищений рівень трансаміназ, особливо рівень АСТ, пропорційно збільшується тяжкості перебігу ГІЕ.

Одним із інтегральних біохімічних показників, якій є основним джерелом енергії для ЦНС та відображає процеси анаеробного гліколізу, є глюкоза.

Під час внутрішньоутробного розвитку плоду приблизно 90% глюкози, яка циркулює в крові, приймає участь в окислювальних біохімічних реакціях у тканинах мозку. Депонування вуглеводів в ЦНС не відбувається. Після народження цей шлях енергетичного постачання припиняється, що супроводжується зниженням концентрації глюкози в сироватці крові дитини. За таких умов навіть здорове немовля починає використовувати альтернативні джерела, включаючи жирні кислоти, лактат, кетонів тіла. Розвиток перинатальної асфіксії в умовах зниження рН крові та високоенергійних фосфатів, підвищення рівня лактату порушує метаболічні процеси, що призводить до виснаження запасів глікогену та зменшення рівня глюкози в сироватці крові [37].

Вплив низького рівня глюкози на розвиток нервової системи активно дискутується. Багаточисельні дослідження показують, що гіпоглікемія сприяє виникненню різних неврологічних порушень в постнатальному житті, а саме: судомному синдрому, розвитку ішемічного інсульту, паренхіматозному крововиливу, ушкодженню коркових нейронів, кортико-спінального тракту, базальних гангліїв та таламусу, затримкою психомоторного розвитку, порушенням когнітивних функцій у подальшому. Спектр ушкоджень включає в себе білу речовину та кору потиличною та тім'яних ділянок мозку [38].

У роботі Джеймс П. Бормана та Джейн М. Хоудон (2015) доведений взаємозв'язок між гіпоглікемією (рівень глюкози менше за 2.6 ммоль/л) впродовж 24 годин після народження та розвитком ураження кортикоспінального тракту з несприятливим перебігом захворювання (OR 3.72, 95% ДІ 1.02-13.5). Навіть безсимптомні епізоди гіпоглікемії в неонатальному віці у подальші періоди життя супроводжуються дефіцитом уваги та мало мозковою дисфункцією.

Найбільш несприятливі наслідки спостерігаються за умови одночасної дії гіпоглікемії та церебральної гіпоксії внаслідок синергічної дії вказаних факторів [39, 40, 41].

Ушкодження нервової тканини внаслідок дії гіпоксії та ішемії супроводжується складною взаємодією механізмів різних рівнів, які безпосередньо пов'язані з біохімічними змінами. Виявлення впливу метаболічних порушень на процес формування перинатального ушкодження ЦНС новонароджених на підставі дослідження в динаміці деяких біохімічних показників сироватки крові є актуальним та перспективним в умовах обмежених можливостей.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛІ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

2.1. Матеріали дослідження.

Для вивчення біохімічних показників сироватки крові новонароджених щодо верифікації тяжкості перебігу ГІЕ проведено ретроспективний аналіз 54 медичних карт новонароджених, які лікувалися в ОКНП «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці з приводу ГІЕ.

Робота виконана на кафедрі педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету МОЗ України. Завідувач кафедри д.мед.н., професор О. К. Колоскова.

Критеріями включення були: наявність у дитини діагностичних критеріїв ГІЕ, неонатальний період життя, оцінка за шкалою Апгар при народженні 7 та менше балів на першій хвилині життя.

Критеріями виключення були: наявність у новонароджених вроджених порушень метаболізму та уроджених вад розвитку; термін гестації менше 36 тижнів; вік від 28 днів;

Критерії встановлення діагнозу:

Діагноз «гіпоксично-ішемічна енцефалопатія» встановлювався відповідно до Наказу МОЗ України від 26.03 2025 № 536 «Уніфікований клінічний протокол спеціалізованої медичної допомоги «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомога новонародженим» [42]; за шкалою Sarnat (Sarnat H. B., Sarnat M.S., 1976 , у модифікації Hill A., Volpe I. I.,1994) [43].

Залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання сформовано дві групи спостереження. До I клінічної групи увійшли новонароджені помірного ступеня тяжкості з оцінкою за шкалою Sarnat I ступеня. II

клінічну групу сформували новонароджені з тяжким перебігом захворювання з оцінкою за шкалою Sarnat II- III ступеня.

2.2. Методи дослідження.

Клініко-анамнестичні: аналіз перинатального анамнезу, анамнезу хвороби новонародженого та клінічного перебігу захворювання, лабораторних методів дослідження сироватки крові: рівнів глюкози, лактату, трансаміназ за загально прийнятими методиками.

Отримані результати дослідження аналізували за допомогою комп'ютерного пакету «Statistica 6» StatSoft і ExcellXP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Для порівняння середніх абсолютних значень використовували критерії Стюдента (Pt), а для порівняння двох часток (у%) - критерій кутового перетворення Фішера (P). Розбіжності вважали вірогідними при результатах $P < 0.05$ [44].

Оцінка ризику реалізації події проводилася з урахуванням атрибутивного (AP) і відносного (BP) ризиків з урахуванням відношення шансів (BШ) із довірчим інтервалом 95%.

2.3. Дотримання принципів біоетики.

Дослідження проведене з урахуванням основних положень біоетики, викладених у GCP ICH та Гельсінській декларації щодо досліджень і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України (2002 р.) [45].

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Особливості акушерського анамнезу та клінічних проявів ГІЕ залежно від тяжкості перебігу захворювання.

У ході дослідження відповідно до поставленої мети проведений ретроспективний аналіз 54 історій хвороб дітей, які лікувались з приводу ГІЕ.

Загальна клінічна характеристика груп спостереження наведена в таблиці 3.1.

Клінічна характеристика груп спостережень

Таблиця 3.1

Клінічні групи, n	Гестаційний вік (тижні)	Стать (хлопчики)	Задовільний соціальний статус	Зареєстрований шлюб
I n-13	38.8	53.8%	69.2%	84.6%
II n-41	38.0	58.5%	75.6%	78.0%
P	НВ	НВ	НВ	НВ

НВ-немає відмінностей

Таким чином, за основними клінічними характеристиками групи порівняння суттєво не відрізнялися. Серед обстежених дітей у міській місцевості проживало в I клінічній групі 19.5% пацієнтів проти 53.5% ($P < 0.05$) немовлят II клінічної групи. а в сільській відповідно 80.5% та 46.5% ($p < 0.05$).

Аналізуючи соціальний статус сімей, який відображає соціально-економічні проблеми і може сприяти розвитку ГІЕ немовлят, відзначено, що

переважна кількість дітей обох груп спостереження народилися від батьків із задовільним соціальним статусом та у зареєстрованому шлюбі. Водночас у I клінічній групі 8.3% батьків не були працевлаштовані. У групі порівняння таких родин було у 12.1% спостережень ($P>0.05$). Кількість тимчасово переміщених осіб в обох клінічних групах склала відповідно 7.6% проти 7.35% ($P>0.05$) випадків. Середній вік батьків обстежених дітей груп порівняння суттєво не відрізнявся. Так, середній вік матерів немовлят I клінічної групи становив 31.5 роки та 30.8 роки ($P>0.05$) матерів II клінічної групи. Середній вік батьків груп порівняння становив 35 та 34.6 ($P>0.05$) років відповідно.

Діти, залучені у дослідження, переважно народжувались від першої та другої вагітності. За паритетом пологів майже кожна третя дитина (38.4%) I групі спостереження народилися від I вагітності та кожна третя дитина (34,1%) II клінічної групи ($P>0.05$). Переважно діти народжувались у головному передлежанні (100 % та 84,6% випадків відповідно) ($P>0,05$). Серед немовлят II клінічної групи у 2-х дітей зареєстровано сідничне (7.6%) та ще у 2-х (7.6%)- поперечне передлежання.

Родорозрішення матерів I клінічної групи у 83.6% випадків відбувалося природним шляхом та у 15.4% спостережень шляхом кесарського розтину. У групі порівняння наведений характер родорозрішення реєструвався у 53.6% ($P>005$) та 41.4% спостережень ($P<0.05$), а за допомогою застосування вакуум-екстракції народилося 2 немовлят (5 %).

При аналізі даних анамнезу відмічено, що вагітність і пологи мали ускладнений характер у матерів обох груп спостереження. Так, наявність перинатальних факторів ризику розвитку ГІЕ відмічалися у 100% випадків матерів I групи спостереженням проти 89.7% ($P>0.05$) пацієнтів групи порівняння, що співпадає з літературними даними, згідно яких у приблизно половини дітей, які потребували реанімаційної допомоги після народження, відсутні будь-які чинники ризику (Наказ МОЗ № 536).

Було досліджено вплив найважливіших перинатальних факторів ризику на перебіг захворювання немовлят. Порівняльний аналіз анамнестичних показників перебігу вагітності та пологів у матерів груп спостереження представлений у таблиці 3.2.

Показники акушерського і перинатального анамнезу новонароджених клінічних груп порівняння (у %)

Таблиця 3.2

Показник	I група	II група	P
Фетоплацентарна недостатність	-	14.6%	
Анемія під час вагітності в анамнезі	7.6%	7.3%	>0.05
Багатоплідна вагітність	7.7%	9.7%	>0.05
Частота ЕКО	-	2.4%	
Дифузний зоб	7.7%	4.8%	
Багатоводдя	7.7%	4.8%	
Порушення серцевого ритму плоду	-	19.5%	
Передлежання плаценти	-	7.3%	
Кровотеча під час пологів	-	4.8%	
Дистрес плода	-	17.1%	
Меконіальні води	9.1%	28.0%	<0.05
Обвиття пуповини	15.3%	14.6%	>0.05

Наведені дані дають підстави вважати, що попри відсутність суттєвих відмінностей наведених даних, наявність меконіальних навколоплідних вод (ВР– 1,7 (95%ДІ:0,85-3,42) при ВШ – 3,88 (95%ДІ:1,73-8,73)) виявився діагностично значущим фактором щодо формування тяжкого перебігу ГІЕ.

