

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ВЛАСЕНКО ВІКТОРІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616-053.31-001.8-074

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА
КАТАМНЕСТИЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПЕРЕДЧАСНО
НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНИМ УРАЖЕННЯМ
ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

228 «Педіатрія»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ В.О. Власенко

Науковий керівник: Токарчук Надія Іванівна, доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2026

АНОТАЦІЯ

Власенко В.О. Оптимізація ранньої діагностики та катamnестичного спостереження передчасно народжених дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія» – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця 2026.

Дослідження присвячене актуальній темі сучасної педіатрії та неонатології – удосконаленню діагностики гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей на підставі визначення патогенетичних механізмів його розвитку шляхом визначення нейросецифічних маркерів UCH-L1 та NEFL у сироватці крові та аналізу психомоторного розвитку у скоригованому віці 12 місяців.

Гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку у передчасно народжених дітей є однією із ключових ланок формування несприятливих неврологічних наслідків. Незважаючи на удосконалення інтенсивної терапії, значна частина ушкоджень головного мозку у цієї категорії новонароджених має субклінічний перебіг у неонатальному періоді і маніфестує лише на етапах катamnестичного спостереження. Оскільки нейросонографія, як традиційний метод нейровізуалізації не завжди дозволяє вчасно виявити нейрональне ураження та спрогнозувати віддалені наслідки, актуальним є пошук чутливих та специфічних біомаркерів, здатних відображати патофізіологічні процеси у головному мозку на ранніх етапах захворювання.

Програма дослідження включала наступні етапи: етап вивчення та аналіз наукової медичної літератури, мета-аналізів, системних оглядів та електронних баз даних щодо вивчення проблеми гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей, сучасного погляду на його термінологію, класифікацію та діагностику, оскільки, наразі не існує надійних маркерів

захворювання, оцінки факторів ризику розвитку хвороби та прогнозування несприятливих наслідків; етап клінічного дослідження включав обстеження 60 дітей, народжених у термін гестації менше 34 тижнів з гіпоксично- ішемічним ураженням головного мозку та 24 дітей контрольної групи; етап катамнестичного спостереження включав обстеження 49 дітей з оцінкою психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс.

Обстеження новонароджених із ГІУ передбачало використання наступних методів: клініко-анамнестичний (вивчення історії вагітності та пологів матерів, даних об'єктивного обстеження); інструментальний (оцінка стану головного мозку за допомогою нейросонографії та магнітно-резонанскої томографії); імуноферментний (визначення рівнів біомаркерів UCH-L1 та NEFL в сироватці крові); психометричний (стандартизована оцінка психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс); статистичний (використання методів параметричної та непараметричної статистики за допомогою програмного забезпечення «Microsoft Excel», ліцензованих програм статистичної системи «Statistica 6.1», IBM SPSS Statistics, версія 12 (20)).

Наукова новизна дослідження полягає в розширенні уявлення про фактори ризику розвитку тяжких форм гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей. Доведено, що плацентарна недостатність (OR = 4,00; $p = 0,035$), затримка внутрішньоутробного розвитку плода (OR = 4,047; $p = 0,039$), пролабування навколоплідних оболонок (OR = 11,000; $p = 0,005$), гестаційний вік < 28 тижнів (OR = 9,200; $p = 0,009$), маса тіла при народженні < 1000 г (OR = 16,000; $p = 0,003$) та тривалість штучної вентиляції легень понад 7 діб (OR = 9,625; $p = 0,001$) асоціюються з підвищенням ризику тяжкого ураження.

Вперше в Україні визначено референтні значення рівнів убіквітин карбокситермінальної гідролази Л-1 (UCH-L1) – 37,7 [11; 91] пг/мл та нейрофіламенту легкого ланцюга (NEFL) – 28,8 [24,9; 34,0] пг/мл у сироватці крові здорових новонароджених без ознак ураження головного мозку.

Вперше в Україні доведено, що UCH-L1 є біомаркером нейронального ушкодження при гіпоксично-ішемічному ураженні головного мозку у передчасно народжених дітей: підвищення його рівня виявляється у 88,33 % новонароджених незалежно від ступеня тяжкості перебігу (OR = 18,39; 95 % ДІ 5,64–59,93; $p < 0,001$) та асоціюється зі зростанням тяжкості патологічного процесу (у 8,34 раза частіше при тяжкому перебігу та у 4,45 рази – при помірному і легкому). Показано, що рівень UCH-L1 $> 172,65$ пг/мл має діагностичне значення для виявлення внутрішньошлуночкових крововиливів ($p < 0,001$).

Вперше в Україні доведено патогенетичне значення NEFL як біомаркера аксонального ушкодження при гіпоксично-ішемічному ураженні головного мозку у передчасно народжених дітей: зі зростанням тяжкості ураження його рівень достовірно підвищується та у 1,54 раза перевищує показники здорових новонароджених; рівень NEFL $> 44,85$ пг/мл має діагностичне значення для виявлення перивентрикулярної лейкомаляції ($p = 0,001$).

Виявлено, що маса тіла при народженні < 1500 г, гестаційний вік < 32 тижнів, неонатальний сепсис та проведення інвазивної штучної вентиляції легень ≥ 7 діб у передчасно народжених дітей із тяжким гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку є факторами ризику несприятливого нейророзвиткового прогнозу.

Вперше в Україні проведено комплексну оцінку прогностичної цінності рівнів UCH-L1 та NEFL у ранньому неонатальному періоді щодо затримки психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс на першому році життя ($B = -46,99$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,327$), що обґрунтовує доцільність їх включення до комплексного діагностично-прогностичного алгоритму та програми катамнестичного спостереження.

Практична цінність дослідження полягає в обґрунтуванні доцільності визначення у сироватці крові біомаркерів убіквітин карбокситермінальної гідролази Л-1 (UCH-L1) та нейрофіламенту легкого ланцюга (NEFL), які, як доведено, корелюють зі ступенем тяжкості гіпоксично-ішемічного ураження

головного мозку, є маркерами нейронального та аксонального ушкодження, мають прогностичне значення щодо затримки психомоторного розвитку.

Результати проведеного дослідження стали основою для обґрунтованого впровадження в практичну медицину використання шкали Гріффітс з метою оцінки психомоторного розвитку у передчасно народжених дітей на першому році їх життя.

Ключові слова: передчасно народжені; діти; вагітні жінки; гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку; внутрішньошлуночкові крововиливи; сепсис; діагностика; убіквітин карбокситермінальна гідролаза Л1 (UCH-L1); нейрофіламент легкого ланцюга (NEFL); діти раннього віку; віддалені наслідки; катамнез; психомоторний розвиток; психоневрологічні розлади; шкала Гріффітс.

SUMMERY

Vlasenko V.O. Optimization of Early Diagnosis and Follow-up of Preterm Infants with Hypoxic-Ischemic Brain Injury. Qualification scientific work as a manuscript.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Health Care” in specialty 228 “Pediatrics” – Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2026.

The research is devoted to a relevant issue of modern pediatrics and neonatology – improvement of diagnostics of hypoxic-ischemic brain injury (HIBI) in preterm infants based on determination of pathogenetic mechanisms of its development through assessment of neurospecific biomarkers UCH-L1 and NEFL in blood serum and analysis of psychomotor development at a corrected age of 12 months.

Hypoxic-ischemic brain injury in preterm infants is one of the key factors in the formation of adverse neurological outcomes. Despite improvements in intensive care, a significant proportion of brain injuries in this category of newborns has a subclinical course during the neonatal period and manifests only at the stages of follow-up (catamnestic) observation. Since neurosonography, as a traditional neuroimaging method, does not always allow timely detection of neuronal damage and prediction of long-term outcomes, the search for sensitive and specific biomarkers capable of reflecting pathophysiological processes in the brain at early stages of the disease remains relevant.

The study program included the following stages: a stage of analysis of scientific medical literature, meta-analyses, systematic reviews and electronic databases regarding hypoxic-ischemic brain injury in preterm infants, modern views on its terminology, classification and diagnostics; a clinical stage including examination of 60 children born at gestational age less than 34 weeks with hypoxic-ischemic brain injury and 24 children of the control group; and a follow-up stage including

examination of 49 children with assessment of psychomotor development using the Griffiths Mental Development Scales.

Examination of newborns with HIBI included the following methods: clinical and anamnestic (analysis of pregnancy and delivery history, objective examination data); instrumental (assessment of brain condition using neurosonography and magnetic resonance imaging); immunoassay (determination of UCH-L1 and NEFL serum levels); psychometric (standardized assessment of psychomotor development using the Griffiths Scale); statistical (parametric and non-parametric methods using «Microsoft Excel» and licensed statistical software «Statistica 6.1» , IBM SPSS Statistics 12 (20)).

The scientific novelty of the study consists in expanding understanding of risk factors for severe forms of hypoxic-ischemic brain injury in preterm infants. It was proven that placental insufficiency (OR = 4.00; $p = 0.035$), intrauterine growth restriction (OR = 4.047; $p = 0.039$), prolapse of membranes (OR = 11.000; $p = 0.005$), gestational age < 28 weeks (OR = 9.200; $p = 0.009$), birth weight < 1000 g (OR = 16.000; $p = 0.003$) and invasive mechanical ventilation longer than 7 days (OR = 9.625; $p = 0.001$) are associated with increased risk of severe injury.

For the first time in Ukraine, reference values of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) – 37.7 [11; 91] pg/mL and neurofilament light chain (NEFL) – 28.8 [24.9; 34.0] pg/mL in the serum of healthy newborns without signs of brain injury were determined.

For the first time in Ukraine, it was demonstrated that ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) is a biomarker of neuronal damage in hypoxic-ischemic brain injury in preterm infants: its increased level was detected in 88.33% of newborns regardless of severity (OR = 8.39; 95 % CI 5.64–59.93; $p < 0.001$) and was associated with increasing severity of the pathological process (8.34 times more frequently in severe cases and 4.45 times more frequently in moderate and mild cases). UCH-L1 level > 172.65 pg/mL has diagnostic value for detection of intraventricular hemorrhage ($p < 0.001$).

For the first time in Ukraine, the pathogenetic significance of neurofilament light chain (NEFL) as a biomarker of axonal injury in hypoxic-ischemic brain injury in preterm infants was demonstrated: its level significantly increased with severity and exceeded values of healthy newborns by 1.54 times; NEFL level > 44.85 pg/mL has diagnostic value for detection of periventricular leukomalacia ($p = 0.001$).

It was found that birth weight < 1500 g, gestational age < 32 weeks, neonatal sepsis and invasive mechanical ventilation ≥ 7 days in preterm infants with severe hypoxic-ischemic brain injury are risk factors for adverse neurodevelopmental prognosis.

For the first time in Ukraine, a comprehensive evaluation of the prognostic value of early neonatal UCH-L1 and NEFL levels regarding psychomotor developmental delay according to the Griffiths Scale during the first year of life was performed ($B = -46.99$; $p < 0.001$; $R^2 = 0.327$), substantiating their inclusion in a diagnostic and prognostic algorithm and follow-up program.

The practical value of the study lies in substantiation of the feasibility of determining serum levels of UCH-L1 and NEFL, which correlate with severity of hypoxic-ischemic brain injury, serve as markers of neuronal and axonal damage, and have prognostic value regarding psychomotor delay. The results formed the basis for implementation of the Griffiths Scale in practical medicine for assessment of psychomotor development of preterm infants during the first year of life.

Keywords: preterm infants; children; pregnant women; hypoxic-ischemic brain injury; intraventricular hemorrhage; sepsis; diagnostics; ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1); neurofilament light chain (NEFL); early childhood; long-term outcomes; follow-up; psychomotor development; neurodevelopmental disorders; Griffiths Scale.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Яблонь, О.С., Бондаренко, Т.В., Власенко, В.О., Бедрій, Н.М., Шовкопляс, Н.А. (2022) Ураження головного мозку у передчасно народжених дітей – пацієнтів відділення інтенсивної терапії новонароджених. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 12(1(43)), 4-8. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**

2. Яблонь, О.С., Власенко, В.О. (2023) Сепсис-асоційоване ураження нервової системи в передчасно народжених дітей із дуже малою масою тіла. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*, 3(95), 66-70. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**

3. Яблонь, О.С., Власенко, В.О. (2025) Віддалені наслідки ураження головного мозку у передчасно народжених дітей. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 15(2), 49-53. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**

4. Власенко, В.О. (2025) Діагностична і прогностична цінність маркерів UCH-L1 та NEFL для ураження головного мозку передчасно народжених дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*, 3(147), 20-28. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**

5. Токарчук, Н.І., Власенко, В.О. (2025) Катамнестичне спостереження передчасно народжених дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку: клінічні результати. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 15(3), 58-62. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**

6. Токарчук, Н.І., Власенко, В.О. (2025) Рання діагностика гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 25(4), 98-102. **(Фахове видання України)**

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

7. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 138346, Україна. «Нейрофіламент легкого ланцюга (NEFL) як маркер ураження мозку гіпоксично-ішемічної етіології у передчасно народжених дітей» / Власенко В.О., Токарчук Н.І. Заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № с202505422; заявлено 9.06.2025; зареєстровано 29.07.2025.

8. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 138347, Україна. «Убіквітин карбокситермінальна гідролаза L-1 (UCH-L1) як маркер ураження головного мозку гіпоксично-ішемічної та сепсис-асоційованої етіології у передчасно народжених дітей» / Власенко В.О., Токарчук Н.І. Заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № с202505425; заявлено 9.06.2025; зареєстровано 29.07.2025.

9. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 138681, Україна. «Шкала оцінки показників психомоторного розвитку передчасно народжених дітей віком до 1 року» / Власенко В.О., Токарчук Н.І. Заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № с202505955; заявлено 30.06.2025; зареєстровано 18.08.2025.

Наукові праці, які засвідчують апробацію дисертації:

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

11. Власенко В.О. Варіації неврологічної патології серед дуже передчасно народжених дітей. *Матеріали XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023»*, Вінниця, 21-22 квітня 2023 р., С. 590. (Тези)

12. Власенко В.О. Віддалені наслідки сепсис-асоційованої енцефалопатії у передчасно народжених дітей. *Матеріали XXI Науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024»*, Вінниця, 17 травня 2024 р., С. 25. **(Тези)**

13. Власенко В.О. Роль маркерів UCH-L1 та NEFL у діагностиці ураження головного мозку передчасно народжених дітей. *Матеріали XXII Студентської наукової конференції з міжнародною участю «Перший крок у науку – 2025»*, Вінниця, 17-18 квітня 2025 р., С. 371. **(Тези)**

14. Власенко В.О. Маркери ранньої діагностики сепсис-асоційованого ураження головного мозку у передчасно народжених дітей. *Матеріали Наукової конференції молодих вчених ВНМУ*, Вінниця, 19 травня 2025 р. **(Тези)**

15. Власенко В.О. Рання діагностика гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей. *Future of Science: Innovations and Perspectives: Proceedings of VIII International Scientific and Practical Conference*, Стокгольм, 16-18 червня 2025 р., С. 60-62. **(Тези)**

16. Власенко В.О., Токарчук Н.І. Особливості психомоторного розвитку передчасно народжених дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку. *IV International Scientific and Practical Conference «Innovation and Development in World Science»*, Цюрих, 2-4 лютого 2026 р., С. 24-25. **(Тези)**

17. Власенко В.О., Токарчук Н.І.. Вплив тривалої штучної вентиляції легень на рівень uch-l1 у сироватці крові передчасно народжених дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку. *III International scientific and practical conference «European science and innovation congress»*, Барселона, 9-11 лютого 2026 р., С. 21-27. **(Тези)**

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	12
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	15
РОЗДІЛ 1 КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОГО УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТРАТУРИ).....	24
1.1 Передчасні пологи: актуальність проблеми та термінологічні підходи до опису гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей	24
1.2 Етіологічні детермінанти та патогенетичні механізми розвитку гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей	28
1.3 Особливості клінічного перебігу та діагностики гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей.....	31
1.4 Біомаркери гіпоксично-ішемічного ураження мозку у передчасно народжених дітей	35
1.5 Віддалені наслідки гіпоксично-ішемічного ураження мозку у передчасно народжених дітей.....	45
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	50
2.1 Дизайн дослідження	50
2.2 Характеристика обстежених дітей	52
2.3 Методи дослідження.....	55
2.4 Методи статистичного аналізу	58
2.5 Характеристика обстежених дітей	60
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ІЗ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНИМ УРАЖЕННЯМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ	65

3.1 Особливості перебігу вагітності та пологів у матерів дітей досліджуваних груп.....	65
3.2 Особливості клінічних проявів гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей.....	80
3.3 Клінічні особливості перебігу неонатального періоду у обстежених новонароджених	84
РОЗДІЛ 4 КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ.....	94
4.1 Характеристика лабораторних та біохімічних методів дослідження передчасно народжених дітей із ураженням головного мозку.....	94
4.2 Клініко-діагностичне значення вмісту UCH-L1 та NEFL у сироватці крові передчасно народжених дітей з ГПУ головного мозку.....	98
РОЗДІЛ 5 ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНЕ УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ.....	107
5.1 Особливості фізичного розвитку передчасно народжених дітей, які перенесли гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку.....	107
5.2 Нейророзвиткові та соматичні результати катамнестичного спостереження.....	112
5.3 Зв'язок рівня маркерів UCH-L1 та NEFL у сироватці крові з віддаленими наслідками у скоригованому віці 12 місяців.....	122
5.4 Прогнозування формування затримки стато-кінетичного розвитку.....	125
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	132
ВИСНОВКИ.....	146
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	149
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	150
ДОДАТОК А	190
ДОДАТОК Б	194
ДОДАТОК В.....	203

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГІУ	гіпоксично-ішемічне ураження
UCH-L1	убіквітин карбокситермінальна гідролаза Л-1
NEFL	нейрофіламенти легких ланцюгів
ПВЛ	перивентрикулярна лейкомаляція
ВШК	внутрішньошлуночкові крововиливи
НСГ	нейросонографія
МРТ	магнітно-резонансна томографія
ЕЕГ	електроенцефалографія
pre-Ols	преолігодендроцити
ГЕБ	гемато-енцефалічний бар'єр
sICAM-1	soluble intercellular adhesion molecule-1
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
VEGF	vascular endothelial growth
CNTF	ciliary neurotrophic factor
MBP	myelin basic protein
NSE	neuron-specific enolase
НЕК	некротичний ентероколіт
БЛД	бронхолегенева дисплазія
ШВЛ	штучна вентиляція легень
ЦНС	центральна нервова система
ЧМТ	черепно-мозкова травма
РДС	респіраторний дистрес синдром
РАН	рання анемія недоношених
ПРПО	передчасний розрив плодових оболонок
ЗВУР	затримка внутрішньоутробного розвитку
ІЦН	ісміко-цервікальна недостатність
ТБП	тривалість безводного проміжку

ВСТУП

Актуальність теми.

Передчасні пологи залишаються однією із провідних медико-соціальних проблем сучасної медицини. За даними ВООЗ, щороку близько 13,4 млн дітей народжуються раніше 37 тижнів гестації (приблизно 1 із 10 усіх народжень у світі), а передчасні пологи розглядаються як провідна причина смертності серед дітей віком до 5 років [280]. В Україні проблема передчасних пологів набуває особливої гостроти в умовах демографічного спаду, воєнних дій та нерівномірної доступності сучасної перинатальної допомоги, що зумовлює підвищення частоти тяжких неонатальних ускладнень і формування групи дітей з високим ризиком інвалідизації [266].

Одним із найуразливіших органів-мішеней у передчасно народжених дітей є головний мозок. Незрілість церебральної авторегуляції, домінування вразливих популяцій преолігодендроцитів, висока чутливість до запалення та оксидативного стресу визначають специфічний патерн ушкодження, що характеризується переважним залученням білої речовини та формуванням внутрішньошлуночкових крововиливів і дифузних порушень дозрівання мозку [53; 264; 271]. Такі ушкодження асоціюються із підвищеним ризиком розвитку дитячого церебрального паралічу, когнітивних і поведінкових розладів, сенсорних дефіцитів та епілепсії [191; 249].