Поряд із даними факторами ризику у породіль II клінічної групи визначалися й інші акушерські перинатальні чинники ризику. Так, випадки фетоплацентарної недостатності виявлені у 14.6% матерів, порушення серцевого ритму відмічені у 19.5% плода, ознаки дистресу плоду мали місце 17.5% спостережень. Маткові кровотечі траплялися у 4.8% вагітних цієї групи спостереження, а у 7.8% випадків виявлено передлежання плаценти, а 2.4% немовлят народилися в результаті екстракорпорального запліднення. Вказані фактори виявилися предикторами щодо формування тяжкого перебігу захворювання немовлят. Водночас, рубець на матці мав місце у 15.3% матерів I клінічної групи та у 21.9% у II групі ($P>0.05$). Шкідливі звички у вигляді тютюнопаління визначалися майже вдвічі частіше у матерів дітей з легким перебігом ГІЕ, показник якого становив 8.3% проти 4.8% пацієнтів II групи спостереження ($P>0.05$).

Проведене дослідження впливу перинатальних інфекційно-запальних чинників ризику на перебіг захворювання носило різноплановий характер та виявилось статистично незначущим. Такі анамнестичні дані, як вказівки на пієлонефрит у матерів майже з однаковою частотою зустрічався в обох групах спостереження: у 15.3% вагітних I групи проти 12.2% ($P>0.05$) випадків II клінічної групи, а бактеріурія в будь-якому терміні гестації мала місце відповідно у 16.6% та у 2.4% ($P<0.05$) спостережень. Безводний проміжок більше 18 годин та пренатальний скринінг на стрептокок групи В траплялися у 2.4% у породіль II групи порівняння. Поряд із даними факторами ризику, у породіль груп спостережень жодних вказівок на передчасний розрив плідних оболонок, наявність кольпіту, хоріоамніоніту, підвищення температури тіла не визначалися.

Таким чином, отримані дані вказують на відсутність впливу анамнестичних інфекційно-запальних захворювань матері на виразність клінічних проявів ГІЕ.

Водночас, наявність анамнестичних перинатальних чинників ризику перебігу вагітності та пологів вплинуло на процес подальшої постнатальної адаптації немовлят, оскільки низька оцінка за шкалою Апгар (1-3 бали) на 1-й хвилині позаутробного життя та збереження низької оцінки за шкалою Апгар на 5-й хвилині є індикатором прогностично несприятливих наслідків перебігу захворювання.

Проведене дослідження показало, що оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя в групах порівняння становила відповідно 7.8 проти 6.5 балів ($P < 0.05$), а на 5-й хвилині 8.4 та 7.8 балів ($P > 0.05$). Високі оцінки за шкалою Апгар, напевно, пов'язані із суб'єктивною оцінкою тяжкості стану дитини при народженні. Відповідно до «Рекомендацій щодо встановлення діагнозу - Асфіксія при народженні», це захворювання визначається як окрема нозологічна форма з характерними лабораторними ознаками несприятливого впливу гіпоксії на організм плода до або під час пологів: значного метаболічного або змішаного ацидозу у крові, а також клінічних симптомів кардіо-респіраторної та неврологічної депресії новонародженого з подальшим розвитком енцефалопатії та поліорганної дисфункції (наказ МОЗ № 536). Підтвердженням цих рекомендацій виявилися наші дані, згідно яких у немовлят I клінічної групи на першу добу позаутробного життя показники газового складу крові виявилися наступними: $pH-7.35$; дефіцит основ (BE)-4.95 ммоль/л. У пацієнтів з тяжким перебігом ГІЕ – $pH-7.13$ ($P < 0.05$); дефіцит основ (BE)-12.5 ммоль/л ($P < 0.05$). Прямими показниками, які підтверджували дані щодо переважання у II групі порівняння тяжко хворих дітей, слугували вказівки щодо необхідності проведення початкової, реанімаційної та післяреанімаційної допомоги для стабілізації стану, тривалість кисневої терапії, зокрема ШВЛ та застосування вазоактивних препаратів для підтримки гемодинаміки. Так, у I клінічній групі реанімаційної допомоги у пологовій залі після народження потребувало 7.7% немовлят, а післяреанімаційної допомоги з

проведенням респіраторної підтримки за потреби кисневої дотації та nCPAP-терапії 15.4% дітей проти 21.0% ($P<0.05$) (BP-1,58 (95%ДІ:0,72-3,45) при ВШ – 3,18 (95%ДІ:1,32-7,67)), та 25.0% ($P>0.05$) BP-1,3 (95%ДІ:0,74-2,33) при ВШ – 1,83 (95%ДІ:0,9-3,7)) групи порівняння. ШВЛ проводилася у 12.5% новонароджених II клінічної групи порівняння. Показники предуктальної сатурації становили відповідно 94% та 90% ($P>0.05$) відповідно. Лікувальна гіпотермія проводилася трьом дітям (7.3%) з тяжким перебігом ГІЕ.

Проведене клінічне обстеження на етапі перинатального центру показало, що у немовлят II клінічної групи більш виразні показники тяжкості асоціювали як з виразністю патологічних порушень з боку легень, так і з порушенням гемодинаміки. Вказівки на наявність дихальних порушень у вигляді напруження крил носу та кряхтіння, ретракції грудної клітини, патологічне апное зустрічалися у цих немовлят відповідно в 4.1%, 8.3%, 8.3% та 8.3% випадків проти жодної дитини I клінічної групи. Прояви респіраторного дистресу, оцінені за шкалою Довнеса в середньому 5 балів, реєстрували у дітей з тяжким перебігом ГІЕ проти 2.6 бали ($P<0,05$) випадків пацієнтів I групи відповідно.

Водночас, гемодинамічні порушення з однаковою частотою зустрічалися в обох групах спостереження, що потребувало застосування добутаміну в I клінічній групі у 11.1% випадків та у 15.3% ($P>0.05$) групи порівняння. Проте тривалість лікування та дози добутаміну склали у пацієнтів I групи 3 дні в дозі 5 мкг/кг/хв проти 5 днів та дози 10 мкг/кг/хв ($P<0.05$) (BP-1,37 (95%ДІ:0,48-3,86) при ВШ – 2,1 (95%ДІ:0,69-6,41)).

Зі сторони периферичної гемодинаміки схильність до олігоанурії зберігалася під час лікування у пацієнтів з тяжким перебігом ГІЕ, показник якого склав в середньому 2.1 мл/кг/год проти 7.3 мл/кг/год ($P<0.05$) у немовлят I клінічної груп. Ознаки порушення гемокоагуляції у вигляді

шкірного геморагічного висипу виявлялися лише у двох (8.3%) пацієнтів II клінічної групи. Майже у кожній третій дитини (27.7%-27.1% відповідно) груп порівняння виявлялося жовтяничне забарвлення шкірних покривів.

Різноманітні неврологічні порушення: тремор, гіпотонія, відсутність смоктального рефлексу відмічалися у немовлят обох груп спостереження без чіткої статистичної достовірності. Оцінка глибини порушення свідомості дозволила виявити патологічні зміни у дітей груп спостереження. Водночас, тенденція до більш виразних ознак неврологічних порушень була притаманна дітям II групи порівняння. Так, кома за шкалою Томсона (6-7 балів) спостерігалася переважно у пацієнтів II клінічної групи: у 66.7% немовлят проти 37.5% ($P < 0.05$) випадків відповідно, а середня оцінка за шкалою Глазго становила 10.5 бали проти 12.7 балів ($P > 0.05$). В той же час порушення свідомості у вигляді глибокого оглушення реєструвалися у 33.3% (ВР-1,86 (95%ДІ:0,9-3,68) при ВШ – 5,04(95%ДІ:2,26-11,24)) випадків у дітей з тяжким перебігом ГЕ і лише 9.0% ($P < 0.05$) новонароджених I групи порівняння, а сопор-у 25.5% проти 18.8% ($P > 0.05$) відповідно.

Аналіз показників нутритивного статусу показав, що у 45.8 % пацієнтів II клінічної групи проводилося парентеральне харчування проти 27.2% ($P > 0.05$) дітей I клінічної групи.

Представлені дані дають підстави вважати, що клінічні ознаки органної дисфункції найбільш яскраво визначалися у пацієнтів II клінічної групи спостереження.

Проведення порівняльної оцінки важкості стану немовлят в динаміці на 1-у, 3-ю та 7-у добу перебування у ВІТН ОДКЛ показало збереження показників тяжкості перебігу захворювання у дітей груп порівняння. Практично всі новонароджені переведені у відділення до 3-ої доби життя.

Комплексне клінічне обстеження на 1-у добу перебування у ВІТТН новонароджених із ГІЕ показало, що 87,5% пацієнтів І клінічної групи та 89,5% ($P>0.05$) дітей ІІ клінічної групи потребували подальшої респіраторної підтримки. Слід відмітити, що серед пацієнтів, які потребували проведення респіраторної підтримки методом n-CPAP терапії переважали немовлята ІІ клінічної групи: у 50,0% випадків та 36,8% ($P>0.05$) відповідно. Апаратна вентиляція легень проводилася майже кожній другій дитині (52.6%) з тяжким перебігом ГІЕ проти кожній третій (37,5%) немовлят І клінічної групи ($P>0.05$). Клінічних ознак дихальних розладів в процесі обстеження не виявлено у 14.2% дітей І клінічної групи проти 7.6% ($P>0.05$) новонароджених з тяжким перебігом ГІЕ. Порушення серцевого ритму у вигляді тахікардії та брадикардії спостерігалися у 15.7 % пацієнтів ІІ групи порівняння. Зі сторони периферичної гемодинаміки позитивний симптом білої плями (більше 3-х секунд) реєструвався у 10,5 % дітей ІІ клінічної групи, а схильність до олігоанурії у 8,0% проти 6,2% ($P>0,05$) випадків відповідно. Слід відмітити, що пацієнти ІІ клінічної групи значно частіше потребували в процесі лікування введення вазоактивних препаратів (27.7%) в дозі 10 мкг/кг/хв проти 12.5% ($P\phi<0.05$) немовлят І групи, які потребували короточасного застосування низьких доз добутаміну до 5 мкг/кг/хв ($P<0.05$).

Представлені дані дають підстави вважати, що клінічні ознаки органної дисфункції у хворих на 1-у добу лікування асоціюють із тяжкістю перебігу захворювання.

Проведене у динаміці стаціонарного лікування комплексне клінічне обстеження на 3-тю добу життя новонароджених із ГІЕ показало збереження тяжкості перебігу захворювання у дітей груп порівняння. Так, 71.5% пацієнтів І клінічної групи та 94.5% ($P<0.05$) дітей ІІ клінічної групи потребували подальшої респіраторної підтримки, серед яких проводилася n-CPAP терапія у 57.1% випадків та 38.8% ($P\phi<0.05$) відповідно. 14.2%

немовлят I клінічної групи та 55.5% ($P<0.05$) дітей групи порівняння знаходилися на ШВЛ. Клінічні ознаки дихальних розладів на 3-тю добу лікування наведені в таблиці 3.3.

Клінічна характеристика дихальних розладів у немовлят груп спостереження на 3-тю добу (у %)

Таблиця 3.3

Показник	I група	II група	P
Оцінка за шкалою Довнеса 0-3 бали	42.7%	16.6%	>0.05
Тахіпное	-	5.5%	
Ретракції грудної клітини	7.6%	-	
Роздування крил носу	7.6%	-	
Ціаноз	7.6%	5.5%	>0.05
Ослаблене дихання	25.0%	5.5%	$P\phi<0.05$
Хрипи	50.0%	50.0%	>0.05

За основними клінічними ознаками респіраторних порушень групи порівняння вірогідно не відрізнялися. Водночас, переважання немовлят I клінічної групи з низькою оцінкою за шкалою Довнеса зумовлено переважною кількістю новонароджених II клінічної групи, які потребували в процесі лікування проведення ШВЛ. Оцінка подальшої динаміки клінічного стану виявила поодинокі випадки гіпотермії, геморагічної висипки, схильності до брадикардії у пацієнтів з тяжким перебігом ГІЕ проти жодної дитини I групи. Зі сторони периферичної гемодинаміки позитивний симптом білої плями (більше 3-х секунд) зберігався у 15.2 % дітей I клінічної

групи проти 38.8% ($P>0.05$) хворих групи порівняння. У процесі проведеного лікування частка новонароджених, яка потребувала застосування вазоактивних препаратів для підтримки гемодинаміки становила в I клінічній групі 37.5 %, в середній дозі до 5мкг/кг/добу. У II клінічній групі ці показники становили відповідно 55,5% ($P>0.05$) в середній дозі 10мкг/кг/добу. Суттєвих змін зі сторони нутритивного статусу відмічено не було. Так, проведення часткового парентерального харчування потребувало 28.5 % дітей I клінічної групи та 33.3% ($P>0.05$) пацієнти групи порівняння, а частка дітей II групи, яким проводилося повне парентеральне харчування становило 5.5 % випадків.

Проведена в динаміці лікування на 3-тю добу оцінка неврологічного статусу виявила порушення свідомості різного ступеня у 85.8% дітей I клінічної групи проти 100% ($P>0.05$) випадків групи порівняння. Проте ознаки глибокого порушення свідомості реєструвалася в 5.5% випадків у пацієнтів I групи, а у дітей з тяжким перебігом ГІЕ в 22.2% ($P<0.05$). Вказівки на збереження судом (27.7%) були притаманні лише пацієнтам II клінічної групи.

Отже, наведені дані дають підстави вважати, що збереження дихальних та гемодинамічних порушень, більш глибоких порушень свідомості у хворих на 3-тю добу лікування асоціює з більш тяжким перебігом ГІЕ.

Для проспективної оцінки перебігу ГІЕ у новонароджених обох клінічних груп проведено динамічну порівняльну оцінку клінічних ознак органної дисфункції на 7-му добу лікування. Основні клінічні показники наведено в таблиці 3.4.

Показники комплексного обстеження немовлят груп спостереження на 7-му добу стаціонарного лікування (%)

Таблиця 3.4

Показники	I група	II група	P
С-РАР терапія	7.6%	-	
ШВЛ	7.6%	61.5%	<0.05
Ціаноз	-	9.9%	
Жовтяниця	7.6%	18.1%	>0.05
Введення добутаміну	-	36.3%	
Зниження толерантності до їжі	7.6%	18,1%	>0.05
Сопор	7.6%	36.3%	Pф<0.05
Глибоке ураження свідомості	7.6%	9.0%	>0.05
Судоми	-	9.0%	
Протисудомні препарати	-	27.2%	
Відсутність смоктального рефлексу	15.2%	81.8	<0.05
Тремор	-	9.00%	
Гіпорефлексія	100%	100%	>0.05
Болюча гримаса	-	9.0%	
Часткове парентеральне харчування	7.6%	27.2%	>0.05

Згідно наведених даних у новонароджених на 7-у добу лікування зберігалися ознаки органної дисфункції в обох групах спостережень. Так, пацієнти II клінічної групи мали вищий ризик проведення тривалої дихальної підтримки з проведенням ШВЛ (ВР – 3,02 (95% ДІ: 1,50 -6,09) при ВШ – 19,42 (95% ДІ: 8,36-45,08)). Про тяжкий стан немовлят цієї клінічної

групи вказували наявність гемодинамічних порушень зі збереженням ціанозу у 9.9% випадків та необхідність застосування вазоактивних препаратів для підтримки гемодинаміки майже кожній третій дитині (36.3% випадків). Додатковим підтвердженням тяжкості стану свідчало наявність зниження толерантності до їжі. Так, у 27.2% немовлят з тяжким перебігом ГІЕ проводилося часткове парентеральне харчування проти 7.6% пацієнтів I клінічної групи (ВР – 1,81 (95% ДІ: 0,82-3,96) при ВШ – 4,96 (95% ДІ: 2,04-1,03)).

Тенденція до збереження більш виразної неврологічної симптоматики діагностована в дітей з виразнішими ознаками клінічних проявів ГІЕ. Так, наявність сопору (ВР – 2.03 (95% ДІ: 0.97-4.21) при ВШ – 6.92 (95% ДІ: 2.98-16.12), більш глибокого ураження свідомості, збереження судомного синдрому, наявність тремору, болючої гримаси зберігалися у 9.0% випадків. Майже кожна третя дитина цієї клінічної групи (27.2%) потребувала застосування в процесі лікування протисудомних препаратів. Прогностично несприятливою ознакою з високим ризиком проградієнтного ураження ЦНС свідчило тривале відсутність смоктального рефлексу у дітей II клінічної групи в 81.8% проти 15.2% ($P < 0.05$) дітей з помірними ознакам (ВР-4.77 (95% ДІ: 2.97-7.65) при ВШ – 25.08 (95% ДІ: 11.89-52.8)).

Середній ліжко-день перебування у ВІТН становив 9.6 днів у немовлят II клінічної групи проти 5.1 дня дітей I групи ($P < 0.05$).

Отже, проведене в динаміці комплексне клінічне обстеження новонароджених з ГІЕ виявило, що пацієнтам II клінічної групи були притаманні більш виразніші ознаки органної дисфункції з тривалою підтримкою дихальної системи, гемодинаміки та збереження зниження толерантності до їжі з вищими шансами глибоких неврологічних порушень, зокрема, порушенням свідомості, судом, відсутності смоктального рефлексу.

3.2.Динамка параклінічних показників у дітей з ГІЕ в процесі лікування.

Патогенетичні механізми несприятливого впливу перенесеної гіпоксії на організм дитини, попри багаторічні дослідження, залишаються до кінця не нез'ясованими, враховуючи вибіркковість ураження як ЦНС, так і залучення інших органів та систем з формуванням поліорганної дисфункції. В процесі комплексного обстеження в динаміці були проаналізовані результати лабораторного обстеження новонароджених.

Показники розгорнутого клінічного аналізу крові в процесі лікування наведені в таблиці 3.5

Показники клінічного аналізу крові в динаміці

Таблиця 3.5

Показник	Пологовий будинок		1-й день ВІТН		3-й день ВІТН		7 день ВІТН		Р
	I група	II група	I група	II група	I група	II група	I група	II група	
Гемоглобін г/л	172	154	170	166	164	177	126	151	>0.05
Гематокрит %	50	40	37	49	23	53	36	47	>0.05
Лейкоцити Г/л	22.0	23.3	24.1	11.6	20.4	13.7	15.0	14.3	>0.05
Паличкоядерні нейтрофіли %	14.4	10.6	17.7	14.6	15.6	11.7	10.0	10	>0.05
Сегментоядерні %	47.3	47.0	51.8	49.0	49.7	45.1	54.3	43.6	>0.05
Лімфоцити %	29.4	30.1	21.1	32.1	25.1	35.5	26.0	35.8	>0.05
Еозинофіли %	0.8	1.3	1.0	2.6	2.0	2.7	0.6	2.9	>0.05
Моноцити %	8.4	9.6	4.7	4.2	6.3	4.6	9.0	9.7	>0.05
Тромбоцити Г/л	254	233	320	208	277	332	342	310	>0.05

Наведені дані дозволили вважати, що результати розгорнутого клінічного аналізу крові не асоціюють з тяжкістю перебігу ГІЕ.

Порівняльна характеристика результатів біохімічного аналізу крові в процесі лікування наведена в таблиці 3.6.

Показники біохімічного аналізу крові в динаміці лікування.