Незважаючи на прогрес у вивченні патогенезу гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку, термінологія та діагностичні підходи щодо даної патології у передчасно народжених дітей залишаються неуніфікованими. Більшість клінічних алгоритмів і шкал тяжкості енцефалопатії розроблені та впроваджені для доношених новонароджених, однак не відображають у повній мірі складність патогенезу ушкоджень у немовлят, народжених передчасно, що поєднують гіпоксично-ішемічні, запальні та геморагічні механізми [182; 188; 271].

Клінічні прояви ураження мозку у передчасно народжених дітей часто є малоспецифічними і не завжди корелюють зі ступенем структурних ушкоджень, виявлених при нейровізуалізації, що обмежує можливості ранньої клінічної діагностики та своєчасного прогнозування неврологічних наслідків [130; 182].

Сучасні рекомендації щодо діагностики гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у новонароджених, у тому числі передчасно народжених дітей наголошують на необхідності комплексного підходу до діагностики із поєднанням клінічної оцінки, нейровізуалізації та електрофізіологічного моніторингу функціонального стану центральної нервової системи (ЦНС) [146]. Водночас навіть за умови дотримання цих рекомендацій значна частина ушкоджень головного мозку залишається субклінічною або діагностується із запізненням [134; 141]. Тому виникає потреба в довготривалому виходжуванні та використанні інвазивних методів лікування. Сукупність цих фактів обумовлює спектр несприятливих віддалених наслідків, які виникають вже на першому році життя. Спектр віддалених наслідків включає моторні та когнітивні розлади, затримку мовлення, епілепію, сенсорні порушення та інші патології, які погіршують якість життя дитини та часто є тягарем для сім'ї. Зазначені стани не обмежуються популяцією екстремально недоношених дітей і можуть виникати навіть на фоні легких гіпоксично-ішемічних ураженнях головного мозку [83; 122; 136]. Отже, вище наведене обумовлює необхідність систематичного катамнестичного спостереження та моніторингу розвитку дитини за основними сферами з використанням стандартизованих діагностичних шкал [65].

У цьому контексті особливе значення набуває пошук лабораторних біологічних маркерів, що відображають початкові ланки розвитку мозкових патологій у передчасно народжених дітей та мають зв'язок із результатами психомоторного розвитку в майбутньому. З огляду на це, перспективним напрямом є дослідження нейроспецифічних білків, зокрема убіквітин карбокситермінальна гідролаза Л-1 (UCH-L1) та нейрофіламентів легких ланцюгів (NEFL), які відображають нейрональне та аксональне ушкодження відповідно [73; 98; 247]. Ряд досліджень засвідчує, що використання

мультимаркерних панелей підвищує діагностичну та прогностичну точність для виявлення уражень головного мозку у новонароджених. Однак більшість даних отримано для доношених новонароджених, тоді як для передчасно народжених доказова база залишається обмеженою [258; 282].

Отже, висока поширеність передчасних пологів, значний внесок гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у формування довготривалих неврологічних наслідків, відсутність уніфікованих діагностичних критеріїв для передчасно народжених дітей та обмежені можливості ранньої клініко-інструментальної діагностики обумовлюють актуальність наукових досліджень, спрямованих на вдосконалення діагностичних підходів із використанням сучасних біомаркерів.

Зв'язок роботи з науковими програмами.

Дисертаційна робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Інноваційні підходи до ранньої діагностики, лікування, реабілітації та прогнозування соматичної патології у дітей» (Державний реєстраційний номер 0125U003697).

Мета роботи. Удосконалити діагностику гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей на основі дослідження патогенетичних механізмів його розвитку шляхом визначення показників UCH-L1 та NEFL у сироватці крові та провести аналіз психомоторного розвитку впродовж першого року життя.

Завдання дослідження.

1. Встановити чинники ризику гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей шляхом вивчення анамнезу та особливостей перебігу вагітності й пологів у матерів.

2. Визначити клінічні особливості та дані нейровізуалізації органічних пошкоджень головного мозку в неонатальному періоді у передчасно народжених дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку.

3. Дослідити вміст біомаркерів UCH-L1 та NEFL у сироватці крові та їх патогенетичне значення для розвитку гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей у терміні гестації < 34 тижнів.

4. Провести аналіз віддалених несприятливих наслідків гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку та встановити їх прогностичні критерії у передчасно народжених дітей на першому році їх життя.

5. На основі отриманих даних обґрунтувати впровадження в програму катамнестичного спостереження додаткових прогностичних критеріїв несприятливих наслідків гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку передчасно народжених дітей.

Об'єкт дослідження - гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку у передчасно народжених дітей.

Предмет дослідження - клініко-анамнестичні показники гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей, вміст біомаркерів UCH-L1 та NEFL у сироватці крові передчасно народжених дітей, дані нейровізуалізаційних методів обстеження, дані катамнестичного спостереження.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні (вивчення історії вагітності та пологів матерів, даних об'єктивного обстеження); інструментальний (оцінка стану головного мозку за допомогою нейросонографії та магнітно-резонанскої томографії); імуноферментний (визначення рівнів біомаркерів UCH-L1 та NEFL в сироватці крові); психометричний (стандартизована оцінка психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс); статистичний (використання методів параметричної та непараметричної статистики за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel, ліцензованих програм статистичної системи "Statistica 6.1", IBM SPSS Statistics, версія 12 (20)).

Наукова новизна.

На основі комплексного аналізу анамнестичних даних, особливостей перебігу гестації та пологів, а також результатів катамнестичного спостереження розширено уявлення про фактори ризику та патогенетичні механізми розвитку

гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей. Доведено, що плацентарна недостатність ($OR = 4,00$; $p = 0,035$), затримка внутрішньоутробного розвитку плода ($OR = 4,047$; $p = 0,039$), пролабування навколоплідних оболонок ($OR = 11,000$; $p = 0,005$), гестаційний вік менше 28 тижнів ($OR = 9,200$; $p = 0,009$), маса тіла при народженні менше 1000 г ($OR = 16,000$; $p = 0,003$) і тривалість штучної вентиляції легень понад 7 діб ($OR = 9,625$; $p = 0,001$) асоціюються із підвищенням ризику розвитку тяжких форм гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку.

Вперше в Україні визначено референтні значення рівнів убіквітин карбокситермінальної гідролази Л-1 (UCH-L1) ($37,7 [11; 91]$ пг/мл) та нейрофіламентів легких ланцюгів (NEFL) ($28,8 [24,9; 34,0]$ пг/мл) у сироватці крові здорових новонароджених без ознак ураження головного мозку.

Вперше в Україні доведено патогенетичне UCH-L1 у сироватці крові як біомаркера нейронального ушкодження при гіпоксично-ішемічному ураженні головного мозку у передчасно народжених дітей. Встановлено, що підвищення рівня UCH-L1 виявляється у переважній більшості обстежених новонароджених (88,33 %) незалежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання ($OR = 18,39$; 95 % CI 5,64–59,93; $p < 0,001$).

Встановлено, що підвищений рівень UCH-L1 у сироватці крові передчасно народжених дітей асоціюється зі ступенем тяжкості гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку та зростає зі збільшенням тяжкості патологічного процесу. Зокрема, підвищення рівня UCH-L1 у 8,34 раза частіше спостерігається при тяжкому перебігу гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку і у 4,45 раза – при помірному та легкому ступенях ураження.

Встановлено, що рівень UCH-L1 у сироватці крові більше 172,65 пг/мл має діагностичне значення для виявлення внутрішньошлуночкових крововиливів у передчасно народжених дітей із ГІУ головного мозку ($p < 0,001$).

Вперше в Україні доведено патогенетичне NEFL у сироватці крові, як біомаркера аксонального ушкодження у передчасно народжених дітей залежно від ступеня тяжкості ГІУ головного мозку. Встановлено, що по мірі зростання

тяжкості перебігу гіпоксично-ішемічного ураження, достовірно підвищується рівень NEFL, який у 1,54 рази вищий, ніж у здорових новонароджених. Встановлено, що рівень NEFL у сироватці крові більше 44,85 пг/мл має діагностичне значення для виявлення перивентрикулярної лейкомаляції у передчасно народжених дітей ($p = 0,001$).

Виявлено, що маса тіла при народженні < 1500 г, гестаційний вік < 32 тижнів, наявність неонатального сепсису та проведення інвазивної штучної вентиляції легень тривалістю ≥ 7 діб у передчасно народжених дітей із тяжким ГІУ головного мозку є факторами ризику несприятливого нейророзвиткового прогнозу.

Вперше в Україні проведено комплексну оцінку прогностичної цінності рівнів біомаркерів UCH-L1 та NEFL у сироватці крові у ранньому неонатальному періоді при тяжкому ГІУ головного мозку щодо затримки психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс у передчасно народжених дітей на першому році їх життя ($B = -46,99$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,327$).

Обґрунтовано доцільність включення визначення біомаркерів UCH-L1 та NEFL у сироватці крові до комплексного діагностично-прогностичного алгоритму раннього виявлення ГІУ головного мозку у передчасно народжених дітей. Використання цих біомаркерів у поєднанні з клінічною оцінкою та нейросонографією забезпечує підвищення точності стратифікації ризику розвитку несприятливих віддалених наслідків.

Отримані результати дослідження обґрунтовують доцільність включення до програми катамнестичного спостереження передчасно народжених дітей упродовж першого року життя оцінки психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс з метою раннього виявлення його затримки.

Практичне значення отриманих результатів.

У комплексі обстежень передчасно народжених дітей обґрунтовано доцільність визначення у сироватці крові біомаркерів UCH-L1 та NEFL, які, як доведено, корелюють зі ступенем тяжкості ГІУ головного мозку, є маркерами

нейронального та аксонального ушкодження, мають прогностичне значення щодо затримки психомоторного розвитку.

Результати проведеного дослідження стали основою для обґрунтованого впровадження в практичну медицину використання шкали Гріффітс з метою оцінки психомоторного розвитку у передчасно народжених дітей на першому році їх життя.

Впровадження результатів у практику. Результати дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України; кафедри педіатрії, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України; кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України; у лікувальну роботу КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради», КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня Житомирської обласної ради», КМУ «Міська дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці, КП «Хмельницька міська дитяча лікарня», КП «Хмельницький міський перинатальний центр Хмельницької міської ради.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційне дослідження являє собою самостійну завершену наукову роботу, виконану здобувачем особисто. Автором здійснено аналіз вітчизняних і зарубіжних наукових джерел відповідно до обраного напрямку дослідження, а також проведено патентно-інформаційний пошук. Спільно з науковим керівником сформульовано мету та завдання роботи, визначено основний напрям дослідження і розроблено його методологічні засади. Здобувачем обґрунтовано та сформовано комплекс методів дослідження, проведено відбір пацієнтів відповідно до теми роботи та здійснено їх клінічне обстеження. Автор виконав аналіз медичної документації, клініко-анамнестичних і лабораторних показників, а також статистичних матеріалів. Дисертантом здійснено обробку, аналіз і узагальнення отриманих результатів, підготовлено всі розділи дисертаційної роботи, а у співпраці з науковим

керівником сформульовано висновки та практичні рекомендації. Здобувачем підготовлено до публікації наукові статті та доповіді за тематикою дослідження. Отримані результати впроваджені у практичну діяльність.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на: ІХ Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих учених та студентів «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (м. Вінниця, 6-7 травня 2021 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні медичні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті», присвячена пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резніка (24-25 листопада 2022 р., м. Одеса); ІV Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Здоров'я жінки та дитини: нові виклики сьогодення та можливості»: науково-практична конференція з міжнародною участю (18-19 листопада 2022 р., м. Полтава); ХХ Науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023» (м. Вінниця, 21-22 квітня 2023 р.); ХХІ Науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2024» (м. Вінниця, 18-19 квітня 2024 р.); Науковій конференції молодих вчених ВНМУ (м. Вінниця, 19-20 травня 2025 р.); Future of Science: Innovations and Perspectives: VIII Міжнародної науково-практичній конференції «Future of Science: Innovations and Perspectives» (16-18 червня 2025 р., Стокгольм); Науково-практичній конференції з міжнародною участю "VII Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика" (14-15 листопада 2025 р., м. Полтава); IV Міжнародній науково-практичній конференції «Innovation and development in world science» (2-4 лютого 2026 р., Цюрих, Швейцарія); III міжнародній науково-практичній конференції «European science and innovation congress» (9-11 лютого 2026 р., Барселона, Іспанія).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць, серед яких: 6 статей опубліковано у наукових фахових журналах України (серед яких 5 включено до міжнародної наукометричної бази SCOPUS), з них 1 – у моноавторстві; 8 наукових праць опубліковано в матеріалах міжнародних

науково-практичних конференцій (України, Швейцарії, Швеції, Іспанії). Отримано 3 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір: № 138346 від 29.07.2025 «Нейрофіламент легкого ланцюга (NEFL) як маркер ураження мозку гіпоксично-ішемічної етіології у передчасно народжених дітей»; № 138347 від 29.07.2025 «Убіквітин карбокситермінальна Л-1 (UCH-L1) як маркер ураження головного мозку гіпоксично-ішемічної та сепсис-асоційованої етіології у передчасно народжених дітей»; № 138681 від 18.08.2025 «Шкала оцінки показників психомоторного розвитку передчасно народжених дітей віком до 1 року».

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота написана українською мовою, викладена на 211 сторінках (із них 138 сторінок основного залікового машинописного тексту, викладеного кирилицею) і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, загальної методики й основних методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, з яких 35 викладено кирилицею та 254 – латиницею, а також 21 сторінка додатків. Дисертація ілюстрована 16 рисунками та 24 таблицями.

РОЗДІЛ 1

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ГІУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТРАТУРИ)

1.1. Передчасні пологи: актуальність проблеми та термінологічні підходи до опису гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щороку близько 13,4 мільйона немовлят народжуються до 37 тижня гестації, що складає приблизно 1 із 10 усіх народжень у світі [279]. Саме передчасні пологи залишаються провідною причиною смертності серед дітей до п'яти років. В Україні проблема передчасних пологів проявляється особливо гостро. Наша країна наразі характеризується підвищеним рівнем неонатальної смертності й зростанням частоти передчасних пологів через зниження народжуваності, економічну напругу, війну та пандемію. Наприклад, аналіз даних 2020–2022 рр. показує істотне підвищення частки передчасно народжених новонароджених із екстремально низькою масою тіла (<1000 г), і хоча загальний рівень неонатальної смертності знизився втричі, смертність серед передчасно народжених дітей залишилася на значно більшому рівні порівняно з європейськими країнами [266]. Згідно даних ВООЗ, у країнах із високим рівнем доходу виживання надзвичайно передчасно народжених новонароджених (до 28 тижнів вагітності) досягає понад 90 %, тоді як у країнах із низьким рівнем доходу цей показник становить лише близько 10 % [280]. В Україні, де сучасна перинатальна інфраструктура значною мірою підірвана війною, пандемією й нестачею медичного персоналу, нерідко навіть економічно ефективні втручання - такі як дотримання оптимального теплового режиму, стратегія раннього грудного вигодовування, респіраторна підтримка відповідно важкості стану - залишаються недоступними для значної частини передчасно народжених

немовлят [266; 269]. Це створює регіональну нерівність у доступі до медичної допомоги, в якій виживання новонароджених в Україні залежить не лише від медичних протоколів, а й від доступу до життєво важливих ресурсів.

Таким чином, передчасні пологи залишаються не лише медичною, але й соціальною проблемою, яка в Україні має тенденцію до загострення через сукупність демографічних і соціально-економічних факторів.

Окрім того, важливою медичною та соціально-економічною проблемою є розвиток тяжких інвалідизуючих ускладнень серед передчасно народжених дітей, які виживають. Одним із найважливіших і водночас найбільш вразливих органів-мішеней є головний мозок, адже в умовах незрілого розвитку передчасно народженої дитини - незавершеної мієлінізації та нестабільної гемодинаміки - навіть незначні гіпоксичні й ішемічні епізоди можуть спричинити серйозні пошкодження [90; 130; 193].

Дослідження чітко демонструють, що серед різновидів ураження мозку у передчасно народжених домінує біла речовина: перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ), дифузне ураження білої речовини, а також внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) – всі зумовлені дією гіпоксії-ішемії, запаленням і оксидативним стресом [150; 213; 284]. Такі пошкодження підвищують ризик розвитку дитячого церебрального паралічу сенсорних дефіцитів, порушень когнітивного розвитку, епілепсії та інших довготривалих наслідків [191; 248].

Отже, високий рівень передчасних пологів, регіональні відмінності в доступності та обсязі перинатальної допомоги, а також зростання кількості дітей із низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні формують передумови для підвищення частоти гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей в Україні.

Еволюція термінології, що використовується для позначення ушкоджень головного мозку у передчасно народжених дітей зазнавала істотних змін і розвивалася паралельно з прогресом у розумінні патофізіології мозку плода та новонародженого.

У 1950–1970-х роках ХХ століття були домінуючими терміни «перинатальна асфіксія» або «асфіксія при народженні», які описували будь-яке ураження мозку через брак кисню під час пологів і застосовувалися як до доношених, так і до передчасно народжених дітей. Ці терміни критикувалися за надмірну узагальненість, оскільки не завжди відображали специфічні патофізіологічні механізми, такі як ішемія чи запалення, і могли включати інші етіології, наприклад, інфекції [208].

У 1970–1980-х роках у радянській літературі для опису гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку використовували термін «порушення гемо-ліквородинаміки» або «порушення мозкового кровообігу». Згодом він був замінений на «перинатальна енцефалопатія», який у подальшому трансформувався у визначення «перинатальне ушкодження центральної нервової системи» [23; 31].

З часом термін «перинатальний» втратив свою актуальність. У доношених дітей та у новонароджених із гестаційним віком понад 35 тижнів в перші дні життя застосовується поняття «неонатальна енцефалопатія», яке згодом замінюється на більш точний термін «гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ)» (Наказ МОЗ України № 484 від 21.08.2008).

Термінологія, що використовується для опису уражень ЦНС у передчасно народжених дітей, залишається неуніфікованою. В англійській літературі застосовуються як синдромологічні терміни «neonatal encephalopathy» (неонатальна енцефалопатія), «hypoxic-ischemic encephalopathy» (гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, ГІЕ), так і більш узагальнені, як «brain injury» (ушкодження мозку), а також нейровізуалізаційно орієнтовані - «white matter injury» (ушкодження білої речовини) або «periventricular leukomalacia» (перивентрикулярна лейкомаляція, ПВЛ) [53; 271]. Деякі дослідники пропонують використовувати «encephalopathy of prematurity» для передчасно народжених, щоб підкреслити комбіновану природу уражень, включаючи гіпоксично-ішемічні, геморагічні та запальні компоненти [159; 271]. Проте більшість авторів зазначають, що «енцефалопатія» є більш прийнятною для

доношених новонароджених після перенесеної асфіксії [68; 82; 145]. Тоді як для передчасно народжених вона не повністю відображає складність патогенезу [79; 188; 202].

В українських наукових публікаціях найчастіше використовується термін «гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку» (ГІУ головного мозку), який охоплює широкий спектр патологічних станів, спричинених поєднаним впливом гіпоксії та ішемії на тлі незрілості мозкових структур [3; 12; 13; 24; 183; 184].

Іноді застосовують термін «перинатальне ураження ЦНС», проте даний термін менш специфічний. У даному дослідженні ми використовуємо термін «гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку», оскільки він найбільш точно відображає діагностичну та патофізіологічну специфіку патології у передчасно народжених дітей, забезпечуючи основу для застосування нейровізуалізаційних і клінічних критеріїв у діагностичному процесі [2; 14; 15; 28].

На сьогоднішній день ми не маємо уніфікованих діагностичних критеріїв для ГІУ головного мозку у передчасно народжених дітей в Україні. У чинних нормативних документах МОЗ України наведені діагностичні підходи здебільшого стосуються доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією [17; 18; 272]. Таким чином, клініцисти змушені користуватися узагальненими критеріями, адаптуючи їх до особливостей перебігу неонатального періоду у передчасно народжених дітей. Окрім того, для передчасно народжених дітей діагностичні критерії менш стандартизовані, ніж для доношених, адже застосовуються з адаптацією відповідно до гестаційного віку дитини. Це значно ускладнює своєчасне виявлення пошкоджень головного мозку та обмежує можливості раннього прогнозування неврологічних наслідків.