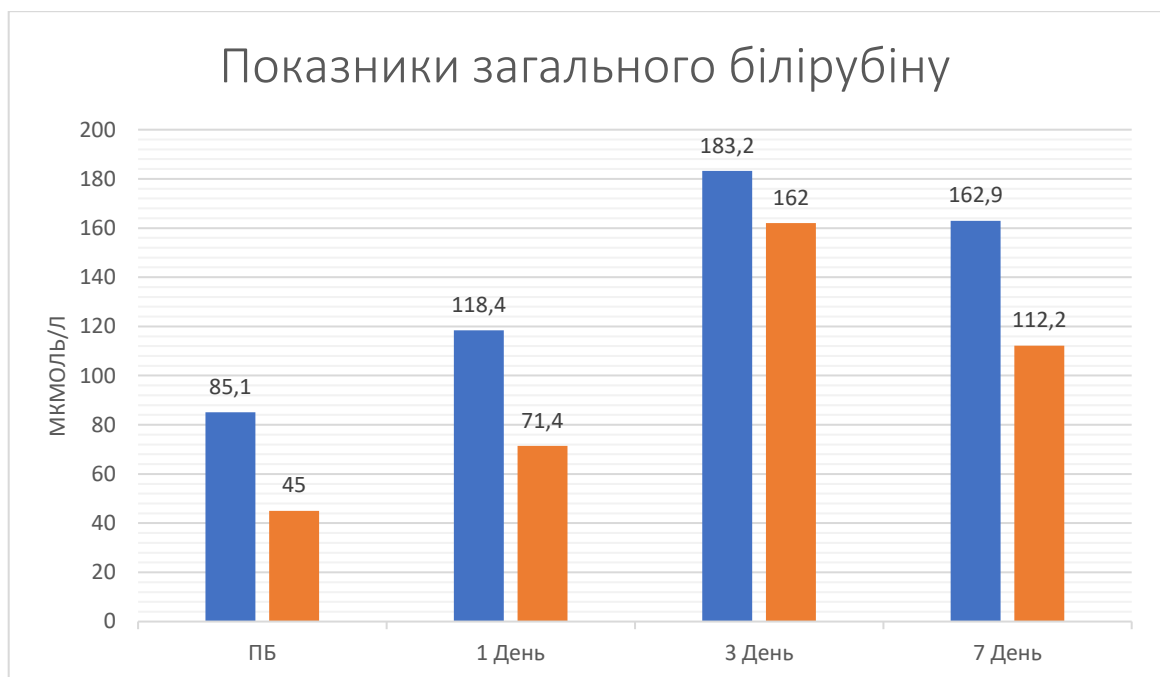
Таблиця 3.6

Показники, групи	Пологовий будинок		1-й день ВІТН		3-й день ВІТН		7-й день ВІТН		Р
	I	II	I	II	I	II	I	II	
Загальний білірубін мкмоль/л	85.1	45.0	118.4	71.4	183.2	162.0	128.5	112.2	>0,05
Непрямий білірубін мкмоль/л	65.8	31.4	108.3	62.9	181.5	182.3	110.2	85.6	>0.05
АЛТ од/л	19.2	21.2	21.7	20.0	64.8*	316.3*	76.8	152.2	<0.01*
АСТ од/л	65.9	64.3	79.2	46.0	72.6*	295.6*	84.2	72.8	<0.01**
Креатинін ммоль/л	72.9	49.5	83.1	81.4	46.4	64.8		60.3	>0.05
Сечовина ммоль/л	6.0	3.8	4.0	4.5	3.8	6.5	4.4	5.7	>0.05
Глюкоза ммоль/л	3.2	4.9	4.8	4.5	4.6	4.2	4.3	5.6	>0.05
Лактат ммоль/л	5.1** *	13.3** *	3.0	4.6	1.3	3.1	1.4	2.2	<0.05***

Проведене в динаміці дослідження таких біохімічних показників сироватки крові, як рівень креатиніну, сечовини, глюкози та білірубину виявилися діагностично незначущими щодо верифікації тяжкості перебігу ГІЕ.

На діаграмі 3.1 наведена динаміка показників рівню загального білірубину в сироватці крові немовлят груп порівняння в динаміці лікування.

Діаграма 3.1.



Діаграма 3.1. - Примітка: ПБ $P < 0.05$ 1-у добу у ВІТН ($P < 0.05$), на 3-ю добу- ($P > 0.05$), на 7 –добу ($P < 0.05$).

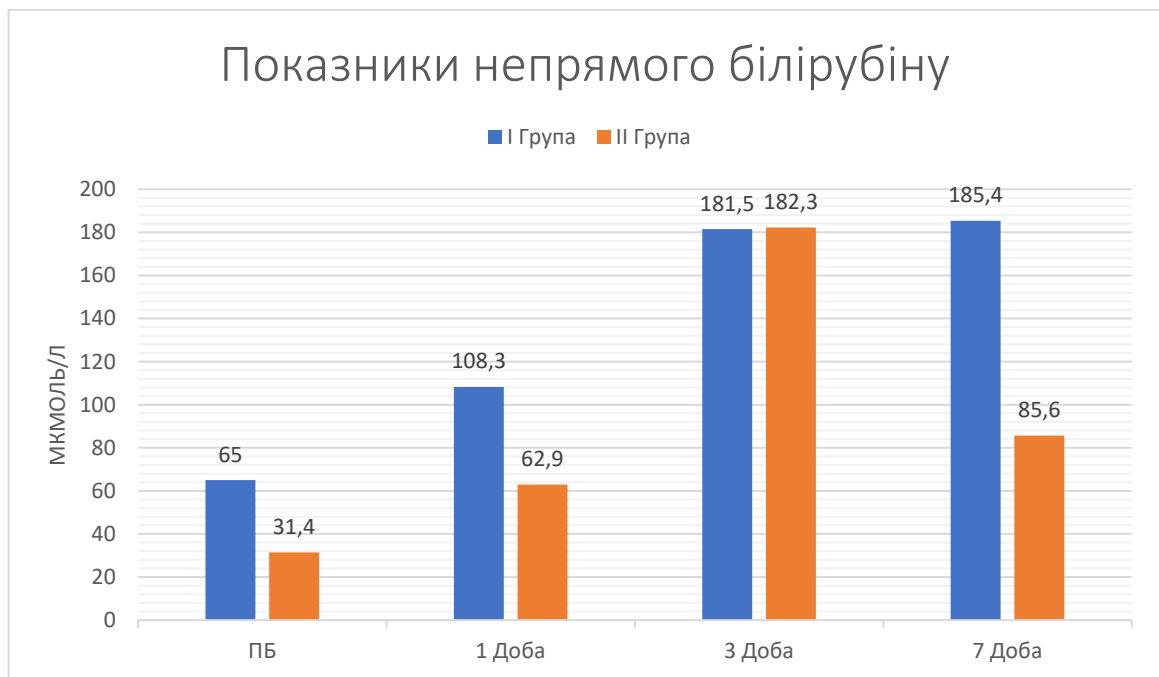
Динаміка показників рівню загального білірубину в сироватці крові у немовлят груп порівняння в динаміці лікування.

Як впливає з наведених даних, рівень загального білірубину в I клінічній групі в динаміці мав тенденцію до зростання, але не сягав критичних цифр. Так, показники загального рівню білірубину становили на етапі пологового будинку становили 85.1 мкмоль/л; 118.4 мкмоль/л на 1-у добу перебування у ВІТН, на 3-ю добу-183.2 мкмоль/л, на 7 – добу 192.9. Така ж тенденція була притаманна дітям II групи порівняння, показники

яких становили: на етапі пологового будинку 45.0 мкмоль/л ($P<0.05$); 71.4 мкмоль/л на 1-у добу перебування у ВІТН ($P<0.05$), на 3-ю добу-162.0 мкмоль/л ($P>0.05$), на 7 –добу 112.2 ($P<0.05$).

На діаграмі 3. 2 наведена динаміка показників рівню непрямого білірубіну в сироватці крові немовлят груп порівняння в динаміці лікування.

Діаграма 3.2



Примітка: ПБ ($P<0.05$) на 1-у добу перебування у ВІТН ($P<0.05$); на 3-ю добу- ($P>0.05$); на 7 –добу ($P<0.05$).

Діаграма 3.2 - Динаміка показників рівню непрямого білірубіну в сироватці крові у немовлят груп порівняння в динаміці лікування.

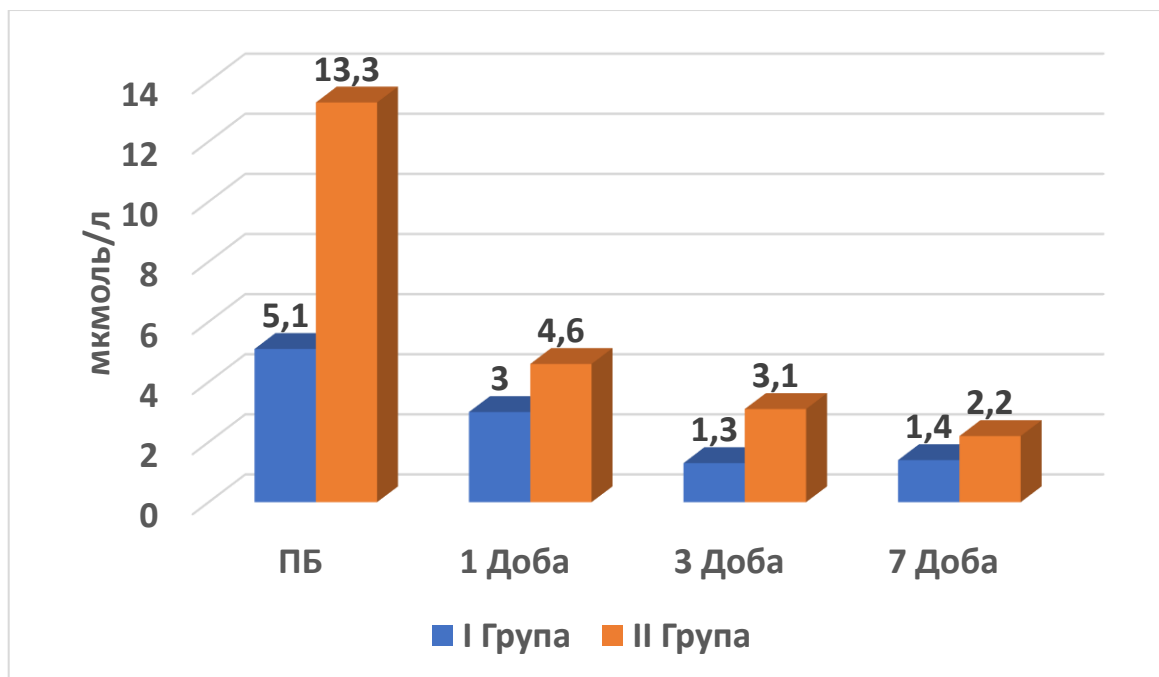
Із наведених даних встановлено, що при виразніших показниках рівню непрямого білірубіну в сироватці крові дітей I клінічної групи, односпрямована ситуація була притаманна пацієнтам II групи порівняння, що пов'язано з тимчасовим підвищенням рівня білірубіну внаслідок розвитку фізіологічної жовтяниці.

Так, показники непрямого білірубіну на етапі пологового будинку становили 65.0мкмоль/л; 108.3 мкмоль/л на 1-у добу перебування у ВІТН, на 3-ю добу-181.5 мкмоль/л, на 7 –добу 185.4 мкмоль/л. Така ж тенденція була притаманна дітям II групи порівняння, показники яких становили: на етапі пологового будинку 31.4мкмоль/л ($P<0.05$); 62.9 мкмоль/л на 1-у добу перебування у ВІТН ($P<0.05$); на 3-ю добу-182.3мкмоль/л ($P>0.05$), на 7 –добу 85.0 мкмоль/л ($P<0.05$).

В той же час рівень лактату, який є одним із основних маркерів клітинної перфузії та доставки кисню та відображає ступінь тканинної гіпоксії, виявився вищим у пацієнтів II клінічної групи в динаміці спостереження.

На діаграмі 3. 3 наведена динаміка виразності показників рівню лактату в сироватці крові у немовлят груп порівняння в динаміці лікування.

Діаграма 3. 3



Примітка: лактат ПБ - ($P<0.05$), на етапі ОДКЛ 1-ша доба - ($P<0.05$) пацієнтів I групи; на 3-ю добу - ($P>0.05$) та ($P>0.05$) на 7-у добу.

Діаграма 3. 3 - Динаміка виразності показників рівню лактату в сироватці крові у немовлят груп порівняння в динаміці лікування.

Так, у новонароджених з тяжким перебігом ГІЕ на 1-у добу життя рівень лактату в сироватці крові склав 13.3 ммоль/л проти 5.1 ммоль/л ($P < 0.05$) групи порівняння. Тенденція до підвищення рівню лактату в сироватці крові зберігалася у пацієнтів II групи на подальших етапах лікування: на етапі ОДКЛ при поступленні - 4.5 ммоль/л проти 3.0 ммоль/л ($P_f < 0.05$) пацієнтів I групи; на 3-ю добу знаходження 3.1 ммоль/л проти 1.3 ммоль/л ($P > 0.05$) та 2.2 ммоль/л проти 1.4 ммоль/л ($P > 0.05$) на 7-у добу.

Проведений кореляційний аналіз виявив вірогідний позитивний зв'язок рівня лактату зі шкалою Sarnat ($r = 0.83$, $p < 0.05$), оцінкою неврологічного статусу дитини за шкалою Томсона ($r = 0.66$, $p < 0.05$), необхідністю застосування високих доз добутаміну як на етапі пологового будинку ($r = 0.97$, $p < 0.05$), так й у ВІТН на 1-у добу лікування ($r = 0.89$, $p < 0.05$) та більш пізнім початком ентерального харчування немовлят із ГІЕ ($r = 0.95$, $p < 0.05$), середнім ліжко-днем перебування у ВІТН ($r = 0.72$, $p < 0.05$). Помірна негативна кореляція відмічена між рівнем лактату та оцінкою рівня свідомості за шкалою Глазго при поступленні немовлят у ВІТН на 1-у добу ($r = (-)0.50$, $p < 0.05$) та необхідністю проведення дихальної підтримки методом n-CPAP ($r = (-)0.53$, $p < 0.05$).

На діаграмі 3. 4 наведена динаміка виразності показників рівню АЛТ в сироватці крові у немовлят груп порівняння в динаміці лікування.

Діаграма 3. 4.

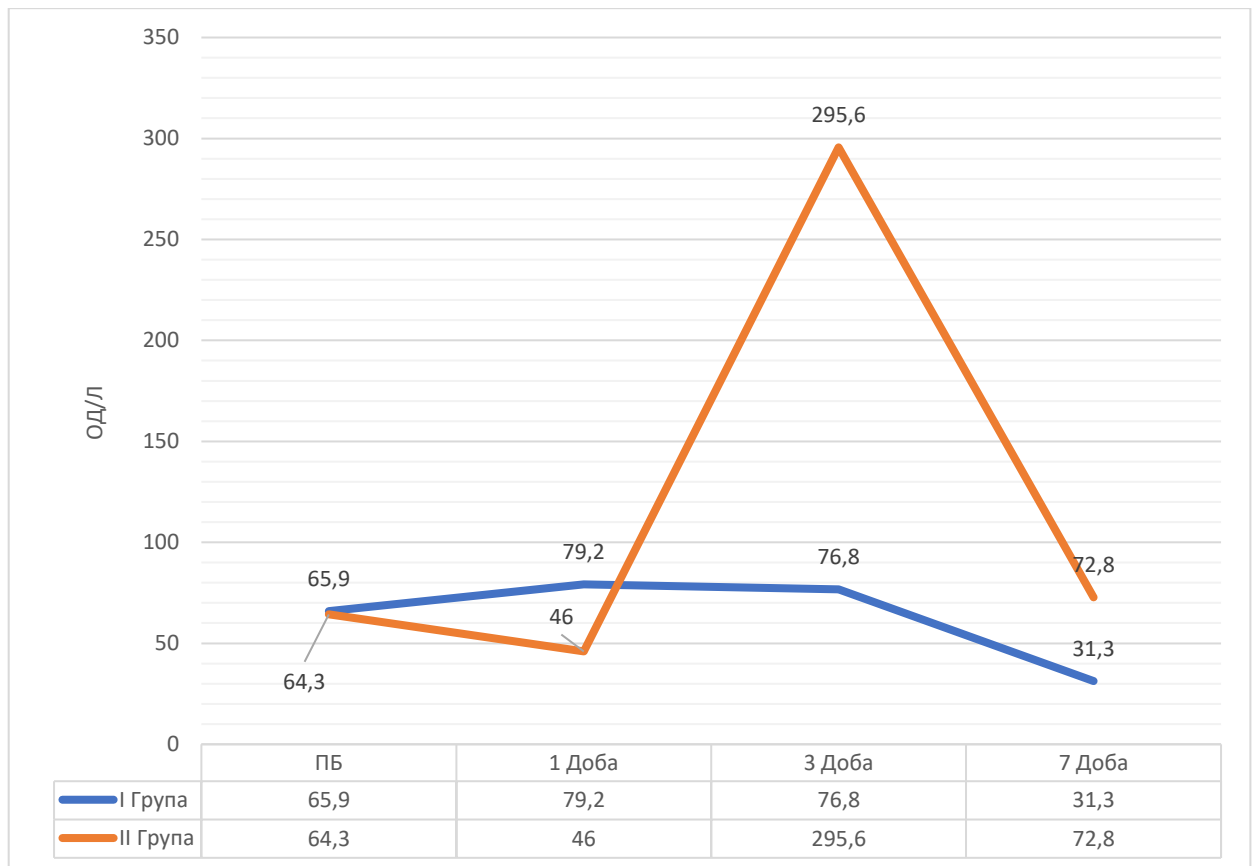


Примітка: $P < 0.01$ на 3-ю добу ВІТН

Діаграма 3. 4. - Динаміка виразності показників АЛТ в сироватці крові у немовлят груп порівняння в динаміці лікування.

На діаграмі 3. 5 наведена динаміка виразності показників рівню АСТ в сироватці крові у немовлят груп порівняння в динаміці лікування.

Діаграма 3. 5



Примітка: $P < 0.01$ на 3-ю добу ВІН

Динаміка виразності показників АСТ в сироватці крові у немовлят груп порівняння в динаміці лікування.

Згідно літературних джерел, дія асфіксії на організм новонародженої дитини може призвести до метаболічних порушень з синдромом витоку ферментів та підвищенням рівнів у крові таких ферментів, як АЛТ та АСТ. Ці ферменти є найбільш специфічними для печінки, але вони також містяться у еритроцитах, м'язах, міокарді, що робить їх можливими біомаркерами визначення пошкоджуючої дії асфіксії на організм.

Так, при дослідженні рівнів АЛТ та АСТ в сироватці крові при народженні та на 1-у добу перебування у ВІН у дітей груп

спостереження, суттєвих відмінностей не виявлено. Водночас, на 3-ю добу перебування у ВІТН у пацієнтів з тяжким перебігом ГІЕ відмічалася значна «втрата» ферментів зі значним підвищенням цих показників при помірному підвищенні рівнів загального та непрямого білірубіну у дітей цієї клінічної групи. Тенденція до зниження цих показників в динаміці відмічена на 7-у добу перебування у ВІТН. Таким чином, визначення рівнів АЛТ та АСТ є чутливим маркером гіпоксичного стану, що свідчить про активацію процесів клітинної загибелі, що корелює з глибиною гіпоксичного ураження мозку

При проведенні кореляційного аналізу відмічений сильний корелятивний зв'язок між рівнями трансаміназ ($r=0.99$, $p<0,05$), між рівнем АСТ та рН крові при народженні в пологовому будинку ($r=0.99$, $p<0,05$), між рівнем АЛТ та оцінкою неврологічного статусу немовлят за шкалою Томсона ($r=0.79$, $p<0,05$). В той же час відмічений негативний корелятивний зв'язок між показниками рівня трансаміназ крові з оцінкою за шкалою Апгар ($r=-0.75$, $p<0,05$) та ступенем порушення свідомості за шкалою Глазго ($r=-0.75$, $p<0,05$).

Наведені дані дають підстави вважати, що вивчення в динаміці біохімічних показників в сироватці крові у новонароджених, таких як рівню лактату, так й рівнів АЛТ та АСТ після перенесеної перинатальної асфіксії, є доступними і надійними біомаркерами щодо прогнозування тяжкості гіпоксично-ішемічної енцефалопатії з розвитком органної дисфункції та оцінки ефективності лікування.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Перинатальні гіпоксично-ішемічні ураження ЦНС новонароджених є однією з актуальних медико-соціальних проблем неонатології. Впровадження сучасних перинатальних технологій, удосконалення існуючих діагностичних та лікувальних методів сприяли, з одного боку, зниженню показника малюкової смертності, але призвели до збільшення в структурі захворюваності та інвалідизації питомої ваги дітей з ураженням ЦНС. Віддалені результати перенесеної ГЕІ можуть маніфестувати у різні строки, впливаючи на інтенсивність постнатального розвитку мозку та якісь життя у майбутньому. Рання та точна верифікація оцінки тяжкості ГЕІ залишається однією із складних завдань в неонатальній практиці. Це обумовлено тим, що сучасні оцінки ризику обмежені першими годинами життя та невизначеністю тяжкості ушкодження ЦНС, враховуючи проградієнтне ураження головного мозку.