З огляду на наведені вище епідеміологічні дані та особливості термінології, у подальшому тексті ми використовуємо термін «гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку (ГІУ)» для передчасно народжених дітей, однак інтерпретуємо його в межах сучасної концепції encephalopathy of prematurity. Ця концепція відображає багатофакторну природу ураження, в якій гіпоксія-ішемія перетинається із запальною відповіддю, гемодинамічними

зсувами, незрілістю механізмів церебральної авторегуляції та вразливістю клітинних популяцій, притаманною саме незрілому мозку [118; 199; 264].

1.2. Етіологічні детермінанти та патогенетичні механізми розвитку гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей

На відміну від класичної картини ГІЕ у дітей народжених доношеними (з переважним базально-гангліонарно-таламічним патерном), у передчасно народжених домінують дифузні ураження білої речовини з мікрокрововиливами та внутрішньошлуночковими крововиливами на тлі хронічної «дисмутації» мозку. Дана концепція добре підтверджується даними МРТ у термін-еквівалентному віці [42; 50; 55; 99; 189].

Висока вразливість мозку передчасно народжених дітей зумовлена незрілими механізмами церебральної ауторегуляції кровообігу. Важливу роль відіграють високі метаболічні потреби мозку та переважання вразливих популяцій преолігодендроцитів, що додатково посилюється інтенсивним оксидативним метаболізмом і низькими резервами антиоксидантних систем. Паралельно з цим, персистуюче нейрозапалення та гліальна дисфункція підтримують «затримку дозрівання» білої речовини [55; 66; 148; 261; 284].

Етіологічні детермінанти гіпоксично-ішемічного ураження у передчасно народжених дітей часто формуються ще до народження. Внутрішньоутробне запалення, насамперед клінічний або субклінічний хоріоамніоніт, ініціює прозапальну фетальну відповідь із викидом цитокінів (зокрема IL-1 β , TNF- α). Ці медіатори активують мікроглію та підвищують чутливість незрілих клітин білої речовини до подальших гіпоксично-ішемічних впливів [132; 210; 220]. Представлені процеси узгоджуються із концепцією фетальної запальної відповіді (FIRS). У межах FIRS плацентарні медіатори та хемокіни надходять у фетальний кровообіг, модифікують реактивність ендотелію й можуть підвищувати проникність гематоенцефалічного бар'єра. Унаслідок цього

мікроглія переходить у «праймований» стан і продукує більш інтенсивну прозапальну відповідь при будь-якому додатковому стресі [115; 210; 261]. Окремо підкреслюється, що тяжчі прояви фетальної/плацентарної запальної відповіді асоціюються із більшою частотою МРТ-ознак ушкодження мозку у передчасно народжених дітей [187].

У такому прозапальному мікросередовищі навіть нетривалі коливання оксигенації чи перфузії після народження можуть спричинити непропорційно виражені ексайтотоксичні та оксидативні каскади. Це особливо критично у гестаційному віці до 32 тижнів, коли в білій речовині домінують преолігодендроцити (pre-OLs) – клітини, чутливі до цитокін-опосередкованого гальмування диференціації та глутамат-залежного ушкодження [55; 147; 261]. Наслідком стає стійка затримка мієліногенезу й формування дифузного ушкодження білої речовини з феноменом «дисматурації», що розглядають як ядро сучасної концепції «encephalopathy of prematurity» [115; 161; 261; 267].

Разом з цим, хронічна плацентарна недостатність може підтримувати стан гіпоксії помірної інтенсивності. Вона не завжди спричиняє гостру «дистрес-картину», однак формує уразливий фенотип тканини через порушення дозрівання pre-OLs та їх переходу в мієлінпродукуючі клітини [50; 55; 168]. Унаслідок цього навіть відносно короткі інтра- або ранньопостнатальні епізоди гіпоксії-ішемії здатні посилити закладену запаленням вразливість і фіксувати фенотип дисмієлінізації, типовий для «encephalopathy of prematurity» [55; 115].

Запальний каскад також супроводжується ендотеліальною активацією, змінами судинного тону та мікроциркуляції в ділянці гермінативного матриксу. Це підвищує крихкість перивентрикулярних судин і ризик мікрокрововиливів та ВШК, особливо на тлі ранніх гемодинамічних коливань і нестабільної церебральної авторегуляції у дуже передчасно народжених дітей [66; 96; 258].

Порушення енергетичного метаболізму під час гіпоксії-ішемії включає зниження синтезу АТФ і дисфункцію Na^+ - K^+ -АТФази та кальцієвих насосів. Це спричиняє деполяризацію мембран і надмірне вивільнення глутамату. Далі

активуються AMPA-NMDA-рецептори, посилюється патологічний вхід Ca^{2+} у клітину, активується робота протеолітичних ферментів та генерація активних форм кисню з формуванням мітохондріальної дисфункції і каскадів некрозу та апоптозу [50; 55; 148].

Для передчасно народжених характерне відносне переважання апоптозу та затримка дозрівання олігодендроцитів над масивним коагуляційним некрозом. Саме тому частіше формується більш «м'який» дифузний фенотип ушкодження без великих кістозних вогнищ, але з істотними віддаленими когнітивно-поведінковими наслідками [42; 55; 189; 261].

З позицій сучасної патофізіології антенатальне запалення та подальші гіпоксично-ішемічні впливи взаємодіють за принципом «двох ударів». Перше «вікно» формується хоріоамніонітом, плацентарною недостатністю та FIRS. Друге пов'язане з інтранатальними і ранньопостнатальними коливаннями перфузії, оксигенації та газообміну. Зокрема, показано незалежний зв'язок амплітуди флуктуацій PaCO_2 у перші дні життя з ризиком тяжких ВШК [149; 236; 258]. Дані NIRS-моніторингу також підтримують роль ранньої нестабільності мозкової оксигенації як предиктора подальшого ушкодження [66; 68]. Саме комбінація цих чинників на тлі незрілої церебральної авторегуляції та підвищеної реактивності мікроглії визначає тривалий, «розтягнений у часі» характер ушкодження й переходу від гострої біоенергетичної кризи до хронічної дисматурації, що є типовим для *encephalopathy of prematurity* у дітей, народжених передчасно [115; 268].

Інтранатальний період для дуже передчасно народженої дитини супроводжується різкою зміною системної та мозкової гемодинаміки. Незріла церебральна авторегуляція часто не забезпечує стабільності мозкового кровотоку при коливаннях артеріального тиску, SpO_2 та газового складу крові. У результаті зміни системної гемодинаміки майже безпосередньо транслюються у перфузійні зсуви в мозку [66; 166]. На цьому тлі епізоди гострої гіпоксії-ішемії під час пологів підвищують ризик як масивного ураження білої речовини, так і дрібних крововиливів у зоні гермінативного матриксу з подальшим

формуванням ВШК [258]. Додатковим гемодинамічним фактором виступає гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока. Вона асоціюється з варіабельністю системного й церебрального кровотоку та може посилювати уразливість білої речовини, особливо за наявності системного запалення або сепсису [114; 160; 258].

Ключові детермінанти патогенезу ГІУ у передчасно народжених дітей включають енергетичну недостатність та ексайтотоксичність, мітохондріальну дисфункцію й оксидативний стрес, а також нейрозапалення з активацією мікроглії. Важливим модифікатором ушкодження є незріла церебральна авторегуляція з гемодинамічними коливаннями. Сукупно ці механізми зумовлюють затримку дозрівання pre-OLs, дисмієлінізацію та феномен дисматурації, що відповідає концепції «encephalopathy of prematurity» [55; 66; 148; 150; 261].

1.3. Особливості клінічного перебігу та діагностики гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей

Клінічні прояви ГІУ головного мозку у передчасно народжених дітей часто є малоспецифічними, стерті й перекриваються симптомами незрілості або соматичної патології, що суттєво ускладнює діагностику. У низці оглядових робіт підкреслюється, що ГІУ головного мозку у передчасно народжених характеризується стертою, малоспецифічною симптоматикою, яка часто маскується проявами загальної незрілості та соматичної патології (сепсис, респіраторний дистрес, гіпотензія) [127; 180].

До найбільш типових клінічних ознак ГІУ головного мозку належать:

- Зміни рівня свідомості та поведінки: млявість, зниження спонтанної моторики, слабка реакція на подразники, інколи – подразливість і нестійкий сон. Ці прояви важко відмежувати від «звичайної» клініки

екстремально недоношеного, особливо при гестаційному віці <28 тиж [127; 180].

- Порушення м'язового тону та рефлексів – переважає дифузна гіпотонія, затримка становлення постуральних реакцій, асиметрія тону та рефлексів новонародженого; іноді – зміна тону за типом дистонії в динаміці [127].
- Респіраторна нестабільність: часті епізоди апное, брадикардії, десатурації, необхідність тривалої ШВЛ або неінвазивної респіраторної підтримки. Ці симптоми відображають як незрілість дихального центру, так і можливе ураження стовбура мозку [59; 127].
- Судоми, які в передчасно народжених часто бувають субклінічними або мають «тонкі» прояви (фокальні рухи очей, лицеві гримаси, клонії кінцівок, вегетативні симптоми) і нерідко виявляються лише при ЕЕГ-моніторингу [127; 180].

У дослідженні Martinez-Biarge та Cowan (2025) показано, що зі зменшенням гестаційного віку знижується специфічність неврологічного фенотипу, що ускладнює об'єктивну оцінку ступеня ураження головного мозку; водночас у літературі відсутні систематизовані описи неврологічного статусу дітей, народжених на термінах <28–30 тиж гестації [180].

Окремі дослідження показали, що у передчасно народжених немовлят із неонатальною енцефалопатією часто поєднуються ознаки мультиорганної дисфункції (ниркова, кардіальна, печінкова, коагулопатія), а тяжкість цих порушень асоціюється з більш вираженими змінами МРТ та гіршим неврологічним прогнозом [59].

Таким чином, у сучасній літературі підкреслюється, що клінічні прояви ГПУ головного мозку у передчасно народжених є менш виразними, ніж у доношених, а «видима» клініка часто не відповідає ступеню структурного ушкодження мозку, виявленого при нейровізуалізації [127; 180].

Міжнародні рекомендації щодо ведення неонатальної енцефалопатії (в основному сфокусовані на доношених) наголошують на важливості

структурованого неврологічного огляду з оцінкою свідомості, м'язового тону, рефлексів, дихання, автономної регуляції та наявності судом [177].

Діагностичний алгоритм ГІУ головного мозку, який пропонують сучасні науковці включає:

- збір інформації про перинатальну гіпоксію (рН, ВЕ, Апгар, необхідність реанімації),
- клінічну оцінку важкості енцефалопатії,
- рішення про проведення нейровізуалізації та ЕЕГ,
- динамічне спостереження за неврологічним статусом [177].

Проте автори підкреслюють, що для передчасно народжених дітей, народжених в гестаціонному віці < 35 тиж.) ці критерії малоприменні: більшість елементів шкал (наприклад, патерни смоктання, поведінка у стані неспання) фізіологічно відсутні або виражені слабо, а нормальна варіабельність тону й рефлексів у цієї групи значна [127; 180].

У зв'язку з цим неврологічний огляд розглядається як обов'язкова, але недостатня умова діагностики ГІУ головного мозку у передчасно народжених дітей, підкреслюючи необхідність доповнення його нейровізуалізацією, електрофізіологічними та моніторинговими методами [127; 139].

Основним первинним методом нейровізуалізації у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених є краніальна ультрасонографія/нейросонографія (НСГ). Відповідно до рекомендацій Американської академії педіатрії «Routine Neuroimaging of the Preterm Brain» усім дітям, народженим $\leq 31+6$ тиж. гестації рекомендовано виконувати рутинний скринінг сUS у 7–10-й день життя для виявлення внутрішньшлуночкових крововиливів та повторний скринінг у 4–6 тижнів життя та/або на термін-еквівалентному віці для діагностики ПВЛ та вентрикуломегалії [135]. Європейські рекомендації підтримують підхід до поетапної НСГ, але відзначають значну варіабельність між центрами щодо конкретних часових точок та обсягу додаткових досліджень [130; 144; 193]. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) розглядається як «золотий стандарт» для детальної оцінки ушкодження білої й сірої речовини у передчасно

народжених дітей. Відповідно до рекомендацій Inder T.E. та співавт. МРТ потребують передчасно народжені діти із високим ризиком (наявність тяжкої енцефалопатії, крововиливів, виражених змін на НСГ) для уточнення локалізації та ступеня ураження, а також для прогнозування нейророзвитку [144]. Виявлено, що тяжкість ушкодження за МРТ асоціюється з ризиком моторних і когнітивних порушень у подальшому, причому дифузні порушення дозрівання нерідко недооцінюються при НСГ [139].

Окремі дослідження порівнювали діагностичну цінність НСГ та МРТ і встановили, що попри високу чутливість НСГ щодо великих крововиливів і кістозних уражень, МРТ значно краще виявляє дрібні перивентрикулярні та глибинні ушкодження білої речовини [131].

Незважаючи на чіткі рекомендації ААР та експертні огляди, у клінічній практиці МРТ у недоношених залишається селективним методом, що застосовується переважно у дітей із високим ризиком, з огляду на потребу седатії, організаційні труднощі та відмінності в доступності томографів у різних країнах, зокрема і в Україні [135; 144].

Електроенцефалографія (ЕЕГ) займає ключове місце у діагностиці й моніторингу енцефалопатії у новонароджених. Систематичний огляд і мета-аналіз Kumar Krishnegowda V. та співавт. показав, що ЕЕГ у передчасно народжених дітей мають високу діагностичну точність щодо прогнозування несприятливого нейророзвитку, особливо при проведенні дослідження у перші тижні життя та повторно – близько 35 тиж постменструального віку [162].

Сучасні дослідження демонструють, що виражені зміни на ЕЕГ асоціювалися із ризиком смерті або тяжкого неврологічного дефіциту, корелюють із когнітивними показниками у 10–12-річному віці у дітей, народжених <28 тиж. гестації, що підтверджує потенціал ЕЕГ як інструмента довгострокового прогнозування [109; 158; 174; 202].

Окрім того, сучасні наукові дослідження підкреслюють, що постійний або тривалий ЕЕГ-моніторинг показаний усім новонародженим з підозрою на енцефалопатію для виявлення субклінічних судом, моніторингу ефективності

протисудомної терапії та доповнення клінічної оцінки при прийнятті рішень щодо тактики ведення [105; 177].

Таким чином, діагностика гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей ґрунтується на мультимодальному підході з обов'язковим поєднанням клінічної оцінки, рутинної НСГ, селективного застосування МРТ та ЕЕГ-моніторингу. Однак навіть за таких умов значна частина ушкоджень залишається субклінічною. Це зумовлює потребу в подальшій стандартизації діагностичних критеріїв саме для передчасно народжених дітей та пошуку чутливих нейроспецифічних біомаркерів для раннього виявлення патології.

1.4. Біомаркери гіпоксично-ішемічного ураження мозку у передчасно народжених дітей

Гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку у передчасно народжених дітей є однією із найскладніших діагностичних проблем неонатології, оскільки клінічні прояви в незрілому головному мозку часто є неспецифічними, а інструментальні методи часто мають часові обмеження або відтерміновану інформативність [180; 215]. Своєчасна об'єктивізація ступеня ураження мозку, оцінка «часового профілю» події і прогнозування віддалених наслідків – ключові завдання перших годин і днів життя новонародженого з підозрою на ГІУ головного мозку [70; 93]. У контексті ГІУ головного мозку у передчасно народжених дітей біомаркери слід розглядати не як ізольовані «тести», а як інструменти, що віддзеркалюють конкретні ланки патогенезу й незрілість клітинних популяцій: нейрональне ушкодження, аксональне ушкодження, гліальну реакцію, запалення, ендотеліальну дисфункцію та оксидативний стрес. Такий підхід підсилює клінічну інтерпретацію, адже один маркер рідко охоплює весь спектр ушкоджень [240].

Серед лабораторних досліджень протягом перших годин життя у практику впроваджені визначення газів крові, лактату, глюкози. Вони важливі для

підтвердження факту метаболічних порушень та оцінки важкості пацієнта, проте не є специфічними для ураження головного мозку [74].

Оскільки у передчасно народжених дітей ураження головного мозку часто формується із залученням запалення та інфекційних тригерів імунозапальні медіатори є актуальною частиною біомаркерної панелі, але водночас – об'єктом дискусій. Не зважаючи на те, що запальні біомаркери не є специфічними для нервової тканини речовинами, але вони можуть віддзеркалювати системну запальну ланку патогенезу, яка підсилює ушкодження незрілої білої речовини, пояснювати варіабельність «нейроспецифічних» білків (через проникність гемато-енцефалічного бар'єру (ГЕБ), вторинні ушкодження, мультиорганну дисфункцію) та підвищувати клінічну цінність панелей, де поєднують нейрональні/аксональні та запальні показники [231; 255].

Запалення при гіпоксично-ішемічному ураженні головного мозку не є лише «супутнім фоном»: воно може підсилювати вторинне ушкодження через активацію мікроглії та ендотелію, індукцію бар'єрної дисфункції (порушення ГЕБ) і формування нейрозапального мікрооточення, а у передчасно народжених дітей ці процеси додатково модифікуються незрілістю імунної відповіді та високою частотою інфекційно-запальних коморбідностей [207; 231; 255; 270]. Відповідно, запальні біомаркери доцільно трактувати як лабораторні індикатори не «локалізації» ураження, а системної запальної ланки патогенезу [70; 207].

Рівень TNF- α у пуповинній крові може зростати при помірному та важкому ураженні головного мозку та розглядається як ранній індикатор залучення прозапальних каскадів [181; 182]. Такі медіатори як TNF- α , IL-1 β , IL-6 можуть допомагати інтерпретувати «неспецифічні» нейромаркери: наприклад, підвищення нейроспецифічних білків на тлі вираженого цитокінового профілю може відображати не лише пряме ішемічне ушкодження, а й стан, де ключовими стають запально-ендотеліальна дисфункція та бар'єрне ушкодження [207; 270].

У сучасних оглядах і клінічних дослідженнях показано, що поряд із маркерами нейрональної деструкції та гліальної реакції, у мультимаркерних моделях нерідко оцінюють IL-6, IL-8, IL-10 як показники системного запалення,

які можуть асоціюватися з тяжкістю ураження головного мозку, судомним синдромом, МРТ-ознаками ушкодження та подальшими нейророзвитковими результатами [98; 207; 270]. Водночас саме для передчасно народжених дітей інтерпретація цитокінів потребує особливої уваги. Такі стани як сепсис, некротизуючий ентероколіт (НЕК), бронхо-легенева дисплазія (БЛД), тривала штучна вентиляція легень (ШВЛ) та інші здатні формувати «цитокіновий шторм» у організмі дитини. Тому запальні біомаркери варто розглядати не як ізольовані тести, а як частину діагностичної панелі [162; 192; 234].

У передчасно народжених дітей ушкодження головного мозку нерідко реалізується за участі судинного та ендотеліального компонентів (крихкість судин гермінативного матриксу, коливання мозкового кровотоку, геморагічні ускладнення), а також ураження білої речовини, де бар'єрні механізми й ендотелій відіграють непропорційно велику роль [155; 261]. У цьому контексті біомаркер sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1) розглядають як показник ендотеліальної активації та дисфункції гематоенцефалічного бар'єру [181; 182]. sICAM-1 є циркулюючою розчинною формою CD54 – молекули адгезії суперродини імуноглобулінів, яка в мембранній формі експресується переважно на активованому ендотелії та бере участь у взаємодії з інтегринами лейкоцитів (LFA-1/Mac-1), забезпечуючи адгезію й трансендотеліальну міграцію клітин запалення [67; 97; 232]. У сучасній медицині sICAM-1 вивчають як компонент біомаркерних моделей ендотеліопатії при критичних станах і судинних подіях, однак його інтерпретація потребує врахування системного запалення [137; 213]. Для популяції передчасно народжених це робить sICAM-1 потенційно корисним індикатором судинно-бар'єрного механізму ушкодження. В окремих дослідженнях тяжких ВШК у передчасно народжених описано підвищення sICAM-1 у ранні терміни після крововиливу [106; 113].