Збереження високих показників захворюваності та інвалідизації у новонароджених з ГЕІ свідчить про необхідність пошуку надійних та швидких методів лабораторної діагностики з високим рівнем діагностичної значущості в якості можливості верифікації діагнозу, прогнозуванні розвитку органної дисфункції та оцінки ефективності лікування.

Виходячи з вищенаведеного, для вивчення клініко-анамнестичних та лабораторних маркерів щодо верифікації тяжкості перебігу ГЕІ проведено ретроспективний аналіз 54 медичних карт новонароджених, які лікувалися в ОКНП «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці з приводу ГЕІ.

Критеріями включення були: наявність у дитини діагностичних критеріїв ГЕІ, неонатальний період життя, оцінка за шкалою Апгар при народженні 7 та менше балів на першій хвилині життя.

Критеріями виключення були: наявність у новонароджених вроджених порушень метаболізму та уроджених вад розвитку; термін гестації менше 36 тижнів; вік від 28 діб;

Критерії встановлення діагнозу:

Діагноз «гіпоксично-ішемічна енцефалопатія» встановлювався відповідно до Наказу МОЗ України від 26.03 2025 № 536 «Уніфікований клінічний протокол спеціалізованої медичної допомоги «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомога новонародженим»; за шкалою Sarnat (Sarnat H. B., Sarnat M. S., 1976, у модифікації Hill A., Volpe I. I., 1994).

Залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання сформовано дві групи спостереження. До I клінічної групи увійшли новонароджені помірного ступеня тяжкості з оцінкою за шкалою Sarnat I ступеня. II групу сформували новонароджені з тяжким перебігом захворювання з оцінкою за шкалою Sarnat II-III ступеня.

Встановлено, що за терміном гестації, статтю, соціальним статусом та реєстрацією шлюбу групи порівняння були зіставимі. Не виявлено суттєвих відмінностей щодо вікової категорії батьків. Діти, залучені у дослідження, переважно народжувались від першої та другої вагітності. За паритетом пологів майже кожна третя дитина (38.4%) I групі спостереження народилися від I вагітності та кожна третя дитина (34.1%) II клінічної групи ($P > 0.05$). Переважно діти народжувалися у головному передлежанні (100 % та 84.6% випадків відповідно) ($P > 0.05$).

При аналізі даних анамнезу встановлено, що вагітність і пологи мали ускладнений характер у матерів обох груп спостереження. Проведений порівняльний аналіз перинатальних чинників ризику дав підстави вважати, що наявність в анамнезі меконіальних навколоплідних вод (BP– 1.7 (95%ДІ:0.85-3.42) при ВШ – 3,88 (95%ДІ:1.73-8.73)), фето-плацентарної недостатності, порушення серцевого ритму плода та ознаки дистресу плоду

виявилися предикторами щодо формування тяжкого перебігу ГІЕ. Проведене дослідження впливу перинатальних інфекційно-запальних чинників ризику на перебіг захворювання виявилось статистично незначущим. Проведене дослідження показало, що оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя в групах порівняння становила відповідно 7.8 проти 6.5 балів ($P < 0.05$), а на 5-й хвилині 8.4 та 7.8 балів ($P > 0.05$), що носить, мабуть, суб'єктивний характер. Більш точними виявилися показники газового складу крові: рН 7.35; дефіцит основ (BE) - 4.95 ммоль/л у немовлят І клінічної групи та у пацієнтів з тяжким перебігом ГІЕ – рН-7.13 ($P < 0.05$); дефіцит основ (BE)-12.5 ммоль/л ($P < 0.05$). У І клінічній групі реанімаційної допомоги у пологовій залі після народження потребувало 7.7% немовлят, а післяреанімаційної допомоги з проведенням респіраторної підтримки за потреби кисневої дотації та n-CPAP-терапії 15.4% дітей проти 21.0% ($P < 0.05$) та 25.0% ($P > 0.05$) групи порівняння. ШВЛ проводилася у 12.5% новонароджених ІІ клінічної групи порівняння. У немовлят ІІ клінічної групи більш виразні показники тяжкості асоціювали як з виразністю патологічних порушень з боку легень, так і з порушенням гемодинаміки. Так, ознаки дихального дистресу у вигляді напруження крил носу та кряхтіння, ретракції грудної клітини, патологічне апное зустрічалися у цих немовлят відповідно в 4.1%, 8.3%, 8.3% та 8.3% випадків проти жодної дитини І клінічної групи. Оцінка за шкалою Довнеса, в середньому 5 балів, реєструвалася у дітей з тяжким перебігом ГІЕ проти 2.6 бали ($P < 0.05$) випадків пацієнтів І групи відповідно. Гемодинамічні порушення з однаковою частотою зустрічалися в обох групах спостереження, що потребувало застосування добутаміну в І клінічній групі у 11.1% випадків та у 15.3% ($P > 0.05$) групи порівняння. Проте тривалість лікування та дози добутаміну склали у пацієнтів І групи 3 дні в дозі 5 мкг/кг/хв проти 5 днів та дози 10 мкг/кг/хв ($P < 0.05$). Зі сторони периферичної гемодинаміки схильність до олігоанурії зберігалася під час лікування у пацієнтів з тяжким перебігом ГІЕ, показник якого склав

в середньому 2.1 мл/кг/год проти 7.3 мл/кг/год ($P<0.05$) у немовлят І клінічної груп. Ознаки порушення гемокоагуляції у вигляді шкірного геморагічного висипу виявлялися лише у двох (8.3%) пацієнтів ІІ клінічної групи.

Оцінка глибини порушення свідомості дозволила виявити патологічні зміни у дітей обох груп спостереження, але тенденція до більш виразних ознак неврологічних порушень була притаманна немовлятам ІІ клінічної групи: кома за шкалою Томсона (6-7 балів) спостерігалася у пацієнтів ІІ клінічної групи у 66.7% дітей проти 37.5% ($P<0.05$) випадків відповідно, порушення свідомості у вигляді глибокого оглушення реєструвалися в 33.3% випадків у дітей з тяжким перебігом ГІЕ і лише 9.0% ($P<0.05$) новонароджених І групи порівняння, а сопор - у 25.5% проти 18.8% ($P>0.05$) відповідно.

Аналіз показників нутритивного статусу показав, що у 45.8 % пацієнтів ІІ клінічної групи проводилося парентеральне харчування проти 27.2% ($P>0.05$) дітей І клінічної групи.

Представлені дані дали підстави вважати, що клінічні ознаки органної дисфункції найбільш яскраво визначалися у пацієнтів ІІ клінічної групи спостереження.

Проведене комплексне клінічне обстеження на 1-у добу перебування у ВІТН новонароджених із ГІЕ показало, що більш виразні дихальні розлади спостерігалися серед пацієнтів ІІ клінічної групи: проведення респіраторної підтримки методом n-CPAP терапії у 50.0% випадків проти 36.8% ($P>0.05$) немовлят відповідно. Апаратна вентиляція легень проводилася майже кожній другій дитині (52.6%) з тяжким перебігом ГІЕ проти кожній третій (37.5%) немовлят І клінічної групи ($P<0.05$) Клінічних ознак дихальних розладів в процесі обстеження не виявлено у 14.2% дітей І клінічної групи проти 7.6% ($P>0.05$) новонароджених з тяжким перебігом

ГІЕ. Порушення периферичної гемодинаміки (позитивний симптом білої плями більше 3-х секунд) реєструвався у 10,5 % дітей II клінічної групи, а схильність до олігоанурії у 8.0% та 6.2% ($P > 0.05$) випадків відповідно. Водночас, пацієнти II клінічної групи значно частіше потребували в процесі лікування введення вазоактивних препаратів (27.7%) в дозі 10 мкг/кг/хв. проти 12.5% ($P < 0.05$) немовлят I групи, які потребували короткочасного застосування низьких доз добутаміну до 5 мкг/кг/хв ($P < 0.05$).

Представлені дані дали підстави вважати, що клінічні ознаки органної дисфункції у хворих на 1-у добу лікування асоціюють із тяжкістю перебігу ГІЕ.

Проведене у динаміці стаціонарного лікування комплексне клінічне обстеження на 3-тю добу життя новонароджених із ГІЕ показало збереження тяжкості перебігу захворювання у дітей груп порівняння. Так, 71.5% пацієнтів I клінічної групи та 94.5% ($P < 0.05$) дітей II клінічної групи потребували подальшої респіраторної підтримки, серед яких проводилася n-CPAP терапія у 57.1% випадків та 38.8% ($P < 0.05$) відповідно. 14.2% немовлят I клінічної групи та 55.5% ($P < 0.05$) дітей групи порівняння знаходилися на ШВЛ. За основними клінічними ознаками респіраторних порушень групи порівняння вірогідно не відрізнялися. Водночас, переважання немовлят I клінічної групи з низькою оцінкою за шкалою Довнеса зумовлено переважною кількістю новонароджених II клінічної групи, які потребували в процесі лікування проведення ШВЛ. Оцінка подальшої динаміки клінічного стану виявила поодинокі випадки гіпотермії, геморагічної висипки, схильності до брадикардії у пацієнтів з тяжким перебігом ГІЕ проти жодної дитини I групи. Зі сторони периферичної гемодинаміки позитивний симптом білої плями (більше 3-х секунд) зберігався у 15.2 % дітей I клінічної групи проти 38.8% ($P > 0.05$) хворих групи порівняння. У процесі проведеного лікування частка новонароджених, яка потребувала застосування вазоактивних препаратів для підтримки

гемодинаміки становила в I клінічній групі 37.5 %, в середній дозі до 5мкг/кг/добу. У II клінічній групі ці показники становили відповідно 55.5% ($P>0.05$) в середній дозі 10мкг/кг/добу. Суттєвих змін зі сторони нутритивного статусу відмічено не було. Так, проведення часткового парентерального харчування потребувало 28.5 % дітей I клінічної групи та 33.3% ($P>0.05$) пацієнти групи порівняння. Проведена в динаміці лікування на 3-тю добу оцінка неврологічного статусу виявила порушення свідомості різного ступеня у 85.8% дітей I клінічної групи проти 100% ($P>0.05$) випадків групи порівняння. Проте ознаки глибокого порушення свідомості реєструвалася в 5.5% випадків у пацієнтів I групи, а у дітей з тяжким перебігом ГІЕ в 22.2% ($P<0.05$). Вказівки на збереження судом (27.7%) були притаманні лише пацієнтам II клінічної групи.

Для проспективної оцінки перебігу ГІЕ у новонароджених обох клінічних груп проведено динамічну порівняльну оцінку клінічних ознак органної дисфункції на 7-му добу лікування. Згідно отриманих даних у новонароджених на 7-у добу лікування зберігалися ознаки органної дисфункції в обох групах спостережень. Так, пацієнти II клінічної групи мали вищий ризик проведення тривалої дихальної підтримки з проведенням ШВЛ (ВР – 3.02 (95% ДІ: 1.5-6.09) при ВШ – 19.42 (95% ДІ: 8.36-45.08)). Про тяжкий стан немовлят цієї клінічної групи вказували наявність гемодинамічних порушень зі збереженням ціанозу у 9.9% випадків та необхідність застосування вазоактивних препаратів для підтримки гемодинаміки майже кожній третій дитині (36.3% випадків). Додатковим підтвердженням тяжкості стану свідчало наявність зниження толерантності до їжі. Так, у 27.2% немовлят з тяжким перебігом ГІЕ проводилося часткове парентеральне харчування проти 7.6% пацієнтів I клінічної групи (ВР – 1.81 (95% ДІ: 0.82-3.96) при ВШ – 4.96 (95% ДІ: 2.04-12.03)).

Тенденція до збереження більш виразної неврологічної симптоматики діагностована в дітей з виразнішими ознаками клінічних проявів ГІЕ. Так,

наявність сопору (ВР – 2,03 (95% ДІ: 0,97-4,21) при ВШ – 6,92 (95% ДІ: 2,98-16,12)), більш глибокого ураження свідомості, збереження судомного синдрому, наявність тремору, болючої гримаси зберігалися у 9.0% випадків. Майже кожна третя дитина цієї клінічної групи (27.2%) потребувала застосування в процесі лікування протисудомних препаратів. Прогностично несприятливою ознакою з високим ризиком проградієнтного ураження ЦНС свідчило тривале відсутність смоктального рефлексу у дітей II клінічної групи в 81.8% проти 15.2% ($P<0.05$) дітей з помірними ознаками ГІЕ (ВР – 4.77 (95% ДІ: 2.97-7.65) при ВШ – 25.08 (95% ДІ: 11.89-52.8).

Середній лішко-день перебування у ВІТН становив 9.6 днів у немовлят II клінічної групи проти 5.1 дня дітей I групи ($P<0.05$).

Отже, проведене в динаміці комплексне клінічне обстеження новонароджених з ГІЕ виявило, що пацієнтам II клінічної групи були притаманні більш виразніші ознаки органної дисфункції з тривалою підтримкою дихальної системи, гемодинаміки та збереження зниження толерантності до їжі з вищими шансами глибоких неврологічних порушень, зокрема, порушенням свідомості, судом, відсутності смоктального рефлексу.

В динаміці в процесі комплексного обстеження були проаналізовані результати лабораторних методів обстеження новонароджених. У ході роботи з'ясовано, що результати розгорнутого клінічного аналізу крові і таких біохімічних показників сироватки крові, як рівень креатиніну, сечовини, глюкози та білірубину виявилися діагностично незначущими щодо верифікації тяжкості перебігу ГІЕ. Водночас, у новонароджених з тяжким перебігом ГІЕ на 1-шу добу життя рівень лактату в сироватці крові склав 13.3 ммоль/л проти 5.1 ммоль/л ($P<0.05$) групи порівняння. Тенденція до підвищення рівню лактату в сироватці крові зберігалася у пацієнтів II групи на подальших етапах лікування: на етапі ОДКЛ при поступленні - 4.5 ммоль/л проти 3.0 ммоль/л ($P<0.05$) пацієнтів I групи; на

3-ю добу знаходження 3.1 ммоль/л проти 1.3 ммоль/л ($P>0.05$) та 2.2 ммоль/л проти 1.4 ммоль/л ($P>0.05$) на 7-у добу

Проведений кореляційний аналіз виявив вірогідний позитивний зв'язок рівня лактату зі шкалою Sarnat ($r=0.83$, $p<0.05$), оцінкою неврологічного статусу дитини за шкалою Томсона ($r=0.66$, $p<0.05$), необхідністю застосування високих доз добутаміну як на етапі пологового будинку ($r=0.97$, $p<0.05$), так й у ВІТН на 1-у добу лікування ($r=0.89$, $p<0.05$), та більш пізнім початком ентерального харчування немовлят із ГІЕ ($r=0.95$, $p<0.05$), середнім ліжко-днем перебування у ВІТН ($r=0.72$, $p<0.05$). Помірна негативна кореляція відмічена між рівнем лактату та оцінкою рівня свідомості за шкалою Глазго при поступленні немовлят у ВІТН на 1-у добу ($r=(-)0.50$, $p<0.05$) та необхідністю проведення дихальної підтримки методом n-CPAP ($r=(-)0.53$, $p<0.05$).

При дослідженні рівнів АЛТ та АСТ в сироватці крові при народженні та на 1-у добу перебування у ВІТН у дітей груп спостереження, суттєвих відмінностей не виявлено. Водночас, на 3-ю добу перебування у ВІТН у пацієнтів з тяжким перебігом ГІЕ відмічалася значна «втрата» ферментів зі значним підвищенням цих показників при помірному підвищенні рівнів загального та непрямого білірубіну у дітей цієї клінічної групи. Тенденція до зниження цих показників в динаміці відмічена на 7-у добу перебування у ВІТН.

При проведенні кореляційного аналізу відмічений сильний корелятивний зв'язок між рівнями трансаміназ ($r=0.99$, $p<0.05$), між рівнем АСТ та рН крові при народженні в пологовому будинку ($r=0.99$, $p<0.05$), між рівнем АЛТ та оцінкою неврологічного статусу немовлят за шкалою Томсона ($r=0.79$, $p<0.05$). В той же час відмічений негативний корелятивний зв'язок між показниками рівня трансаміназ крові з оцінкою за шкалою Апгар ($r=-0.75$, $p<0.05$) та ступенем порушення свідомості за шкалою Глазго ($r=-0.75$, $p<0.05$).

Наведені дані дають підстави вважати, що серійні вимірювання рівнів лактату, ферментів АЛТ та АСТ в сироватці крові новонароджених з ГІЕ можуть покращити прогнозування тяжкості стану та визначити потребу у додаткових методах обстеження та інтенсивної терапії.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що найбільш значущими перинатальними факторами ризику розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії були наявність в анамнезі меконіальних навколоплідних вод (ВР– 1.7 (95%ДІ:0.85-3.42) при ВШ – 3.88 (95%ДІ:1.73-8.73)), фетоплацентарна недостатність, порушення серцевого ритму плода та ознаки дистресу.

2. Встановлено, що пацієнти з тяжким перебігом ГІЕ майже втричі більше потребували реанімаційної допомоги у пологовій залі після народження (ВР-1.58 (95%ДІ:0.72-3.45) при ВШ – 3.18 (95%ДІ:1.32-7.67)), а післяреанімаційної допомоги з проведенням респіраторної підтримки за потреби кисневої дотації та n-CPAP-терапії майже вдвічі більше (ВР-1.3 (95%ДІ:0.74-2.33) при ВШ – 1.83 (95%ДІ:0.9-3.7)) Апаратної вентиляції легень потребували 12.5% новонароджених цієї клінічної групи.

3. Встановлено, що на етапі перинатального центру у немовлят з більш важким перебігом захворювання переважали більш виразні патологічні порушення з боку легень, гемодинаміки з використанням вазоактивних препаратів (ВР-1,37 (95%ДІ:0,48-3,86) при ВШ – 2,1 (95%ДІ:0,69-6,41)), центральної нервової системи у вигляді глибокого оглушення (ВР-1,86 (95%ДІ:0,9-3,68) при ВШ – 5,04(95%ДІ:2,26-11,24)) та нутритивного статусу.

4. За даними комплексного клінічного обстеження хворих встановлено, що наявність в динаміці клінічного спостереження у новонароджених на етапі ОДКЛ ознак органної дисфункції з необхідністю тривалої підтримки дихальної функції, гемодинаміки, зниження толерантності до їжі (ВР – 1,81 (95% ДІ: 0,82-3,96) при ВШ – 4,96 (95% ДІ: 2,04-1,03)) та збереження глибоких неврологічних порушень, зокрема, порушення свідомості (ВР – 2.03 (95%ДІ: 0.97-4.21) при ВШ – 6.92 (95% ДІ: 2.98-16.12), судом, відсутність смоктального рефлексу (ВР- 4.77 (95% ДІ: 2.97-7.65) при ВШ –

25.08 (95% ДІ: 11.89-52.8) формує когорту немовлят с несприятливим перебігом захворювання.

5. Встановлено, що для тяжкого перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії притаманні зміни біохімічних показників сироватки крові з підвищенням рівню лактату на всіх етапах лікування та рівнів АЛТ/АСТ на 3-ю добу перебування у ВІТН.

6. Початковий високий рівень лактату в сироватці крові у новонароджених з ГІЕ та наступні серійні його вимірювання формують когорту немовлят з тяжким перебігом захворювання з розвитком органної дисфункції.