Оксидативний стрес є однією з провідних ланок вторинного ушкодження після гіпоксії-ішемії, особливо в умовах реперфузії та на тлі незрілості антиоксидантних систем у передчасно народжених дітей [148; 204; 252]. Для цієї групи особливо актуально, що оксидативне ушкодження часто спрямоване на

ліпіди клітинних мембран, а біла речовина (мієлін і клітини олігодендроцитарної лінії/попередники олігодендроцитів) є високовразливою мішенню через особливості її складу та дозрівання в ранньому віці [148; 207]. F2-ізопростани (найчастіше 8-iso-PGF2 α) – простагландиноподібні ліпіди, які утворюються неферментативно внаслідок вільнорадикального окиснення поліненасичених жирних кислот і тому розглядаються як відносно стабільні індикатори ліпідної пероксидації *in vivo* [90; 101]. У неонатології інтерес до цієї групи маркерів зумовлений тим, що передчасно народжені діти мають високу схильність до оксидативного стресу через незрілість антиоксидантних систем, часті реперфузійні коливання і запалення під час перебування у відділенні інтенсивної терапії [151; 169]. Оксидативні маркери рідко є специфічними для ЦНС, але вони можуть допомагати диференціювати стани, де домінує гіпоксично-ішемічний компонент ураження від варіантів із провідним внеском запалення та оксидативного стресу [50; 89]. Водночас рівні F2-ізопростанів можуть модифікуватися системними чинниками (киснева терапія, БЛД, сепсис), тому їх доцільно трактувати у складі комплексних біохімічних панелей [234; 235].

Окремим сучасним напрямом лабораторної діагностики уражень головного мозку в неонатології є використання нейротрофічних та ангіогенетичних факторів як індикаторів дисбалансу між ушкодженням і репарацією [98; 181; 182]. На відміну від нейроспецифічних білків, що відображають переважно руйнування клітинних структур, трофічні медіатори (BDNF – brain-derived neurotrophic factor (нейротрофічний фактор мозкового походження); VEGF – vascular endothelial growth factor (судинний ендотеліальний фактор росту); CNTF – ciliary neurotrophic factor (циліарний нейротрофічний фактор) та інші) концептуально характеризують «репаративний профіль» – нейропластичність, підтримку нейроваскулярної одиниці, ангіогенез, виживання та дозрівання клітинних популяцій, які визначають подальшу траєкторію розвитку [69; 228]. Клінічна доказова база щодо BDNF та VEGF для діагностики уражень головного мозку у новонароджених наразі формується і залишається експериментальним напрямом. Однак мультимаркерні дослідження

показують, що ці фактори можуть бути асоційовані з тяжкістю клінічного перебігу [98; 192]. Для передчасно народжених дітей цей напрям має особливе патофізіологічне значення. Головний мозок дитини, народженої передчасно перебуває в критичному періоді дозрівання білої речовини та нейроваскулярної взаємодії, тому фактори ангиогенезу й нейротрофічної підтримки потенційно можуть відображати не лише наслідок гострої події, а й «вразливість субстрату» та резерви відновлення [155; 228; 241].

Такі гліальні маркери, як насамперед білки GFAP (glial fibrillary acidic protein) та S100B активно розглядаються для діагностики ГІУ головного мозку, як лабораторні індикатори ступеня гліальної реакції, цілісності біологічних бар'єрів та домінуючого типу ураження [261].

GFAP (glial fibrillary acidic protein) - це ламентний структурний білок астроцитів, який підвищується при їх ушкодженні та реактивному астрогліозі. GFAP забезпечує підтримку цитоскелета астроцитів і нейросудинної взаємодії. Як маркер гострої травми ЦНС GFAP давно використовується у неврології серед дорослого населення для діагностики черепно-мозкових травм та інсультів [54]. У передчасно народжених дітей незрілість астроцитів у зоні гермінативного матриксу може бути одним із чинників крихкості судин і ризику ВШК [261]. Не зважаючи на те, що є ряд досліджень, де описана ефективність GFAP для діагностики ураження головного мозку, загальна ефективність GFAP як раннього маркера ГІУ головного мозку у передчасно народжених дітей оцінена як обмежена [155; 159; 184].

S100B – це кальцій-зв'язувальний білок, який у ЦНС переважно асоційований з астроцитами, проте також може походити з позацеребральних джерел. У фізіологічних концентраціях він бере участь у регуляції росту клітин, а при високих – асоціюється з прозапальною та нейротоксичною відповіддю [124; 155].

В сучасній медицині S100B найчастіше застосовується як периферичний індикатор мозкового дистресу при черепно-мозковій травмі (зокрема в алгоритмах відбору пацієнтів на комп'ютерну томографію), у клінічній оцінці та

прогнозуванні наслідків при інсультах та в нейрокритичних станах із вторинним ураженням ЦНС [35; 41; 110; 142; 156; 226]. У ряді досліджень вивчалась роль S100B у неонатології та саме у передчасно народжених дітей. У клінічному дослідженні передчасно народжених з енцефалопатією S100B був вищим у першу добу порівняно з дітьми без ушкодження [103; 124].

MBP (myelin basic protein, базовий білок мієліну) – продукт олігодендроцитарної лінії та один із ключових структурних компонентів компактного мієліну ЦНС (близько 30% білкової фракції мієліну). Історично MBP (раніше – *basic A1 protein*) був виділений у ранніх роботах початку 1960-х років, а його первинна структура була секвенована на початку 1970-х, що заклало підґрунтя для подальшого вивчення ролі білка в біології мієліну та демієлінізуючих станів [178].

З огляду на участь MBP у формуванні й стабілізації компактного мієліну, поява MBP або його фрагментів у біологічних рідинах розглядається як прямий індикатор ушкодження мієлінової оболонки та білої речовини, тобто маркер демієлінізації незалежно від етіології [178; 271; 286]. У медицині цей підхід застосовували насамперед у неврології, як один із лабораторних маркерів активного мієлінового розпаду, а також у нейротравмі та критичних станах [173; 223; 225].

Хоча дослідження щодо застосування даного біомаркера у дітей обмежені, у ряді робіт показано асоціацію плазматичного MBP із ушкодженням мозку у передчасно народжених дітей [283].

Neuron-specific enolase (NSE) – «класичний» нейроспецифічний біомаркер білкової природи, який по суті є γ -ізоформою енолази (ENO2), ключового ферменту гліколізу. Історично енолаза була описана у 1934 році, а нейрон-специфічний білок, пізніше ідентифікований як NSE, уперше описали у 1965 році [49; 150; 265]. Окрім нейронів, NSE також експресується в нейроендокринних клітинах, що визначає її ширше клінічне застосування [49; 53].

У сучасній медицині NSE найчастіше використовується як лабораторний маркер у нейроендокринній онкології (зокрема дрібноклітинному раку легень),

хоча його специфічність обмежена і потребує інтерпретації в комплексі з клінічними та морфологічними даними [116; 170; 214]. У нейрокритичній медицині NSE має значення як біомаркер нейронального ушкодження: зокрема, після зупинки кровообігу NSE є єдиним кров'яним маркером, який згадується в рекомендаціях як частина нейропрогностичного алгоритму [242]. У неонатології систематичні огляди біомаркерів ГІЕ вказують, що NSE може підвищуватися в ранні терміни та асоціюватися з несприятливим перебігом, включно з підвищенням у перші години життя у доношених новонароджених [70; 119; 270]. Для передчасно народжених NSE потенційно корисна не лише як «маркер ураження мозку», а як індикатор тяжкості ушкодження та ризику несприятливого прогнозу. Водночас доступні дані підкреслюють, що у передчасно народжених дітей NSE може мати більш «пізній» профіль зростання і бути інформативнішою з 3-ї доби або пізніше для стратифікації ризику тяжких ВШК та інших форм ушкодження головного мозку. Відповідно до результатів досліджень, оптимальна стратегія - комбінування NSE з іншими маркерами та клініко-нейровізуалізаційними даними [103; 155; 185].

Тау – це мікротрубочко-асоційований білок нейронального цитоскелета (продукт гена *MAPT*), який переважно локалізується в аксонах і бере участь у підтримці стабільності мікротрубочок та внутрішньоклітинного транспорту. У біологічних рідинах визначають total tau (t-tau) (сукупний сигнал усіх форм tau/фрагментів) та фосфорильовані ізоформи (p-tau; напр., p-tau217), які відбивають зміну посттрансляційної модифікації білка [44; 72; 82]. Тау як фактор, необхідний для функціонування мікротрубочок, був описаний у класичній роботі Weingarten та співавт. у 1975 році [272].

У нормі tau регулює структуру мікротрубочок, підтримує аксональний транспорт і архітектуру нейрона [38; 45; 140; 167]. Тау (передусім p-tau у крові) є ключовим компонентом сучасної біомаркерної діагностики хвороби Альцгеймера та інших нейродегенеративних захворювань [43]. tau розглядають як периферичний індикатор ушкодження мозкової тканини та елемент мультимаркерних моделей для діагностики черепно-мозкової травми (ЧМТ)

[102; 141; 194]. Додатково останніми роками активно розвивається концепція ЦНС-селективних аналізів, зокрема brain-derived tau, що потенційно зменшує вплив периферичних ізоформ і підвищує специфічність сигналу для ЦНС [194]. У неонатології tau розглядають як маркер ушкодження нейронального цитоскелета та аксонально-дендритної дезорганізації. У дослідженнях із залученням новонароджених у стані перинатальної асфіксії tau входить до наборів нейроспецифічних маркерів, які підвищуються у більш тяжких клінічних випадках [123; 255]. У динамічних неонатальних спостереженнях tau, визначений у плазмі крові на 2–3 добу асоціювався зі смертю або тяжким ураженням головного мозку на МРТ у новонароджених із ГПЕ, що підтверджує його потенціал як прогностичного компонента у ранні дні [171]. Проте tau доцільно розглядати не як ізольований тест, а як компонент діагностичних панелей, де кожен маркер відповідає різним ланкам патогенезу [255; 256; 270].

Визначення нейроспецифічних білків у біологічних рідинах є одним із найбільш перспективних напрямів лабораторної діагностики гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей, оскільки концентрації таких білків можуть відображати тип клітинного ушкодження та його інтенсивність у часовому вимірі. Водночас інтерпретація нейробіомаркерів у неонатології потребує обережності: їх рівні залежать не лише від факту ушкодження ЦНС, а й від гестаційного віку, ступеня зрілості, супутньої патології та системного запалення, що особливо актуально для передчасно народжених дітей [70; 181; 182].

У цьому контексті найбільш перспективними для неонатології вважаються UCH-L1 (нейрональний фермент протеостазу) та нейрофіламент легкого ланцюга (NEFL; структурний аксональний білок). Ці маркери активно використовуються у таких галузях медицини, як неврологія, травматологія та медицина надзвичайних ситуацій, нейроонкологічна та нейропатологічна діагностика. Наприклад, у США тест, що визначає рівень UCH-L1 у крові був використовується як допоміжний інструмент для оцінки потреби в КТ при підозрі на легку черепно-мозкову травму, отже біомаркер дійшов до стадії

стандартизованого *in vitro* застосування [259]. Нині UCH-L1 та NEFL активно вивчаються як компоненти панелей для ранньої діагностики неонатальних уражень мозку [70; 255; 279].

UCH-L1 (ubiquitin C-terminal hydrolase L1) історично відомий також як PGP9.5 – один із класичних нейрональних білків, описаний як «новий» нейроспецифічний маркер ще у 1983 році, що заклало основу його широкого використання в гістологічній та імуногістохімічній діагностиці нервової тканини та нейроендокринних пухлин [91; 253]. UCH-L1 – цитозольний деубіквітинуючий фермент, високо експресований у нейронах. На відміну від інших членів родини UCH (UCH-L3, UCH-L5/UCH37, VAP1), UCH-L1 є нейроспецифічним маркером, хоча ідентифікований також у мікроглії/астроцитах та деяких не-нейрональних тканинах [56; 153]. Через вплив на убіквітин-протеасомну систему UCH-L1 бере участь у регуляції синаптичної функції, життєздатності нейрона і реакції на стресові агенти [64; 75].

Сучасні дослідження підтверджують, що UCH-L1 підтримує протеостаз шляхом видалення окислених та пошкоджених білків; модулює мітохондріальну морфологію і ER-мітохондріальні «контакти», впливаючи на кальцієвий обмін; регулює NLRP3-інфламасому та утворення IL-1 β у людських мікрогліальних лініях; бере участь у ліпід-рафт-залежному ендоцитозі та міжклітинній передачі α -синуклеїну; має аксонозахисні ефекти [83; 153; 172]. Усе це формує біологічне підґрунтя раннього підвищення UCH-L1 при гострому ушкодженні мозку новонароджених [75].

Для неонатології UCH-L1 цікавий тим, що він потенційно відображає гостре нейрональне ушкодження у перші години життя дитини. У окремих публікаціях підкреслено, що при ГІУ головного мозку у доношених новонароджених рівень UCH-L1 підвищується в перші 72 години і може корелювати з тяжкістю ушкодження та прогнозом віддалених наслідків. Однак більшість клінічних даних щодо UCH-L1 отримані у новонароджених із ГІЕ (частіше – доношених), тоді як для передчасно народжених доказова база залишається обмеженою й фрагментарною [70; 255].

Сучасні дослідження останніх років підтримують тезу про ранню діагностичну цінність UCH-L1 у перші години життя, але показують, що найкраща інтерпретація досягається не «одним показником», а у складі комплексних мультибіомаркерних панелей [123].

NEFL є структурним білком нейроаксонального цитоскелета. Його поява в крові відображає нейроаксональне ушкодження, не обов'язково специфічне за етіологією, що зробило NEFL одним із найбільш вивчених біомаркерів у неврології дорослого населення. За останні роки накопичено значний масив доказів щодо застосування сироваткового NEFL як маркера активності та прогресування при нейроімунних і нейродегенеративних захворюваннях, зокрема при розсіяному склерозі, де публікуються експертні консенсуси щодо інтерпретації та клінічної інтеграції показника [121; 165].

У неонатальному періоді NEFL зростає вже в пуповинній крові при інтранатальній асфіксії, а у перші 24–96 год. подальше збільшення є індикатором аксонального ушкодження [95; 256]. У клінічних дослідженнях за участі передчасно народжених дітей підвищені рівні NEFL асоціювалися з неонатальними морбідностями (зокрема з ретинопатією передчасно народжених) і в окремих аналізах – з менш сприятливими нейророзвитковими результатами у 2 роки [163; 243; 244].

У контексті гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку NEFL активно досліджується як компонент діагностичних панелей. Робота Yang та співавт. продемонструвала, що панель (GFAP, NEFL, Tau, UCH-L1) підвищує здатність прогнозувати нейророзвиткові результати, а використання траєкторій/динаміки маркерів дає підґрунтя для персоналізації ведення в рамках неонатальної енцефалопатії [279]. Додатково експериментальні дані (модель гіпоксії-ішемії у новонароджених тварин) підтверджують чутливість NEFL до ступеня ушкодження та його кореляції з морфологічними/візуалізаційними показниками [164].

Отже, у передчасно народжених дітей лабораторна діагностика ПГУ головного мозку має опиратися на набір показників, який відображає різні

клітинні популяції та ланки патогенезу (нейронально-аксональну, гліальну, мієлінову, запально-ендотеліальну, оксидативну), інтерпретується з урахуванням гестаційного віку та поєднується з клінікою та нейровізуалізацією [70; 155; 270].

1.5. Віддалені наслідки гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей

Передчасно народжені діти з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку формують окрему групу високого ризику несприятливих віддалених наслідків [13; 77]. Навіть за умов сучасної інтенсивної терапії у когортах передчасно народжених дітей із ураженням головного мозку фіксують значний тягар ранніх несприятливих подій, що визначає потребу у стандартизованому катамнестичному супроводі та ранній верифікації ризику інвалідизації [111; 215].

Перший рік життя є сприятливим періодом для раннього виявлення нейророзвиткових порушень. У цей період відбуваються інтенсивні процеси дозрівання білої речовини та нейросенсорних мереж, формуються базові навички моторики, статички та передумови мовлення й соціальної взаємодії. Водночас клінічні прояви ураження мозку у передчасно народжених дітей мають стерту клінічну картину [34; 230].

Саме тому у сучасних моделях катамнестичного спостереження за передчасно народженими дітьми з перинатальним ураженням головного мозку ключовим є стандартизована оцінка у динаміці. Катамнестичне спостереження передбачає уніфікований клініко-неврологічний огляд із кількісною фіксацією неврологічного статусу за валідованими шкалами, інтеграцію даних нейровізуалізації та регулярний скринінг розвитку. Такий підхід підвищує точність раннього виявлення відхилень, зменшує суб'єктивність оцінки між різними лікарями та дозволяє своєчасно змінювати тактику ведення й маршрутизацію до раннього втручання або реабілітаційних програм [108;190].

Сьогодні це реалізується як мультидисциплінарна модель катамнестичного спостереження, у яку, окрім педіатра, неонатолога та дитячого невролога, залучені і суміжні спеціалісти. У країнах Європи така логіка закріплена у рекомендаціях щодо програм спостереження для дуже передчасно народжених (із акцентом на наступність допомоги та єдині підходи до оцінювання), а в Україні – відображена в нормативних підходах до катамнестичного нагляду та оцінки розвитку/фізичного росту передчасно народжених із використанням скоригованого віку та маршрутизацією дітей групи ризику до спеціалізованих кабінетів/центрів катамнезу й раннього втручання [16; 73; 108].

У передчасно народжених із ГІУ головного мозку найчастіше виявляється саме моторний компонент несприятливого неврологічного розвитку. У перші 12 місяців життя можна виявити дітей із затримкою стато-кінетичного розвитку та групи «високого ризику ДЦП», що визначається наявністю моторної дисфункції та принаймні одному з двох критеріїв – аномальної нейровізуалізації або клінічної історії, що вказує на ризик ДЦП [190]. Комбінація ранніх оцінок психомоторного розвитку демонструє високу точність щодо подальшого підтвердження діагнозу ДЦП [222; 230].

У частини передчасно народжених дітей із ГІУ головного мозку впродовж першого року життя переважають субклінічні моторні відхилення, які не відповідають картині грубого неврологічного дефіциту [63; 217]. Найтипніше це проявляється недостатністю постурального контролю та антигравітаційної активності (зокрема затримкою формування контролю голови й тулуба), асиметрією рухової активності, обмеженням мануальних навичок і зниженням якості спонтанних рухових патернів. Такі порушення можуть мати транзиторний характер за умови дозрівання нервової системи й адекватної реабілітаційної підтримки [211]. Однак у частини дітей вони зберігаються та формують стійкі тонічно-координаційні розлади або інші варіанти моторної дисфункції, що зумовлює потребу в динамічному катамнестичному контролі з регулярною оцінкою розвитку [197; 208].

Після гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей судомна активність у неонатальному періоді є очікуваним ускладненням [224; 287]. Впродовж першого року життя у частини дітей можливі рецидиви нападів і формування постнеонатальної епілепсії. При цьому ризик розвитку епілептичних нападів вищий за наявності тяжкого первинного ушкодження із ураження кори базальних гангліїв та таламуса [88; 254].

Порушення когнітивного розвитку у передчасно народжених дітей із ГПУ головного мозку найчастіше стають більш помітними вже у 9–12 місяців скоригованого віку. На цьому етапі можуть виявлятися дефіцит або бідність комунікативних жестів (вказування, «прохання», наслідувальні жести), знижена ініціатива взаємодії, слабший інтерес до соціального контакту, труднощі сенсорної інтеграції. У даної категорії дітей можна виявити уповільнення формування передумов мовлення (менша вокалізація, слабша реакція на звернене мовлення), що розглядається як ранній маркер несприятливої траєкторії нейророзвитку у дітей групи високого ризику [71; 274].

Паралельно у частини немовлят формуються порушення саморегуляції та сенсорної обробки, які клінічно проявляються труднощами організації сну й неспання, підвищеною подразливістю або складністю заспокоєння, труднощами годування, нестійкістю поведінкових реакцій на звичні стимули [152; 212]. Для популяції передчасно народжених дітей такі труднощі можуть опосередковано впливати на когнітивний та мовленнєвий розвиток через обмеження активної взаємодії, гри та навчання в природному середовищі [201; 257].

У структурі віддалених наслідків ГПУ головного мозку у передчасно народжених дітей тяжкі нейросенсорні порушення (слуху та зору) описують відносно рідше, ніж моторні та когнітивні розлади, однак вони мають клінічно значущу частоту. Так, у багатоцентровій когорті Нідерландів при оцінці у 18–24 місяці скоригованого віку тяжке порушення слуху виявляли у 10%, а тяжке порушення зору – у 8% дітей гестаційної підгрупи 32,0–36,0 тиж [215]. У передчасно народжених дітей нейросенсорні порушення зазвичай мають змішаний генез, будучи зумовленими як недоношеністю та ускладненнями

виходжування, так і гіпоксично-ішемічним ушкодженням центральних провідних шляхів і корково-підкіркових мереж, залучених до формування зорових і слухових функцій [227]. Окремо дослідження описують ризик відтермінованого зниження слуху, що обґрунтовує необхідність не лише неонатального аудіологічного скринінгу, а й контролю в катамнезі [47; 48; 218; 219].

Окрім того, соматичні ускладнення першого року життя можуть суттєво модифікувати нейророзвиток і мають враховуватися при інтерпретації результатів обстежень [59].

З огляду на мультифакторний характер віддалених наслідків у передчасно народжених дітей із ПУ головного мозку, у катамнестичному спостереженні застосовують стандартизовані інструменти оцінки розвитку, які дозволяють кількісно охарактеризувати моторний, когнітивний, мовленнєвий і соціально-адаптивний домени та відстежувати динаміку у часі [108]. У міжнародній практиці для такої комплексної оцінки використовують, зокрема, Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID-III/IV), Griffiths Development Scales, Vineland Adaptive Behavior Scales, а також скринінгові опитувальники на кшталт Ages & Stages Questionnaires (ASQ), які доповнюють клінічний огляд і нейровізуалізаційні дані [52; 62; 175].

Базуючись на даних сучасної літератури, ми намагалися сформулювати цілісне уявлення про патогенез гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей, а також про чинники, що визначають вразливість незрілого мозку до гіпоксично-ішемічних впливів. Безсумнівно, необхідні подальші дослідження, щоб уточнити діагностичні критерії ПУ головного мозку, а також підтвердити прогностичну цінність окремих клініко-інструментальних ознак і лабораторних маркерів саме у дітей, народжених передчасно. Крім того, важливим є своєчасне прогнозування ризику несприятливих нейророзвиткових наслідків, оскільки рання ідентифікація дітей групи високого ризику створює підґрунтя для оптимізації катамнестичного

супроводу та раннього втручання у найбільш чутливий період першого року життя.

Представлений нами огляд літератури мав на меті проаналізувати механізми, що лежать в основі розвитку ГПУ головного мозку у передчасно народжених дітей, і систематизувати сучасні підходи до його діагностики. Окремо було узагальнено дані щодо ключових напрямків діагностики патології (клініко-неврологічна оцінка, нейровізуалізація, нейрофізіологічний моніторинг, лабораторні біомаркери) та окреслено спектр наслідків упродовж першого року життя.

Дані, представлені у розділі 1, наведено у публікаціях [4; 7; 29; 32; 33].

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Дослідження проведено на кафедрі педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова в межах планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Інноваційні підходи до ранньої діагностики, лікування, реабілітації та прогнозування соматичної патології у дітей» (Державний реєстраційний номер 0125U003697).

Проспективне одноцетрове когортне дослідження було виконане на базі відділення інтенсивної терапії недоношених та хворих новонароджених (ВІТНХН) комунального некомерційного підприємства «Вінницька міська клінічна лікарня «Центр матері та дитини» (КНП «ВМКЛ «ЦМтаД»). Катамнестичне спостереження за пацієнтами виконане на базі кабінету катамнезу КНП «ВМКЛ «ЦМтаД». Оригінальні лабораторні дослідження виконувались на базі науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 114/21 від 03.09.2021) (завідувач – к.мед.н, доц. Олена Штатко).

Дослідження проводилося у кілька етапів, кожен з яких мав свою методологічну та практичну спрямованість.

Перший етап – аналітичний. На цьому етапі було проведено вивчення наукових джерел з метою обґрунтування актуальності проблеми та визначення слабких місць у сучасній діагностиці уражень нервової системи у передчасно народжених дітей. Проаналізовано метааналізи, систематичні огляди, наукову медичну літературу, а також чинні протоколи та клінічні настанови, що висвітлюють етіологію та патогенез уражень нервової системи у передчасно народжених дітей. Окрему увагу приділено сучасним міжнародним і

вітчизняним стандартам діагностики, можливостям експрес-діагностики та її обмеженням. Проаналізовано роль лабораторних методів у ранньому виявленні уражень головного мозку, а також перспективні біомаркери для прогнозування несприятливих наслідків та розробки профілактичних підходів.

Другий етап – методологічний. На цьому етапі було сформульовано мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, створено дизайн та обрано методи збору даних та їх аналізу. Методики дослідження не заперечують основним біоетичним нормам, а саме Гельсінській декларації (Всесвітня медична асоціація), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997), положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983) та Директиві ЄС № 609 від 24.11.1986. Дослідження затверджене комітетом біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол № 2 від 10.02.2022 р. та протокол № 2 від 11.02.2026 р.).

Третій етап – клініко-лабораторний. На даному етапі було проведене клінічне спостереження та обстеження новонароджених, а також лабораторні та інструментальні дослідження.

Четвертий етап – катamnестичне спостереження. Для оцінки віддалених наслідків діти перебували на катamnестичному спостереженні до віку 12 місяців. Огляд здійснювався у ключові вікові періоди 3, 6, 9 та 12 місяців скорегованого віку.

П'ятий етап – статистичний та аналітичний. На даному етапі здійснювали статистичну обробку отриманих даних із використанням сучасних методів статистичного аналізу даних.

Шостий етап – узагальнення результатів та формування висновків. На даному етапі проведено аналіз отриманих результатів, порівняння їх із даними сучасної літератури, визначали практичну значущість дослідження та публікували результати дослідженні у вигляді статей та тез.

2.2. Характеристика обстежених дітей

Загальна вибірка дослідження становила 84 новонароджених дитини. Новонароджені були розділені на 3 групи.

Основна група (ОГ) (n=45) – передчасно народжені, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні інтенсивної терапії недоношених та хворих новонароджених (ВІТНХН) і відповідали таким критеріям включення:

- термін гестації менше 35 тижнів;
- маса тіла при народженні менше 2500 г;
- гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку легкого та помірного ступеня;
- поінформована згода батьків або законних представників на участь у дослідженні.

Група порівняння (ГП) (n=15) – передчасно народжені, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні інтенсивної терапії недоношених та хворих новонароджених (ВІТНХН) і відповідали таким критеріям включення:

- термін гестації менше 35 тижнів;
- маса тіла при народженні менше 2500 г;
- гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку важкого ступеня;
- поінформована згода батьків або законних представників на участь у дослідженні.

Критерії виключення для дітей ОГ та ГП були:

- підтверджена нейроінфекція, діагностована за результатами аналізу цереброспінальної рідини, отриманої шляхом люмбальної пункції;
- пологова травма;
- вроджені вади розвитку, метаболічні та генетичні захворювання;
- відсутність письмової інформованої згоди батьків або законних представників дитини на участь у дослідженні.

Для отримання референтних значень досліджуваних біомаркерів було сформовано контрольну групу (КГ), до якої увійшло 24 умовно здорових

новонароджених. Серед них 10 дітей були передчасно народженими у терміні гестації 35–36 тижнів, а 14 — здоровими доношеними новонародженими.

Відбір дітей до контрольної групи проводили за критеріями:

- гестаційний вік ≥ 35 тижнів;
- оцінка за шкалою Апгар ≥ 7 балів на 5-й хвилині життя;
- відсутність гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку;
- відсутність вроджених вад розвитку та генетичних аномалій;
- відсутність органічної чи інфекційної патологій;
- поінформована згода батьків або законних представників на участь у дослідженні.

Встановлення та верифікація діагнозів, обстеження та лікування новонароджених було проведено відповідно до уніфікованих клінічних протоколів за напрямком «Неонатологія», діючих на період виконання наукової роботи, зокрема Уніфікованого клінічного протоколу «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомога новонародженим» (Наказ МОЗ України № 225 від 28.03.2014), Уніфікованого клінічного протоколу «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей» (Наказ МОЗ України № 873 від 05.05.2021) та Уніфікованого клінічного протоколу «Некротизуючий ентероколіт у передчасно народжених дітей» (Наказ МОЗ України № 182 від 28.01.2022). Харчування недоношених немовлят проводили відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу «Ентеральне харчування недоношених немовлят» (Наказ МОЗ України № 870 від 05.05.2021) та Уніфікованого клінічного протоколу «Парентеральне харчування новонароджених дітей» (Наказ МОЗ України № 650 від 18.04.2022) [17; 18; 19; 20; 21].

Традиційна класифікація гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ) за шкалою Sarnat (I–III), що ґрунтується на клініко-неврологічних та електроенцефалографічних даних, є не валідною для дітей народжених в терміні гестації менше 35 тижнів [17; 240; 241]. У зв'язку з цим для встановлення діагнозу гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку в передчасно народжених було використано такі критерії:

- ознаки гіпоксії-ішемії за результатами газового складу крові в перші 6 годин життя;
- нейровізуалізаційні критерії ураження головного мозку за результатами НСГ;
- неврологічна симптоматика з урахуванням гестаційного віку дитини [271].

Оцінку тяжкості ураження головного мозку у передчасно народжених дітей проводили за стандартизованими нейросонографічними критеріями відповідно до консенсусного підходу, розробленого Канадською неонатальною спільнотою, який узгоджується з сучасними рекомендаціями Американської академії педіатрії щодо рутинного нейровізуалізаційного моніторингу передчасно народжених дітей [138; 190].

Тяжке ураження головного мозку встановлювали за наявності одного з наступних НСГ-критеріїв:

- ВШК III-IV ступеня;
- постгеморагічна вентрикулоділятація;
- кістозна форма ПВЛ;
- клінічно виражений судомний синдром [232].

Помірне ураження головного мозку визначали за наявності НСГ-ознак ушкодження мозку, які не відповідали критеріям тяжкого, зокрема:

- ВШК I-II ступеня без вираженої вентрикулоділятації;
- ураження білої речовини 2 ступеня: перивентрикулярна підвищена ехогенність із еволюцією у невеликі локалізовані кісти у фронтально-париетальній перивентрикулярній зоні.

Легке ураження визначали як мінімальні НСГ-зміни, зокрема:

- підвищена перивентрикулярна ехогенність, що персистує ≥ 7 діб, без кістозної трансформації;
- ВШК I ступеня (субепендимальний крововилив) - крововилив, обмежений гермінальним матриксом, без прориву в порожнину бічних шлуночків.

2.3. Методи дослідження

Для досягнення поставленої мети було використано такі методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, імуноферментні, інструментальні, антропометричні та статистичні. Дані були внесені у розроблені карти обстежених хворих у неонатальному періоді, в процесі катамнестичного спостереження у ключові вікові періоди 3, 6, 9, 12 місяців скоригованого віку та створювалася електронна база даних за програмою Microsoft Excel 2007.

У процесі дослідження був зібраний анамнез у матерів дітей основної та контрольної груп для вивчення особливостей перебігу вагітності, наявності соматичної, акушерської патології, аналізу перебігу антенатального, інтранатального періодів життя дітей.

Для оцінки стану адаптації при народженні використовували шкалу Апгар на 1 та 5 хвилини життя. Для оцінки важкості респіраторного дистресу використовували шкалу Downes.

Оцінка стану здоров'я дітей в неонатальному періоді виконана методом повного клінічного обстеження, яке включало антропометричні вимірювання з фіксацією таких показників, як маса тіла, довжина тіла, окружність голови та грудної клітки; загальний клінічний огляд із використанням методів огляду, пальпації, перкусії і аускультації; оцінки неврологічного статусу дітей із визначенням м'язового тону, вроджених рефлексів. Обстеження проводили у перші 72 години життя і далі кожні 5-7 днів, або частіше за необхідністю до моменту виписки зі стаціонару.

На етапі катамнестичного спостереження був виконаний повний клінічний огляд дітей у віці 3, 6, 9 та 12 місяців скоригованого віку з метою оцінки фізичного та нервово-психічного розвитку.

Фізичний розвиток оцінювали на основі антропометричних показників: маса тіла, зріст, окружність голови. Антропометричні показники вимірювали згідно загальноприйнятих правил. Оцінку даних виконували згідно графіків фізичного розвитку «зріст до віку», «маса тіла до віку», які рекомендовані ВООЗ.

Психомоторний розвиток оцінювали відповідно до проекту наказу МОЗ України №1864 від 10.12.2025 Про затвердження Порядку надання медичної допомоги з катамнестичного спостереження за новонародженими та дітьми віком до чотирьох років із групи ризику затримки розвитку та/або виникнення хронічних захворювань) за основними сферами: моторною, когнітивною, мовною, соціально-емоційною та адаптивною [22]. За кожним із доменів визначали рівень сформованості відповідних навичок, після чого проводили інтегральну оцінку психомоторного розвитку за допомогою шкали Гріффітс відповідно до скоригованого віку дитини (свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 138681). Інтерпретацію результатів здійснювали шляхом зіставлення отриманих балів із віковими нормативами відповідно до скоригованого віку дитини. За результатами оцінки визначали відповідність психомоторного розвитку дитини віковій нормі або наявність ознак його затримки (додаток Б).

Діти були оглянуті такими вузькими спеціалістами, як дитячий невролог, дитячий хірург-ортопед, дитячий офтальмолог, дитячий отоларинголог, дитячий кардіолог.

З метою параклінічного обстеження дітям було виконано лабораторні дослідження:

- визначення газового складу крові (рН крові, рO₂, рCO₂) – у перші 2 години після народження;
- розгорнутий загальний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, тромбоцити, лейкоцити, ЛП) – одразу після народження і в динаміці за показами;
- біохімічний аналіз крові (білірубін, загальний білок, АлАТ, АсАТ, ЛФ, сечовина, креатинін, СРБ) – одразу після народження і в динаміці кожні 7-10 днів або частіше за показами;
- бактеріологічне дослідження крові та інтубаційної трубки – після народження та в динаміці кожні 7-10 днів.

Серед інструментальних методів обстеження ми використовували:

- ультразвукове обстеження: НСГ, Ехо-КГ, УЗД органів черевної порожнини – у перші 24 години після народження та в динаміці за показами;
- рентгенологічне обстеження органів грудної клітки з метою діагностики захворювань дихальної системи та органів черевної порожнини з метою діагностики НЕК;
- МРТ головного мозку (за показами).

Для дослідження рівнів нейроспецифічних біомаркерів (UCH-L1, NEFL) у новонароджених здійснювали забір венозної крові з вени пуповини або периферичної вени у перші 72 години життя із дотриманням правил асептики та антисептики. Об'єм відібраної крові, не перевищував 1,5 мл, що відповідає допустимим нормам для передчасно народжених дітей. Щоб забезпечити збереження структури білків, зразки обробляли не пізніше ніж через 30 хвилин після забору. Для отримання плазми крові негайно центрифугували при 1500 g протягом 10 хвилин, після чого плазму обережно відбирали мікропіпеткою, уникаючи контакту з клітинним осадом, та розподіляли у стерильні пробірки об'ємом 1,5 мл. Відразу після центрифугування плазму заморожували і зберігали у морозильній камері за температури -20°C . Контроль температурного режиму здійснювався кожні 24 години. Для забезпечення достовірності результатів було мінімізовано кількість циклів розморожування та кожен зразок використовували лише один раз без повторного впливу температурних коливань.

Вміст UCH-L1 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором “Human UCH-L1 (Ubiquitin Carboxyl Terminal Hydrolase L1) ELISA Kit” (Elabscience, USA. Lot №: PA036P2F5927) відповідно до інструкції фірми-виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до UCH-L1, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями – 0; 78,13; 156,25; 312,5; 625; 1250; 2500 та 5000 пг/мл), після чого інкубували 90 хв. при 37° . Далі, видаливши рідину (не промиваючи) додали 100 мкл

біотинільованого робочого розчину та інкубували ще 1 год при 37⁰. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили 100 мкл кон'югату біотинільованих антитіл та інкубували ще 30 хв. при 37⁰. Лунки знову промивали та додавали розчин хромогену – тетраметилбензидину (ТМВ-субстрату), інкубували 15 хв. в темноті. Реакцію зупиняли додаючи 50 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Чутливість – 46,88 пг/мл, коефіцієнт варіації < 10 %.

Вміст NEFL в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором “Human NEFL (Neurofilament, Light Polypeptide) ELISA Kit” (Elabscience, USA. Lot №: PA05426B1554) відповідно до інструкції фірми-виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до NEFL, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями – 0; 15,63; 31,25; 62,5; 125; 250; 500 та 1000 пг/мл), після чого інкубували 90 хв. при 37⁰. Далі, видаливши рідину (не промиваючи) додали 100 мкл біотинільованого робочого розчину та інкубували ще 1 год при 37⁰. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили 100 мкл кон'югату біотинільованих антитіл та інкубували ще 30 хв. при 37⁰. Лунки знову промивали та додавали розчин хромогену – тетраметилбензидину (ТМВ-субстрату), інкубували 15 хв. в темноті. Реакцію зупиняли додаючи 50 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Чутливість – 9,38 пг/мл, коефіцієнт варіації < 10 %.

2.4. Методи статистичного аналізу

Статистичний аналіз проведено із використанням програмного забезпечення IBM SPSS Statistics, версія 12 (20) (ліцензійний № 9593869, належить Вінницькому національному медичному університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України); «Statistica 6.1 for Windows» належить ВНМУ ім. М.І. Пирогова ліцензійний № BXXR901E245722FA; «Microsoft Excel» методами варіаційної статистики відповідно до сучасних методологічних

підходів. Перед початком аналізу всі змінні були перевірені на відповідність нормальному розподілу за допомогою критерію Шапіро-Уїлка (для $n < 50$) та критерію Колмогорова-Смірнова (для $n \geq 50$). Вибір статистичних методів здійснювали відповідно до отриманих результатів.

Для змінних із нормальним розподілом результати описували у вигляді середнього значення (M) та стандартного відхилення (SD), які дозволяють оцінити центральну тенденцію та ступінь варіабельності показників. Порівняння середніх значень між двома незалежними групами проводили за допомогою t -критерію Стюдента, а для множинного порівняння використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з пост-hoc тестами.

У випадках непараметричного розподілу змінних хоч у одній групі використовували квартильний метод, оскільки цей підхід є стійким до впливу екстремальних значень та оцінює варіацію в межах вибірки. Дані описували у вигляді медіани (Me) та міжквартильного діапазону [$Q1-Q3$]. До вибірки було включено всі отримані значення, навіть ті, що суттєво відрізнялися від Me , оскільки вони відображають можливі варіанти у досліджуваній сукупності. З метою забезпечення репрезентативності контрольної групи ми виключали викиди, які визначали за правилом $Q1 - 1,5IQR$ та $Q3 + 1,5IQR$ (де $IQR = Q3 - Q1$), якщо вони суттєво спотворювали результати. Порівняння між двома незалежними групами проводили за допомогою критерію Манна-Уїтні, а у випадку порівняння трьох груп застосовували критерій Краскела-Уолліса з правкою по Бонфероні [45].

Для аналізу зв'язку між категоріальними змінними використовували χ^2 -критерій Пірсона. У випадках, коли очікувані частоти в комірках були менше 5 був застосований точний критерій Фішера. Для виявлення факторів ризику розвитку ускладнень було проведено логістичну регресію з розрахунком відношення шансів (Odds Ratio, OR) та 95% довірчих інтервалів (CI). Рівень статистичної значущості приймали за $p < 0,05$.