7. Виявлення трансаміназемії в процесі клініко-лабораторного спостереження дітей з ГІЕ пов'язано з підвищеним ризиком розвитку неврологічних порушень.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ

1. Для формування когорти немовлят з тяжким перебігом гіпоксично-ішемічної енцефалопатії з формуванням ознак мультиорганної дисфункції притаманні наявність меконіальних навколоплідних вод в анамнезі, необхідність тривалої підтримки дихальної функції, гемодинаміки, зниження толерантності до їжі та збереження глибоких неврологічних порушень, зокрема, порушення свідомості, судом, відсутність смоктального рефлексу на 7-му добу перебування у ВІТН.
2. З метою оптимізації діагностичних підходів щодо верифікації тяжкості перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії слід визначати біохімічні показники сироватки крові. Збереження початкового та наступних серійних високих рівнів лактату в сироватці крові у новонароджених з ГІЕ та виявлення трансаміназемії в процесі клініко-лабораторного спостереження пов'язано з підвищеним ризиком розвитку несприятливого перебігу захворювання з розвитком неврологічних порушень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- 1). Douglas-Escobar M., Weiss M. D. Hypoxic-ischemic encephalopathy: A review for the clinician // JAMA.— P.diatr.— 2015.— Vol. 169. — P. 397—403.
- 2). Яблонь О.С., Бондаренко Т.В. (2015). Віддалені наслідки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 3(17), с.50-55
- 3). Van Handel M. Behavioral outcome in children with a history of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia / M. van Handel, H. Swaab // *Pediatr. Psychol.*— 2010.—№35 (3).—P.286-295.
- 4). Jeong, J. W., Lee, M. H., Fernandes, N., Deol, S., Mody, S., Arslanturk, S. & Tan, S. (2021). Neonatal encephalopathy prediction of poor outcome with diffusion-weighted imaging connectome and fixel-based analysis. *Pediatric Research*, 1-11
- 5). Grass, B., Scheidegger, S., Latal, B., Hagmann, C., Held, U., & Brotschi, B. (2020). Short-term neurological improvement in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy predicts neurodevelopmental outcome at 18–24.months. *Journal of Perinatal Medicine*, 48(3), 296-303
- 6). Perez A. Long-term neurodevelopmental outcome with hypoxic-ischemic encephalopathy / A.Perez, S. Ritter // *J. Pediatr.*— 2013.—№163(2).—P.454-9.
- 7). O'Hare FM, Watson RW, O'Neill A, Blanco A, Donoghue V, Molloy EJ. Persistent systemic monocyte and neutrophil activation in neonatal encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(4):582–589).
- 8). Chin, E. M., Jayakumar, S., Ramos, E., Gerner, G., Soares, B. P. Cristofalo, E., ... & Burton, V. J. (2018). Preschool language outcomes following

perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy in the age of therapeutic hypothermia.

Developmental neuroscience, 40(5-6), 627-637.

9) (Tagin, M. Neuroprotection for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy in low- and middle-income countries / M. Tagin, H. Abdel-Hady, S. Rahman, D.V. Azzopardi, A.J. Gunn // *Journal of Pediatrics*. – 2015. – 167(1). – P. 25–28).

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

11) Pfister R.H., Bingham P., Edwards E.M., Horbar J.D., Kenny M.J., Inder T. et al. The Vermont Oxford Neonatal Encephalopathy Registry: rationale, methods, and initial results // *BMC Pediatr*. — 2012. — Vol. 12. — P. 84-93. doi: 1

12) Douglas-Escobar M., Weiss M. D. Hypoxic-ischemic encephalopathy: A review for the clinician // *JAMA.— P.diatr.*— 2015.— Vol. 169. — P. 397—403.0.1186/1471-2431-12-84.)

13) Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, Grobman WA, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 [cited 2022 Jun 28]; 215 (1): 103.e1–103.e14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26772790>)

14) Неонатологія. Навчальний посібник // За ред. Знаменської Т.К., Київ, 2012. – с.321-373.

15) Shim, G. H. (2021). Which factors predict outcomes of neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy following therapeutic hypothermia?. *Clinical and experimental pediatrics*, 64(4), 16).

- 16) Allen K. A., Brandon D. H. Hypoxic ischemic encephalopathy: Pathophysiology and experimental treatments // *Newborn Infant Nurs. Rev.* — 2011. — Vol. 11. — P. 125—133.)
- 17) Hayakawa, M. (2018). Pathophysiology and Pathology of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. In *Cell Therapy for Perinatal Brain Injury* (pp.25-35). Springer, Singapore).
- 18) Howlett J.A. Cerebrovascular autoregulation and neurologic injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy /J.A. Howlett, F.J. Northington, M.M. Gilmore, A. Tekes, T.A. Huisman, C. Parkinson // *Pediatric Research.* – 2013. – 74(5). – P. 525–535. doi: 10.1038/pr.2013.132).
- 19) American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: defining the pathogenesis and pathophysiology. American Academy of Pediatrics; Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, Elk Grove Village, IL(2014).
- 20) Simiyu, I. N., Mchaile, D. N., Katsonger, K., Philemon, R. N., & Msuya, S. E. (2017). Prevalence, severity and early outcomes of hypoxic ischemic encephalopathy among newborns at a tertiary hospital, in northern Tanzania. *BMC pediatrics*, 17(1), 1-6.
- 21) Д. Клоєрті, Е. Старк. Посібник з неонатології .Київ, 2010.-с.519-528).
- 22) Shang Y, Mu L, Guo X, Li Y, Wang L, Yang W, Li S, Shen Q. Clinical significance of interleukin-6, tumor necrosis factor- α and high-sensitivity C-reactive protein in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Exp Ther Med.* 2014 Oct;8(4):1259-1262. doi: 10.3892/etm.2014.1869.).
- 23) Pathak A, Agrawal A. Evolution of C-Reactive Protein. *Front Immunol.* 2019 Apr 30;10:943. doi: 10.3389/fimmu.2019.00943. Boncler M, Wu Y, Watala C. The Multiple Faces of C-Reactive Protein-Physiological and Pathophysiological

Implications in Cardiovascular Disease. *Molecules*. 2019 May 30;24(11):2062. doi: 10.3390/molecules24112062)

24) O'Hare FM, Watson RW, O'Neill A, Blanco A, Donoghue V, Molloy EJ. Persistent systemic monocyte and neutrophil activation in neonatal encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(4):582–589.

25) Voet S, Srinivasan S, Lamkanfi M, van Loo G. Inflammasomes in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *EMBO Mol Med*. 2019 Jun;11(6):e10248. doi: 10.15252/emmm.201810248.].

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

27) Сіренко, О. І. (2017). Структура перинатальної патології у передчасно народжених дітей з гестаційним віком 34 (0/7)–36 (6/7) тижнів. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, (7, № 3), 23-28.)

28) Marlow N, Shankaran S, Rogers EE, Maitre NL, Smyser CD; Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Neurological and developmental outcomes following neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 17];26(5):101274. Available from: [https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X\(21\)00082-2/fulltext](https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X(21)00082-2/fulltext) doi: 10.1016/j.siny.2021.101274)

29) Rasmussen LA, Cascio MA, Ferrand A, Shevell M, Racine E. The complexity of physicians' understanding and management of prognostic uncertainty in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol*. 2019 [cited 2022 Jun 29]; 39 (2): 278–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30568164>

30) Basti, C., Maranella, E., Cimini, N., Catalucci, A., Ciccarelli, S., Del Torto, M., Di Fabio, S. (2020). Seizure burden and neurodevelopmental outcome in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with

therapeutic hypothermia: A single center observational study. *Seizure*, 83, 154-159.

31) Похилько, В. І., Ковальова, О. М., Цвіренко, С. М., Коробка, О. В., Артёмова, Н. С. (2017). Циркуляторні механізми компенсації плода/новонародженого при гіпоксичній/асфіксічній події)

32) Посохова, С. П., Кучеренко, О. Ю., Ніточко, К. О. (2020). Гіпоксично-ішемічне ушкодження головного мозку плода: прогнозування та попередження.. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), с.135-146.

33) Osredkar D, Thoresen M, Maes E, Flatebø T, Elstad M, Sabir H. Hypothermia is not neuroprotective after infection-sensitized neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Resuscitation*. 2014 [cited 2022 Jun 29]; 85 (4): 567–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24361672>

34) Chaparro-Huerta V., Flores-Soto M.E., Merin Sigala M.E., Barrera de León J.C., de Lourdes Lemus-Varela M., deGuadalupeTorres-Mendoza B.M. Proinflammatory cytokines, enolase and S-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia in newborns // *Pediatrics and Neonatology*. — 2017. — Vol. 58(1). — P. 70-76.)

35) Wu T.-W., Tamrazi B., Hsu K.-H., Ho E., Reitman A.J., Borzage M., et al. Cerebral lactate concentration in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: in relation to time, characteristic of injury, and serum lactate concentration // *Front. Neurol*. — 2018. — Vol. 9. — P. 293. doi: 10.3389/fneur.2018.00293).

36) Scot HF, Donoghue AJ, Gaieski DF, Marchese RF, Mistry RD. The utility of early pediatric systemic inflammatory response syndrome. *Acad Emerg Med*. 2012 Nov;19(11):1276---80.)

- 37) Hussain K, Chandran S, Rajadurai V, Alim A. Current perspectives on neonatal hypoglycemia, its management, and cerebral injury risk. *Res Rep Neonatol*. 2015;17. doi: <https://doi.org/10.2147/>).
- 38) Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al. Recommendation from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr*. 2015;167:238-245. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057>).
- 39) Hussain K, Chandran S, Rajadurai V, Alim A. Current perspectives on neonatal hypoglycemia, its management, and cerebral injury risk. *Res Rep Neonatol*. 2015;17. doi: <https://doi.org/10.2147/rrn.s55353>).
- 40) Hawdon JM. Disturbances of blood glucose homeostasis in the newborn. In: JM Rennie, editor. *Roberton's Textbook of Neonatology*. 5th ed. London: Elsevier, 2012: 850–67.
- 41) Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in infants identified as at risk. *J Pediatr* 2012;161:787–91
- 42) Наказ МОЗ України від 26.03 2025 № 536 «Уніфікований клінічний протокол спеціалізованої медичної допомоги «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомога новонародженим»
<https://www.dec.gov.ua/mtd/pochatkova-reanimaczijna-ta-pislyareanimaczijna-dopomoga-novonarodzhenym/>
- 43) Sheikh, Mahdi. (2015). Comparison of the Four Proposed Apgar Scoring Systems in the Assessment of Birth Asphyxia and Adverse Early Neurologic Outcomes. *PLoS ONE*. 10. e0122116. 10.1371/journal.pone.0122116.
- 44) Wald A. A method of estimating plane vulnerability based on damage of survivors. Statistical Research Group, Columbia University. CRC 432 - reprint (1943) from July 1980 Archived 2015-12-10 at the Wayback Machine. Center for Naval Analyses.

- 45) J. Sweatman, “Good clinical practice: a nuisance, a help or a necessity for clinical pharmacology?,” *Br J Clin Pharmacol*, vol. 55, no. 1, pp. 1–5, Jan. 2003, doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01713.x.