Прогностичну цінність досліджуваних біомаркерів оцінювали за допомогою ROC-аналізу (Receiver Operating Characteristic). Площа під ROC-

кривою (AUC) використовувалась як міра діагностичної точності маркера: AUC = 0,5 оцінювали як відсутність дискримінаційної значущості, AUC = 1,0 – ідеальна дискримінація. Оптимальні порогові значення визначали за допомогою індексу Юдена (Youden's J), що дозволило знайти найбільш точне співвідношення чутливості та специфічності [45].

З метою аналізу асоціації між клінічними факторами та розвитком патологічного стану розраховували відношення шансів (Odds Ratio, OR) з 95% довірчим інтервалом (95% CI). Значення OR > 1 інтерпретували як підвищений ризик, OR < 1 – як фактор захисту, а OR = 1 – як відсутність зв'язку.

Для оцінки впливу клінічних факторів на кількісні показники нейророзвитку у 12 місяців скоригованого віку застосовували лінійну регресію з розрахунком регресійних коефіцієнтів (β) та рівнів статистичної значущості.

З метою прогнозування розвитку патологічних станів використовували множинну логістичну регресію з включенням змінних, що продемонстрували статистично значущі асоціації в однофакторному аналізі. Якість моделей оцінювали за площею під ROC-кривою (AUC), чутливістю, специфічністю, позитивною та негативною прогностичною цінністю (PPV, NPV).

Для всіх статистичних тестів приймали двосторонню альтернативу, а рівень статистичної значущості встановлювали на $p < 0,05$. Результати представлені з відповідними показниками варіабельності та довірчими інтервалами, що забезпечує повноту та прозорість статистичного аналізу.

2.5. Клінічна характеристика пацієнтів

Під час проведення дослідження було проаналізовано такі показники, як стать дітей, термін гестації, маса та довжина тіла при народженні. Розподіл дітей за статтю у групах представлено у таблиці 2.1. У ході обстеження не було виявлено достовірних відмінностей за статевим розподілом залежно від групи дослідження, ($\chi^2 = 1,851$; $p = 0.174$).

Характеристика новонароджених за терміном гестації та основними антропометричними показниками представлена у таблиці 2.2

Таблиця 2.1

Аналіз обстежених дітей за статтю

Показник		ОГ (n=45)	ГП (n=15)	КГ (n=24)	$P_{ог-гп}$	$P_{ог-кг}$	$P_{п-кг}$
Хлопчики	Абс.	24	11	12	0,174	0,792	0,150
	%	53,33	73,33	50			
Дівчатка	Абс.	21	4	12			
	%	46,67	26,67	50			

. Таблиця 2.2

Характеристика новонароджених за терміном гестації та основними антропометричними показниками (Me [Q1;Q3])

Показник	ОГ (n=45)	ГП (n=15)	КГ (n=24)	$P_{ог-гп}$	$p_{ог-кг}$	$p_{гп-кг}$
Термін гестації, тижні	31,0 [30,0; 33,0] * [^]	31,0 [26,50; 31,0] *	37,5 [36,0;39,25]	0,043	< 0,001	< 0,001
Маса тіла, г	1450,0 [1300,0; 1800,0] * [^]	1320,0 [850,0; 1430,0] *	2695,0 [2315,0; 3455,0]	0,011	< 0,001	< 0,001
Довжина тіла, см	42,0 [38,0; 44,0] *	40,0 [35,0; 42,50] *	50,0 [48,0; 53,0]	0,095	< 0,001	< 0,001

Примітки: *достовірність відмінностей між показниками дітей ОГ та КГ; ГП та КГ, ($p < 0,001$);

[^] достовірність відмінностей між показниками дітей ОГ та ГП, ($p < 0,05$).

Новонароджені, включені у дослідження відрізнялись за базовими перинатальними характеристиками. Новонароджені основної групи характеризувалися більшою морфофункціональною зрілістю, а саме мали вищі гестаційний вік та масу тіла при народженні, ніж немовлята групи порівняння ($p = 0,043$; $p=0,011$ відповідно).

Усі діти, включені у дослідження, були охарактеризовані за групою крові та резус-фактором (табл. 2.3). Найбільш поширеними виявилися групи II (A) та I (0), переважно із позитивним резус-фактором.

Таблиця 2.3

Характеристика новонароджених за групою крові та резус фактором

Показник			ОГ (n=45)	ГП (n=15)	КГ (n=24)	р ог- гп	р ог- кГ	р гп- кГ
I (0)	Rh +	Абс.	8	3	5	0,521	0,196	0,673
		%	17,78	20,0	20,83			
	Rh -	Абс.	1	1	4	0,887	0,394	0,513
		%	2,22	6,67	16,67			
II (A)	Rh +	Абс.	13	6	3	0,123	0,096	0,072
		%	28,89	40,0	12,5			
	Rh -	Абс.	2	0	6	0,154	0,203	0,037
		%	4,44*	0	25			
III (B)	Rh +	Абс.	11	1	4	0,232	0,860	0,231
		%	24,44	6,67	16,67			
	Rh -	Абс.	2	2	1	0,819	0,210	0,142
		%	4,44	13,33	4,17			
IV (AB)	Rh +	Абс.	7	0	1	0,148	0,375	0,370
		%	15,56	0	4,17			
	Rh -	Абс.	1	2	0	0,387	0,163	0,025
		%	2,22	13,33*	0			

Примітка. *достовірність відмінностей між показниками дітей ОГ та КГ; ГП та КГ, ($p < 0,005$);

Резюме

На неонатальному етапі було здійснено аналіз перебігу вагітності та пологів, клінічне обстеження дітей протягом періоду госпіталізації у ВІТНХН, а також визначення рівнів нейроспецифічних маркерів UCH-L1 та NEFL у сироватці крові.

На катамнестичному етапі було проведене динамічне спостереження з метою оцінки фізичного та психомоторного розвитку у віці 3, 6, 9 та 12 місяців скоригованого віку.

Розділ висвітлює дизайн дослідження, а саме вибірка включала 84 дитини, які були розділені на три групи. Основна група ($n=45$) – передчасно народжені діти, які мали гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку легкого та помірного ступенів. Група порівняння ($n=15$) – передчасно народжені діти з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку важкого ступеня. Контрольна група ($n=24$) – умовно здорові новонароджені без органічної та інфекційної патологій.

Усі діти були обстежені за єдиним протоколом із використанням клінічних, лабораторних, інструментальних та імунологічних методів дослідження відповідно до сучасних стандартів доказової медицини.

Проведений аналіз клінічних характеристик обстежених новонароджених засвідчив статистичну збалансованість вибірки за низкою ключових показників. Гендерна структура груп не містила достовірних відмінностей ($p = 0,174$), що виключає стать як фактор ризику ураження головного мозку. Аналіз гестаційного віку продемонстрував достовірні міжгрупові відмінності між передчасно народженими дітьми основної групи та групи порівняння. Новонароджені основної групи характеризувалися вищим терміном гестації (31,0 [30,0; 33,0] тижнів) порівняно з немовлятами групи порівняння (31,0 [26,5; 31,0] тижнів; $p = 0,043$), що свідчить про більшу перинатальну зрілість дітей ОГ.

Маса тіла при народженні також була достовірно вищою у новонароджених основної групи (1450,0 [1300,0; 1800,0] г) порівняно з групою порівняння (1320,0 [850,0; 1430,0] г; $p = 0,011$), що додатково підтверджує вищий рівень соматичної зрілості дітей ОГ. Разом із тим, довжина тіла між передчасно народженими дітьми основної групи та групи порівняння не досягла статистично значущих відмінностей (42,0 [38,0; 44,0] см та 40,0 [35,0; 42,5] см відповідно; $p = 0,095$).

Імуногематологічні характеристики (група крові, резус-фактор) не мали достовірних міжгрупових відмінностей ($p > 0,05$), що також свідчить про однорідність вибірки за даними ознаками. Контрольна група забезпечила референтний клінічний фон, необхідний для інтерпретації змін, притаманних саме передчасно народженим дітям.

Результати даного розділу опубліковано у таких працях: [25; 26; 27; 30].

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ІЗ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНИМ УРАЖЕННЯМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

3.1. Особливості перебігу вагітності та пологів у матерів дітей досліджуваних груп

Гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку у передчасно народжених дітей є наслідком комплексного впливу антенатальних, інтранатальних та постнатальних факторів, які реалізуються у критичні періоди формування й дозрівання ЦНС. Ключове значення у цьому процесі мають порушення, що виникають під час вагітності та пологів, оскільки ці періоди є вирішальними для формування основних фізіологічних систем організму [179; 180; 247].

Сучасні дослідження підтверджують наявність зв'язку між низкою антенатальних та інтранатальних факторів і формуванням ураження головного мозку у передчасно народжених дітей. Найбільш вивченим є зв'язок між гіпоксією-ішемією у новонароджених та наявністю у матерів хоріоамніоніту, загрози переривання вагітності, ішемічних порушень плацентарного кровотоку, прееклампсії, багатоплідної вагітності, передчасного розриву плодових оболонок [37; 210; 221]. Водночас, варіабельність у частоті та значущості факторів свідчать про потребу в подальшому уточненні їх ролі в різних клінічних контекстах [79].

Даний етап дослідження сфокусований на виявленні найбільш поширених антенатальних та інтранатальних чинників та аналізі їх значення залежно від важкості гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей.

З метою оцінки впливу антенатальних факторів на ризик гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку нами проведений аналіз порядку

вагітності та пологів матерів дітей, включених у дослідження, а також перебування на обліку у жіночій консультації під час вагітності (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Аналіз вагітностей та пологів у матерів обстежених дітей

Показник		ОГ (n=45)	ГП (n=15)	КГ (n=24)	$P_{ог-гп}$	$P_{о-к}$	$P_{п-к}$
Перша вагітність	Абс.	20	8	15	0,550	0,153	0,571
	%	44,44	53,33	62,5			
Повторна вагітність	Абс.	25	7	9	0,765	0,240	0,817
	%	55,56	46,67	37,5			
Перші пологи	Абс.	27	10	16	0,646	0,586	1,0
	%	60,0	66,67	66,67			
Повторні пологи	Абс.	18	5	8	0,761	0,648	1,0
	%	40,0	33,33	33,33			
Перебування на обліку	Абс.	41	15	24	0,232	0,132	1,0
	%	91,11	100	100			
Викидні	Абс.	7	2	1	0,840	0,246	0,547
	%	15,56	13,33	4,17			

Згідно результатів аналізу порядку вагітності та пологів встановлено, що їх номер не асоціювався із ризиком розвитку гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку як легкого і помірного, так і важкого ступенів ($p > 0,05$). Переважна більшість матерів ($n=80$; 95,24 %) була взята на облік до 12 тижнів вагітності та регулярно відвідували жіночу консультацію. Водночас, у 4 випадках (4,76 %), де матері дітей основної групи не перебували на обліку під час вагітності, у новонароджених було діагностовано легкий та помірний ступінь гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку. Аналіз перебігу попередніх вагітностей показав, що викидні в анамнезі мали 7 (15,56 %) матерів основної

групи, 2 (13,33 %) матерів групи порівняння та 1 (4,17 %) жінка контрольної групи.

Нами проведений аналіз особливостей перебігу вагітності у матерів передчасно народжених дітей (табл. 3.2), а методом визначення відношення шансів (OR) (табл. 3.5) визначено зв'язок із розвитком гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку.

Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) був найчастішим антенатальним ускладненням. Частота ПРПО у матерів дітей основної групи та групи порівняння достовірно не відрізнялась ($p > 0,05$). Проте частота ПРПО достовірно відрізнялась між матерями дітей основної та контрольної груп ($\chi^2 = 6,762$, $p = 0,009$, V-Крамера = 0,313) та в 4,1 разів збільшувала шанси розвитку ГІУ головного мозку у передчасно народжених дітей основної групи порівняно з контрольною групою (95% СІ 1,371 – 2,297; $p = 0.012$).

Загроза переривання вагітності у 1,5 рази рідше була виявлена у матерів основної групи порівняно із жінками групи порівняння, проте різниця не досягла статистично значущого рівня ($p > 0,05$). Натомість, виявлено достовірні відмінності у частоті даного діагнозу між матерями дітей основної та контрольної груп ($\chi^2 = 8,971$, $p = 0,003$; V-Крамера = 0,361). Загроза переривання вагітності достовірно частіше зустрічалась у матерів дітей групи порівняння на відміну від матерів дітей контрольної групи та мала дуже сильний зв'язок із розвитком ГІУ головного мозку ($\chi^2 = 14,845$, $p < 0,001$; V-Крамера = 0,617). Крім того, розвиток гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у дітей основної групи, матері яких мали загрозу переривання вагітності, у 6,7 разів перевищував такий у дітей контрольної групи (95% СІ 1,747–25,661; $p = 0,003$). Нами також виявлено, що у дітей групи порівняння, матері яких мали загрозу переривання вагітності, розвиток гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у 19.3 рази був частішим, ніж у дітей контрольної групи (95% СІ 3,641–101,773; $p < 0.001$).

Особливості перебігу вагітності матерів обстежених дітей

Показник		ОГ (n=45)	ГП (n=15)	КГ (n=24)	χ^2_{o-p}	P_{o-p}	χ^2_{o-k}	P_{o-k}	$\chi^2_{п-к}$	$P_{п-к}$
					V-Крамера _{o-p}		V-Крамера _{o-k}		V-Крамера _{п-к}	
ПРПО	Абс.	26	7	6	0,561	0,454	6,762	0,009	1,950	0,163
	%	57,78*	46,67	25,0	0,097		0,313		0,224	
ЩН	Абс.	10	4	0	0,124	0,724	6,237	0,013	7,131	0,008
	%	22,22*	26,67*	0	0,046		0,301		0,428	
Пролабування навколоплідних оболонок	Абс.	1	3	0	5,714	0,017	0,541	0,462	5,200	0,023
	%	2,22^	20,0*	0	0,309		0,089		0,365	
Загроза переривання вагітності	Абс.	22	11	2	2,716	0,099	8,971	0,003	14,845	<0,001
	%	48,89*	73,33*	12,5	0,213		0,361		0,617	
Хоріоамніоніт	Абс.	6	5	0	3,0006	0,083	3,505	0,061	9,176	0,002
	%	13,33	33,33*	0	0,224		0,225		0,485	
Постановка песарію	Абс.	5	5	0	4,000	0,046	2,875	0,090	9,176	0,002
	%	11,11^	33,33*	0	0,258		0,204		0,485	
Обвиття пуповиною плода	Абс.	10	1	8	1,818	0,178	1,002	0,317	3,698	0,054
	%	22,22	6,67	33,33	0,174		0,121		0,308	

Продовження таблиці 3.2

Маткова кровотеча	Абс.	2	1	0	0,117	0,732	1,099	0,295	1,642	0,200
	%	4,44	6,67	0	0,044		0,126		0,205	
Аномалії прикріплення пуповини	Абс.	7	5	4	2,222	0,136	0,014	0,904	1,444	0,229
	%	15,56	33,33	16,67	0,192		0,014		0,192	
Прееклампсія	Абс.	8	4	0	0,556	0,456	4,826	0,028	7,131	0,008
	%	17,78*	26,67*	0	0,096		0,264		0,428	
Порушення кровотоку в плаценті	Абс.	15	10	2	5,143	0,023	5,269	0,022	14,745	<0,001
	%	33,33 [^] *	66,67*	8,33	0,293		0,276		0,615	
ЗВУР	Абс.	8	7	1	5,007	0,025	2,557	0,110	10,226	0,001
	%	17,78 [^]	46,67*	4,17	0,289		0,192		0,512	
Агідрамніон	Абс.	9	3	0	0	1,0	5,520	0,019	5,520	0,023
	%	20,0*	20,0*	0	0		0,283		0,365	
Багатоплідна вагісність	Абс.	15	4	1	0,231	0,631	7,476	0,006	4,181	0,041
	%	33,33*	26,67*	4,17	0,062		7,476		0,327	

Примітки:* достовірність відмінностей показників між ОГ та КГ, ГП та КГ ($p < 0,05$);[^] достовірність відмінностей показників між ОГ та ГП ($p < 0,05$).

Порушення кровообігу в плаценті реєструвалося вдвічі рідше у матерів дітей основної групи ніж у матерів групи порівняння ($\chi^2 = 5,143$, $p = 0,023$, V-Крамера = 0,293). Частота порушень кровообігу в плаценті була у 8 разів вищою у матерів групи порівняння ніж у матерів контрольної групи ($\chi^2 = 14,745$, $p < 0,001$, V-Крамера = 0,615). Встановлено, що наявність порушення кровообігу в плаценті у матерів передчасно народжених дітей в 4 рази підвищує шанси розвитку ГПУ важкого ступеня (95% СІ 1,158 – 13,817; $p = 0,035$).

Аntenатальна затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), за даними ультразвукової діагностики, в 2,6 разів частіше зустрічалась у дітей із важким ГПУ головного мозку ніж у передчасно народжених дітей із легким та помірним ГПУ головного мозку ($\chi^2 = 5,007$, $p = 0,025$, V-Крамера = 0,289) та в 11,2 разів частіше ніж у здорових немовлят ($\chi^2 = 10,226$, $p = 0,001$, V-Крамера = 0,512). Окрім того, у передчасно народжених дітей із антенатальною ЗВУР шанси виявлення ГПУ головного мозку важкого ступеня були у 4 рази вищими порівняно з передчасно народженими без ЗВУР (95% СІ 1.136 - 14.411; $p = 0,039$).

Хоріонамніоніт виявлено у 6 (13,33 %) матерів дітей основної групи та у 5 (33,33 %) матерів дітей групи порівняння, тоді як у матерів контрольної групи дана патологія була відсутня. Встановлення акушерського песарію було необхідним для кожної третьої матері дітей групи порівняння, що у 3 рази перевищувало відповідний показник серед матерів дітей основної групи ($\chi^2 = 4,000$, $p = 0,046$, V-Крамера = 0,258).

Прееклампсія була виявлена лише у матерів дітей, народжених передчасно, без достовірної різниці між групами ($p > 0,05$). Аналіз шансів показав, що наявність прееклампсії у матерів в 11 разів збільшувала ймовірність розвитку ГПУ головного мозку у передчасно народжених дітей основної групи порівняно з контрольною (95% СІ 0,613 – 201,30; $p=0,044$) та в 19,2 рази у передчасно народжених дітей групи порівняння відносно контрольної групи (95% СІ 0,950 – 386,880; $p = 0,017$).

Агідрамніон та маловоддя зустрічались з однаковою кількістю у матерів дітей основної групи та групи порівняння. Згідно з результатами аналізу ризику шансів, наявність агідрамніону та маловоддя у матерів асоціювалася зі значним підвищенням шансів розвитку гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей порівняно з контрольною групою. Так, у дітей основної групи наявність агідрамніону та маловоддя у матерів у 12,7 разів збільшувала шанси розвитку ГПУ головного мозку відносно контрольної групи (95% СІ 0,709–229,366; $p = 0,022$), а у передчасно народжених дітей групи порівняння у 13,7 разів відносно контрольної групи (95% СІ 0,656–286,961; $p = 0,050$).

Ісміко-цервікальна недостатність (ІЦН) була виявлена лише у матерів, чий діти народились передчасно. Частота ІЦН у матерів дітей ОГ та ГП достовірно не відрізнялась ($p > 0,05$). виявлена у 10 (22,22 %) матерів основної групи та у 4 (26,67 %) матерів групи порівняння і не виявлено у матерів контрольної групи. Згідно з результатами аналізу ризику шансів, наявність ІЦН у матерів асоціювалася з підвищенням шансів розвитку гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей основної групи в 14,5 разів порівняно з контрольною (95% СІ 0,811–259,051; $p = 0,012$). У передчасно народжених дітей групи порівняння наявність ІЦН у матерів асоціювалася з підвищенням шансів розвитку ГПУ головного мозку в 19,2 рази порівняно з контрольною групою (95% СІ 0,950–386,880; $p = 0,017$).

Окрім того, кожна третя передчасно народжена дитина, яка мала ГПУ головного мозку була народжена від багатоплідної вагітності. Частота багатоплідної вагітності матерів дітей основної групи та групи порівняння достовірно не відрізнялась ($p > 0,05$). Проте, частота багатоплідної вагітності була у 8 разів вищою у матерів основної групи, ніж у жінок контрольної групи ($\chi^2 = 7,476$, $p = 0,006$; V-Крамера = 0,476) та 6,4 рази вищою у матерів групи порівняння ніж у контрольній групі ($\chi^2 = 4,181$, $p = 0,041$; V-Крамера = 0,327).

Нами не виявлено достовірних відмінностей щодо таких чинників, як обвиття пуповиною у плода, маткова кровотеча та аномалії прикріплення пуповини між групами дослідження ($p > 0,05$).

У подальшому дослідженні було проведено оцінювання тривалості безводного проміжку (ТБП) у матерів дітей досліджуваних груп та його вплив на розвиток ураження головного мозку у передчасно народжених дітей (рис. 3.1). На основі клінічної значущості та рекомендацій NICE, ACOG та ВООЗ ми розділили ТБП на такі категорії [40; 195; 275]:

- Фізіологічний або клінічно незначний безводний, тривалістю <6 год;
- Середній, тривалістю 6-24 год;
- Затяжкий, тривалістю 24-168 год;
- Екстремально великий, тривалістю >168 год.

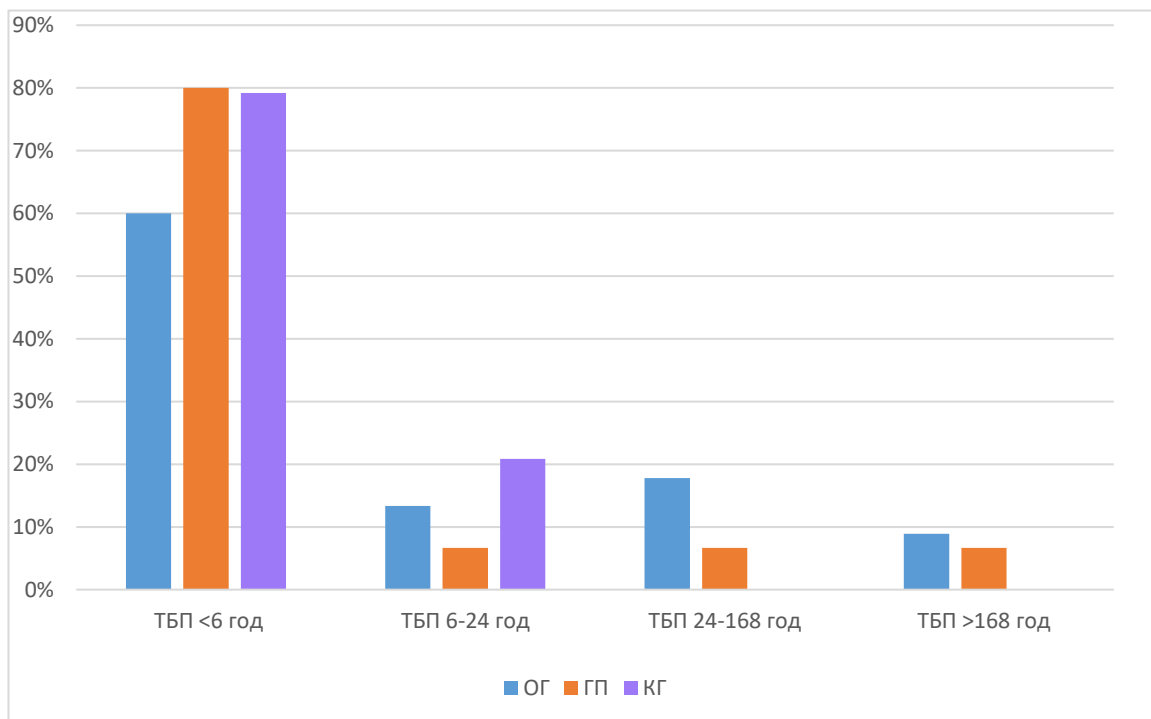


Рис. 3.1. Тривалість безводного проміжку у матерів дітей досліджуваних груп.

Нами встановлено, що тривалість безводного проміжку (ТБП) була фізіологічною і тривала менше 6 год. у переважній більшості матерів передчасно народжених дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку незалежно від групи дослідження, що, ймовірно, пов'язано із обмеженою кількістю позитивних спостережень у вибірці. У матерів контрольної групи ТБП не перевищувала 24 год.

Однак, все ж заслуговує на увагу той факт, що у 8 (17,78 %) матерів основної групи та у 1 (6,67 %) матері групи порівняння ТБП становила від 24 до 168 год. Крім того, у 4 (8,89 %) матерів основної групи та у 1 (6,67 %) матері групи порівняння цей показник перевищував 168 год, що розцінюється як екстремально тривалий безводний період.

Аналіз екстрагенітальних та гінекологічних захворювань не встановив статистично значимих відмінностей між матерями дітей досліджуваних груп (табл. 3.3). Серед соматичної патології у матерів обстежених дітей зустрічались офтальмологічні порушення (астигматизм, міопія), ожиріння, гіпертонічна хвороба I-III ступеня, порушення ритму та провідності, остеохондроз. Нами встановлені тенденції до збільшення частоти запальних гінекологічних захворювань у матерів дітей групи порівняння – 3 (21,43 %) випадки, проти 4 (8,89 %) випадків у матерів дітей основної групи та 4 (16,67 %) випадків у жінок контрольної групи, ($p>0,05$). Частота гіпертонічної хвороби також переважала у матерів групи порівняння і зустрічалась в 2,2 рази частіше ніж у матерів основної групи та в 4,8 разів частіше ніж у матерів дітей контрольної групи, ($p>0,05$).

Таблиця 3.3

Екстрагенітальні та гінекологічні захворювання у матерів дітей досліджуваних груп

Показник		ОГ (n=45)	ГП (n=15)	КГ (n=24)	χ^2_{o-p}	P_{o-p}	χ^2_{o-k}	P_{o-k}	χ^2_{p-k}	P_{p-k}
					V-Крамера _{o-p}		V-Крамера _{o-k}		V-Крамера _{p-k}	
Офтальмологічна патологія	Абс.	2	2	0	1,636	0,201	1,099	0,295	3,619	0,057
	%	4,44	14,29		0,167		0,126		0,309	
Ожиріння	Абс.	5	2	1	0,054	0,816	0,951	0,330	1,092	0,296
	%	11,11	13,33	4,17	0,030		0,117		0,167	
Гіпертонічна хвороба	Абс.	4	3	1	1,348	0,246	0,519	0,471	2,514	0,113
	%	8,89	20,00	4,17	0,150		0,087		0,254	
Анотомічні та структурні аномалії матки	Абс.	3	0	0	1,053	0,305	1,673	0,196	0	0
	%	6,67			0,132		0,156		0	
Запальні гінекологічні захворювання	Абс.	4	3	4	1,606	0,205	0,924	0,336	0,133	0,715
	%	8,89	21,43	16,67	0,165		0,116		0,059	

У подальшому нами проведений аналіз особливостей перебігу пологів у матерів дітей досліджуваних груп (табл. 3.4). Згідно із отриманими даними, профілактика РДС, шляхом внутрішньом'язового введення глюкокортикостероїдів, проводилася у переважній більшості 49 (81,67 %) матерів передчасно народжених дітей у терміні гестації 24-34 тижні. Так, профілактика РДС була проведена як переважній більшості 36 (80,00 %) матерям дітей основної групи, так і 13 (86,67 %) матерям дітей групи порівняння із достовірною відмінністю порівняно із 3 (12,5 %) матерями дітей контрольної групи ($\chi^2 = 29,020$; $p < 0,001$; V-Крамера = 0,649; $\chi^2 = 20,986$; $p < 0,001$; V-Крамера = 0.734, відповідно).

Також варто зазначити, що статистично значущий вплив на формування важкого ураження головного мозку, за умов передчасного народження, мав антенатальний дистрес плоду, який достовірно частіше зустрічався у дітей групи порівняння. Так, дистрес плоду був показом до негайного пологорозрішення у 4 (26,67 %) матерів дітей групи порівняння, які мали важкі ураження головного мозку на відміну від 3 (6,67 %) матерів дітей основної групи, які мали легкі та помірні ураження головного мозку в неонатальному періоді ($\chi^2 = 4,367$; $p = 0,037$; V-Крамера = 0,270). Окрім того встановлено, що антенатальний дистрес плоду в 19,2 рази підвищує шанси розвитку ураження головного мозку важкого ступеня порівняно з контрольною групою (95 % CI 0,950 – 386,880; $p = 0.017$).

Пологи шляхом операції кесарського розтину (ОКР) було проведено у 3 рази частіше у матерів передчасно народжених дітей основної групи та групи порівняння у порівнянні із матерями дітей контрольної групи, ($\chi^2 = 10,745$; $p = 0,001$; V-Крамера = 0,395; $\chi^2 = 6,154$; $p = 0,013$; V-Крамера = 0,397, відповідно). Згідно із проведеним аналізом інтранатальних факторів ризику у матерів дітей основної групи імовірність пологорозрішення шляхом ОКР була в 6,259 разів вищою, ніж у матерів здорових немовлят (95% CI 1,972–19,862; $p = 0,002$). Пологорозрішення шляхом ОКР у матерів дітей групи порівняння були у 5,70

разів частіше, ніж у матерів здорових немовлят (95% СІ 1,368–23,757; $p = 0,019$).

Навколоплідні води були прозорими та чистими у більшості матерів незалежно від групи дослідження дітей ($\chi^2 = 3,253$; $p = 0,776$; V-Крамера = 0,139). Лише у 3 (6,67 %) матерів дітей основної групи та у 2 (13,33 %) матерів дітей групи порівняння навколоплідні води мали неприємний запах та містили домішки. Навколоплідні води усіх матерів дітей контрольної групи були прозорими.

Аналіз перебігу пологів у матерів дітей, включених у дослідження

Показник		ОГ (n=45)	ГП (n=15)	КГ (n=24)	χ^2_{o-p}	P_{o-p}	χ^2_{o-k}	P_{o-k}	χ^2_{p-k}	P_{p-k}
					V-Крамера _{o-p}		V-Крамера _{o-k}		V-Крамера _{p-k}	
Профілактика РДС	Абс.	36	13	3	0,334	0,563	29,020	<0,001	20,986	<0,001
	%	80,00*	86,67*	12,5	0,075		0,649		0,734	
Дистрес плоду	Абс.	3	4	0	4,367	0,037	1,673	0,196	7,131	0,008
	%	6,67^	26,67*		0,270		0,156		0,428	
Пологи природнім шляхом	Абс.	17	6	19	0,024	0,878	10,745	0,001	6,154	0,013
	%	37,78*	40,00*	79,17	0,020		0,395		0,397	
Дискордантність пологової діяльності	Абс.	2	2	0	1,367	0,242	1,124	0,289	3,373	0,066
	%	4,44	13,33		0,152		0,129		0,294	
Пологи шляхом ОКР	Абс.	28	9	5	0,024	0,878	10,745	0,001	6,154	0,013
	%	62,22*	60,00*	20,83	0,020		0,395		0,397	

Примітки:

* достовірність відмінностей між ОГ та КГ, ГП та КГ ($p < 0,05$);

^ достовірність відмінностей між ОГ та ГП ($p < 0,05$).

Аналіз шансів розвитку гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей

Показник		ОГ (n=45)	ГП (n=15)	КГ (n=24)	OR _{о-п}	p _{о-п}	OR _{о-к}	p _{о-к}	OR _{п-к}	p _{п-к}
					95% CI _{о-п}		95% CI _{о-к}		95% CI _{п-к}	
ПРПО	Абс.	26	7	6	0,639	0,554	4,105	0,012	2,625	0,185
	%	57,78*	46,67	25,0	0,198-2,069		1,371 –12,297		0,666-10,352	
ІЦН	Абс.	10	4	0	1,273	0,734	14,493	0,012	19,174	0,017
	%	22,22*	26,67*	0	0,332-4,875		0,811-259,051		0,950-386,880	
Пролабування навколоплідних оболонок	Абс.	1	3	0	11,000	0,045	1,652	1.000	13,7200	0,050
	%	2,22^	20,0*	0	1,048 - 115,510		0,065 - 42,105		0,656 - 286,961	
Загроза переривання вагітності	Абс.	22	11	2	2.875	0.137	6.696	0.003	19.250	<0,00 1
	%	48,89*	73,33*	12,5	0.795 - 10.392		1.747 - 25.661		3.641 - 101.773	
Хоріоамніоніт	Абс.	6	5	0	3.250	0.122	8.063	0.085	25.667	0.005
	%	13,33	33,33*	0	0.822 - 12.857		0.435 - 149.544		1.299 - 507.325	
Постановка песарію	Абс.	5	5	0	4.000	0.102	6.654	0.155	25.667	0.005
	%	11,11	33,33*	0	0.967 - 16.551		0.352 - 125.646		1.299 - 507.325	

Прееклампсія	Абс.	8	4	0	1.682	0.472	11.107	0.044	19.174	0.017
	%	17,78*	26,67*	0	0.425 - 6.659		0.613 - 201.301		0.950 - 386.880	
Порушення кровотоку в плаценті	Абс.	15	10	2	4.000	0.035	5.500	0.038	22.000	<0,001
	%	33,33 [^] *	66,67*	8,33	1.158- 13.817		1.139 - 26.559		3.629 - 133.380	
ЗВУР	Абс.	8	7	1	4.047	0.039	4.973	0.147	20.125	0.003
	%	17,78 [^]	46,67*	4,17	1.136 - 14.411		0.583- 42.395		2.133 - 189.879	
Агідрамніон	Абс.	9	3	0	1.000	1.000	12.753	0.022	13.720	0.050
	%	20,0*	20,0*	0	0.232 - 4.310		0.709 - 229.366		0.656 - 286.961	
Багатоплідна вагісність	Абс.	15	4	1	0.727	0.755	11.500	0.006	8.364	0.062
	%	33,33*	26,67	4,17	0.198 2.672		1.414 - 93.523		0.833 - 83.930	
Дистерс плоду	Абс.	3	4	0	5,091	0,058	4,035	0,547	19,174	0,017
	%	6,67	26,67*		0,990 – 26,180		0,200 – 81,425		0,950 – 386,880	
Пологи шляхом ОКР	Абс.	28	9	5	0,911	1,000	6,259	0,002	5,70	0,019
	%	62,22*	60,00*	20,83	0,275 – 3,011		1,972 – 19,862		1,368 – 23,757	

Примітки:* достовірність відмінностей між ОГ та КГ, ГП та КГ ($p < 0,05$);[^] достовірність відмінностей між ОГ та ГП ($p < 0,05$).

3.2. Особливості клінічних проявів гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей

Постановка діагнозу гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку викликає ряд труднощів у передчасно народжених дітей. На сьогоднішній день чіткі діагностичні критерії описані лише для новонароджених з терміном гестації більше 35 тижнів [16]. Незважаючи на покращення рівня надання медичної допомоги у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених, діагностика патологій нервової системи у передчасно народжених дітей залишається складною, враховуючи відсутність вираженої клінічної симптоматики та обмеженість інструментальних методів [282]. Враховуючи, що Україна належить до країн що розвиваються у нас відсутня можливість виконувати ЕЕГ в кожному закладі, оскільки це потребує фахівців та відповідного апаратного забезпечення [1].

НСГ, хоч і є оптимальним системним методом візуальної діагностики, але не може охопити всі аспекти функціональних порушень нервової системи [100].

Для оцінки тяжкості стану новонароджених при народженні, а також вираженості респіраторного дистрес-синдрому, нами застосовані шкала Апгар на 1-й та 5-й хвилині життя, а також шкала Downes (табл. 3.6).

Аналіз тяжкості стану дітей при народженні виявив, що немовлята обох груп народились у стані важкої (1-3 бали) та помірної (4-6 балів) асфіксії без статистично достовірної різниці між групами, ($p > 0,05$). Проведені реанімаційні заходи суттєво покращили стан дітей ОГ, серед яких лише 2 (4,44 %) новонароджених залишились у стані важкої асфіксії. Тоді як стан дітей ГП був достовірно важчим, адже у 4 (26,67 %) дітей проведені реанімаційні заходи виявились неефективними ($\chi^2 = 6,173$; $p = 0,013$; V-Крамера = 0,321;). У всіх дітей контрольної групи була відмічена нормальна адаптація, згідно оцінки за шкалою Апгар на 1 на 5 хвилині життя, що відповідає критеріям включення.

Аналіз дихальних розладів за шкалою Downes засвідчив статистично достовірну різницю між групами обстежених дітей. Так, тяжкий респіраторний

дистрес (7-10 балів) був виявлений у 3 рази частіше серед передчасно народжених з ГПУ головного мозку важкого ступеня ніж у передчасно народжених із ГПУ головного мозку легкого ступеня ($\chi^2 = 10,00$; $p = 0,002$; V-Крамера = 0,408).

Таблиця 3.6

Аналіз передчасно народжених дітей за шкалами Апгар та Downes

Показник			ОГ (n=45)	ГП (n=15)	χ^2_{o-p}	P_{o-p}
					V-Крамера _{o-p}	
Апгар на 1-й хвилині життя	1 - 3 бали	Абс.	20	10	2,222	0,136
		%	44,44	66,67	0,192	
	4 - 6 балів	Абс.	25	5	2,222	0,136
		%	55,56	33,33	0,192	
Апгар на 5-й хвилині життя	1 - 3 бали	Абс.	2	4	6,173	0,013
		%	4,44*	26,67	0,321	
	4 - 6 балів	Абс.	43	11	6,173	0,013
		%	95,56*	73,33	0,321	
Downes	4 - 6 балів	Абс.	35	5	10,00	0,002
		%	78,78*	33,33	0,408	
	7 - 10 балів	Абс.	10	10	10,00	0,002
		%	22,22*	66,67	0,408	

Примітка. *достовірність відмінностей між показниками ОГ та ГП ($p < 0,05$).

Отже, результати оцінки за шкалами Апгар і Downes засвідчили статистично достовірно тяжчий стан при народженні у передчасно народжених новонароджених із гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку важкого ступеня.

У подальшому нами проведений аналіз структури гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей. Згідно результатів

клінічного обстеження нервової системи, був виявлений синдром пригнічення у гострому періоді у всіх дітей. Діагноз був встановлений на основі таких критеріїв як зниження рухової активності та реакції на подразники, гіпотонія, зниження рефлекторної активності, порушення дихання та терморегуляції з урахуванням терміну гестації новонародженого [13]. На 3 добу життя всім передчасно народженим дітям був встановлений синдром церебрального пригнічення, який у 12 (26,67 %) дітей основної групи змінився на синдром м'язової дистонії. Разом із тим, нами виявлено наростання ознак гіпертензивно-гідроцефального синдрому на фоні синдрому церебрального пригнічення лише у 3 (20 %) передчасно народжених дітей групи порівняння, клінічними ознаками якого були напруження великого тім'ячка, розходження швів, динамічне збільшення голови, посилення судинного малюнку на шкірі голови, неспокій, розгинальна поза з перерозподілом гіпертонусу м'язів в екстензорних групах кінцівок. Судомний синдром, який проявлявся у вигляді тонічних та клонічних судом з епізодами апное, десатурації та брадикардії, був виявлений лише у 10 (66,67 %) передчасно народжених дітей групи порівняння ($\chi^2 = 36,000$; $p < 0,001$; V-Крамера = 0,775).

Згідно з даними сучасних досліджень, низька маса тіла при народженні та малий гестаційний вік у передчасно народжених дітей асоціюються з підвищеним ризиком розвитку судомного синдрому та епілепсії [225; 230].

З метою оцінки впливу гестаційного віку та маси тіла при народженні на ймовірність виникнення судомного синдрому у дітей, включених у дослідження, було проведено логістичну регресію. Встановлено, що гестаційний вік при народженні є статистично значущим предиктором розвитку судомного синдрому ($\beta = 0,371$; $SE = 0,161$; $Wald = 5,334$; $p = 0,021$). Менший гестаційний вік при народженні асоціювався з підвищеною ймовірністю розвитку судомного синдрому. Тоді як кожен додатковий тиждень гестації підвищував шанси відсутності судом у 1,45 раза ($OR = 1,449$; 95 % CI 1,058–1,985; $p = 0,021$). Водночас, асоціація між масою тіла при народженні та судомним синдромом не досягла рівня статистичної значимості ($p > 0,05$).

За даними НСГ, у всіх передчасно народжених дітей було виявлено підвищення ехогенності паренхіми головного мозку та перивентрикулярних ділянок. У 42 (70 %) передчасно народжених дітей було виявлено ультразвукові ознаки незрілості структур головного мозку. Дана вікова особливість мала місце у переважної більшості 13 (86,67 %) дітей групи порівняння та у більшості 29 (64,44 %) дітей основної групи без достовірної різниці між ними ($p > 0,05$). Ознаки набряку головного мозку, за даними УЗД у перші 3 доби життя, мали три чверті усіх передчасно народжених дітей, з однаковою частотою як у новонароджених з легкими та помірними, так і з важкими ураженнями головного мозку ($p > 0,05$). Кісти судинних сплетень були виявлені з однаковою частотою як у 18 (40 %) дітей основної групи, так і у 6 (40 %) дітей із групи порівняння, ($p > 0,05$).

Геморагічне ураження ЦНС у вигляді внутрішньошлуночкових та паренхіматозних крововиливів у тканини головного мозку різного ступеня важкості було виявлено у більшості 43 (71,67 %) передчасно народжених дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку. ВШК I-II ступеня важкості виявлено як у дітей основної, так і у дітей групи порівняння. ВШК III-IV ступеня виявлено у 7 (11,67 %) передчасно народжених дітей, всі вони належали до групи порівняння.

За результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу встановлено, що гестаційний вік менше 28 тижнів є статистично значущим предиктором розвитку важких ВШК ($\beta = 2,219$; $SE = 0,850$; $Wald = 6,824$; $p = 0,009$). Наявність гестаційного віку < 28 тижнів асоціюється зі збільшенням шансів розвитку тяжких ВШК у 9,2 раза ($OR = 9,200$; 95 % CI 1,740–48,633). Маса тіла при народженні менше 1000 г також продемонструвала достовірний вплив ($\beta = 2,773$; $SE = 0,924$; $Wald = 9,000$; $p = 0,003$) і асоціюється зі збільшенням шансів розвитку важких ВШК у 16,0 разів ($OR = 16,000$; 95 % CI 2,615–97,906).

Гідроцефальний синдром, що проявлявся розширенням бічних шлуночків, за даними НСГ, у поєднанні з клінічними ознаками внутрішньочерепної гіпертензії було виявлено лише у 3 (5 %) передчасно народжених дітей групи

порівняння, які мали гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку важкого ступеня. Кістозну форму перивентрикулярної лейкомаляції (ПВЛ) було діагностовано також лише у 6 (10 %) передчасно народжених дітей групи порівняння. Візуалізація типових кіст у перивентрикулярній білій речовині проводилась методом нейросонографії у динаміці на 7–14 та 21 добу життя. У більшості випадків кісти локалізувалися у тім'яно-потиличних ділянках. Діти із ПВЛ мали дуже малу та екстремально малу масу тіла при народженні. Результати логістичної регресії підтверджують роль гестаційного віку та маси тіла для ризику виникнення кістозної форми ПВЛ. За результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу встановлено, що гестаційний вік менше 28 тижнів є статистично значущим предиктором розвитку ПВЛ ($\beta = 2,976$; $SE = 0,985$; $Wald = 9,124$; $p = 0,003$). Народження раніше 28 тижнів асоціюється зі збільшенням шансів формування ПВЛ у 19,6 разів ($OR = 19,600$; 95 % CI 2,843–135,135). Маса тіла при народженні менше 1000 г продемонструвала ще більш виражений вплив ($\beta = 3,526$; $SE = 1,050$; $Wald = 11,27$; $p < 0,001$) та асоціюється зі зростанням шансів розвитку ПВЛ у 34,0 рази ($OR = 34,000$; 95 % CI 4,340–266,330).

3.3. Клінічні особливості перебігу неонатального періоду у обстежених новонароджених

У ході дослідження було виявлено, що окрім гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку передчасно народжені діти мали патології з боку інших органів та систем. Нами проведений аналіз структури та частоти іншої неонатальної патології (табл. 3.7), особливості виходжування та отриманої медичної допомоги у передчасно народжених дітей, які мали ГІУ головного мозку легкого та помірного і важкого ступенів важкості.

Нами виявлено, що внутрішньоутробна пневмонія була найчастішою патологією неонатального періоду, яка зустрічалась у переважній більшості дітей як ОГ ($n = 43$; 95,56 %), так і ГП ($n = 14$; 93,33 %) без достовірної різниці між

групами ($p > 0,05$). Респіраторний дистрес синдром (РДС) в 1,8 разів частіше зустрічався у передчасно народжених дітей із важким гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку ($\chi^2 = 6,606$; $p = 0,010$; V-Крамера = 0,332), причому у 4 (26,67 %) дітей із розвитком ускладнення у вигляді набряку легень.

Таблиця 3.7

Структура неонатальної патології передчасно народжених дітей

Показник	ОГ (n=45)	ГП (n=15)	χ^2_{o-p}	P_{o-p}
			V-Крамера _{o-p}	
РДС	22	13	6,606	0,010
	48,89*	86,67	0,332	
Внутрішньоутробна пневмонія	43	14	0,117	0,732
	95,56	93,33	0,044	
БЛД	8	7	5,007	0,025
	17,78*	46,67	0,289	
Кардит	12	9	5,495	0,019
	26,67*	60,0	0,303	
Гостре ураження нирок	20	12	5,714	0,017
	44,44*	80,0	0,309	
НЕК	21	9	0,800	0,371
	46,67	60,0	0,115	
Гепатит з синдромом холестазу	4	4	3,077	0,079
	8,89	26,67	0,226	
Сепсис	14	11	8,251	0,004
	31,11*	73,33	0,371	
Легенева гіпертензія	7	4	0,928	0,335
	15,56	26,67	0,124	

Продовження таблиці 3.7

Набряк легень	0	4	12,857	<0,01
		26,67*	0,463	
ДВЗ-синдром	0	6	19,592	<0,01
		40,0*	0,576	
Ретинопатія	6	8	10,062	0,002
	13,33*	53,33	0,410	
РАН	26	13	4,127	0,042
	57,78*	86,67	0,262	

Примітка. *достовірність відмінностей між показниками ОГ та ГП ($p < 0,05$).

Кардит, проявами якого було порушення ритму та провідності, серцева недостатність, зниження фракції викиду, порушення скоротливості міокарда та дилатація порожнин серця, був виявлений у більшості 9 (60 %) дітей ГП, на відміну від дітей ОГ, серед яких дана патологія зустрічалась лише у 12 (26,67 %) пацієнтів ($\chi^2 = 5,495$; $p = 0,019$; V-Крамера = 0,303).

Гостре ураження нирок було діагностовано у 20 (44,44 %) новонароджених ОГ та у переважної більшості 12 (80,0 %) дітей ГП ($\chi^2 = 5,714$; $p = 0,017$; V-Крамера = 0,309). У більшості випадків ураження нирок перебігало без порушення їх функції з референтними значеннями сечовини та креатиніну в крові і клінічно проявлявся такими ознаками, як олігоурія та зміни в загальному аналізі сечі (лейкоцитурія, бактеріурія, протеїнурія, циліндрурія).

Частота некротизуючого ентероколіту (НЕК) I-II ступеня, гепатиту з синдромом холестазу та легеневої гіпертензії достовірно не відрізнялась у новонароджених ОГ та ГП ($p > 0,05$).

Натомість, ускладнення у вигляді ДВЗ-синдрому виявлено у 6 (40,0 %) дітей з групи порівняння, які мали важку форму гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку.

Аналіз патологій неонатального періоду показав, що важкість стану дітей групи порівняння, окрім гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку важкого ступеня, була обтяжена неонатальним сепсисом (n = 11, 73,33 %), який зустрічався в 2,4 рази частіше ніж у дітей основної групи (n = 14, 31,11 %) ($\chi^2 = 10,364$; p = 0,001; V-Крамера = 0,416). Серед даних дітей було проаналізовано результати мікробіологічного дослідження з метою верифікації етіології сепсису (табл. 3.8). Так, серед 25 передчасно народжених дітей із сепсисом при бактеріологічному посіві збудників ідентифіковано у 23 пацієнтів (92 %). При цьому, збудник виділено з крові у 13 (52 %) дітей, при бактеріологічному посіві інвазивних ліній у 10 (40 %) дітей.

Таблиця 3.8

**Збудники, отримані в результаті мікробіологічного дослідження
у передчасно народжених дітей із сепсисом (n=25)**

Збудник	Кількість пацієнтів (n)	Відсоток (%)
Staphylococcus hemolyticus	8	32
Klebsiella pneumoniae	6	24
Staphylococcus epidermidis	4	16
Euterobacter aurogenosa	4	16
Acinetobacter baumani	3	12
Candida albicans	2	8
Pseudomonas aeruginosa	1	4
Збудник не виявлено	2	8

Серед збудників найчастіше виділялися *Staphylococcus haemolyticus* (32 %) та *Klebsiella pneumoniae* (24 %). Також виявлено випадки інфікування умовно-патогенними мікроорганізмами – *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter baumannii*, *E. cloacae* та грибову інвазію *Candida albicans*.

Частота наблнжених наслідків передчасного народження, зокрема бронхолегеневої дисплазії (БЛД), ретинопатії та ранньої анемії недоношених, була статистично достовірно вищою серед дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку важкого ступеня. Так, БЛД була виявлена у 2,6 разів достовірно частіше у немовлят ГП, ніж у дітей ОГ ($\chi^2 = 5,007$; $p = 0,025$; V-Крамера = 0,289). Ретинопатія зустрічалась в 4 рази достовірно частіше у дітей ГП, ніж у новонароджених ОГ ($\chi^2 = 10,062$; $p = 0,002$; V-Крамера = 0,410). РАН була підтверджена практично в кожній дитини ГП та у кожній другій дитини ОГ ($\chi^2 = 4,127$; $p = 0,042$; V-Крамера = 0,262).

Всі передчасно народжені діти, включені у дослідження отримували медичну допомогу згідно сучасних протоколів та стандартів. Виходжування потребувало комплексного, багатоетапного та високотехнічного підходу з урахуванням індивідуальних особливостей дитини та залученням батьків з метою навчання та підготовки до виписки. Відповідно до навичок та гестаційного віку дитини був обраний режим кювезу або ліжечка з підтримкою теплового та охоронного режимів (обмеження звукових, світлових та больових подразників).

Відповідно до важкості дихальних розладів дітям було обрано тип респіраторної підтримки за потребою та у відповідності до кислотно-лужного стану крові. Аналіз тривалості респіраторної підтримки показав, що переважна більшість 14 (93,33 %) передчасно народжених дітей із важким гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку достовірно частіше потребували інвазивної штучної вентиляції легень (ШВЛ), ніж новонароджені з легким та помірним гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку – 17,0 (37,78 %) випадків. Стартова респіраторна підтримка методом постійного позитивного тиску (CPAP) була обрана для 1 (6,67 %) передчасно народженої дитини з важким гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку та 28 (62,22 %)

новонародженим із легким та помірним гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку ($\chi^2 = 13,904$; $p < 0,001$; V-Крамера = 0,481). Діти групи порівняння в 3,3 рази частіше потребували ШВЛ > 7 діб ($\chi^2 = 12,918$; $p < 0,001$; V-Крамера = 0,464).

Аналіз тривалості респіраторної підтримки показав, що серед новонароджених групи порівняння спостерігалася тенденція до більш тривалого застосування як інвазивних, так і неінвазивних методів дихальної підтримки (рис. 3.2, табл. 3.9). Разом із тим, міжгрупові розбіжності не досягли статистично значущого рівня ($p > 0,05$), що ймовірно обумовлено високою летальністю серед новонароджених групи порівняння.

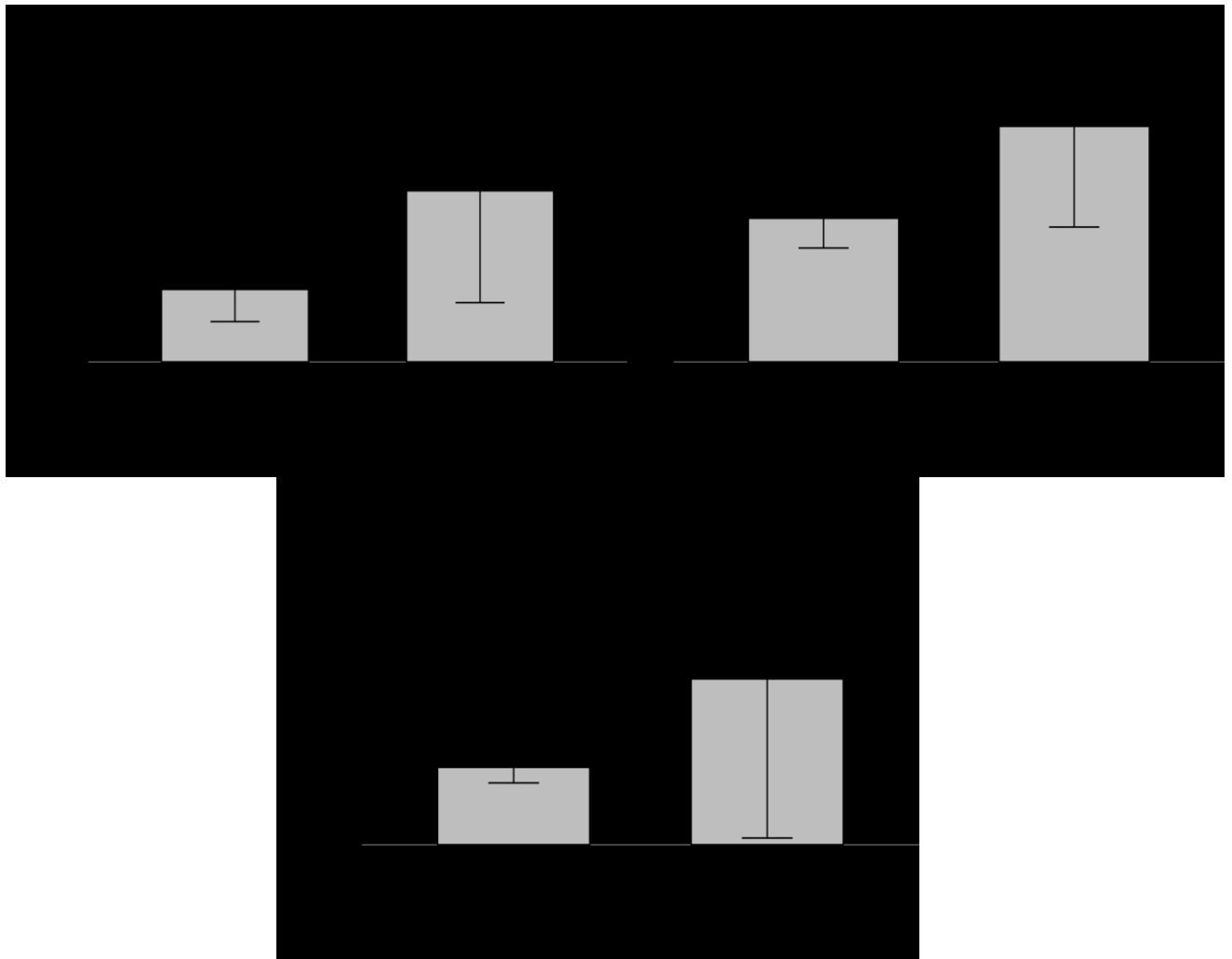


Рис. 3.2. Інтервальні графіки розподілу респіраторної підтримки (ШВЛ,СРАР, оксигенотерапія).

Тривалість респіраторної підтримки, Ме [Q1:Q3], днів

Показник	ОГ (n=45)	ГП (n=15)	U _{o-п}	P _{o-п}
ШВЛ	7,0 [5,0;14,0]	16,5 [7,5;30,25]	77,500	0,103
CPAP	6,0 [4,0;11,0]	12,0 [7,0;21,0]	184,500	0,065
Оксигенотерапія	6,0 [5,0;11,0]	12 [10,0;13,75]	138,500	0,060

Отримані дані ймовірно можуть свідчити про важливу роль пролонгованої респіраторної підтримки у патогенезі тяжких форм гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей, що, пов'язано не лише з первинною тяжкістю стану новонародженого, а і з вторинними факторами (гіпоксія, гіпероксія, нестабільна гемодинаміка, вентиляційно-індуковані ураження тощо) [150; 237]. За результатами розрахунку співвідношення шансів, пролонгована ШВЛ зумовлювала зростання частоти тяжких уражень головного мозку у понад 9 разів (OR = 9,625; 95 % CI 2,513–36,867; p = 0,001).

Кожній дитині було обрано належний тип вигодовування відповідно до терміну гестації та важкості стану з обов'язковим контролем маси тіла. Усім дітям було призначене раннє мінімальне ентеральне харчування з паралельною парентеральною підтримкою. Продуктом вибору було зціжене грудне молоко, яке отримували переважна більшість новонароджених ОГ (n = 34 (75,56 %)) та ГП (n = 8 (53,33 %)) дітей. У випадках, коли грудне вигодовування було неможливим через медичні показання з боку матері, для забезпечення адекватного харчування застосовувалися спеціалізовані суміші, які отримували 11 (24,44 %) дітей основної групи та 7 (46,67 %) дітей групи порівняння.

З метою лікування РДС було введено екзогенний сурфактант, основним компонентом якого є дипальмітоїлфосфатидилхолін (C₄₀H₈₀NO₈P), методом LISA

(Less Invasive Surfactant Administration) у дозуванні відповідно до маси тіла при народженні протягом перших 6 годин життя більшості 11 (73,33 %) новонародженим групи порівняння та 14 (31,11 %) дітям основної групи ($\chi^2 = 8,251$; $p = 0,004$; V-Крамера = 0,371) [18].

Майже всі новонароджені, залучені у дослідження отримували препарати кофеїну цитрату ($p > 0,05$). Курс замісної імунотерапії препаратом «Біовен-моно» отримали 24 (53,33 %) дитини основної групи та 9 (60 %) дітей групи порівняння ($p > 0,05$). Антибактеріальна терапія була призначена усім дітям, відповідно до сучасних протоколів, у відповідності до результатів посівів крові на флору та чутливість до антибіотиків [17; 196].

Протисудомну терапію, препаратом вибору якої був фенobarбітал, отримувала переважна більшість 11 (73,33 %) дітей групи порівняння.

Кардіоіонотропні препарати, з метою стабілізації гемодинаміки у передчасно народжених дітей, достовірно частіше були використані у дітей із важким гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку ($p < 0,05$). Добутамін достовірно частіше призначався серед новонароджених ГП 14 (93,33 %), ніж серед дітей ОГ 26 (57,78 %) ($\chi^2 = 6,400$; $p = 0,001$; V-Крамера = 0,416). Застосування дофаміну в індивідуальних дозах та швидкості введення залежно від важкості стану також було достовірно частішим серед дітей ГП 14 (93,33 %), ніж серед новонароджених ОГ – 20 (44,44 %) ($\chi^2 = 10,950$; $p < 0,001$; V-Крамера = 0,427).

Аналіз отриманого лікування показав, що у передчасно народжених дітей із важким гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку свіжозаморожена плазма використовувалась в 1,95 разів частіше порівняно з передчасно народженими з легким та помірним ступенем ураження ($\chi^2 = 8,103$; $p < 0,004$; V-Крамера = 0,367). Окрім того, діти групи порівняння в 2,7 разів частіше потребували переливання еритроцитарної маси ($\chi^2 = 6,156$; $p = 0,013$; V-Крамера = 0,320).

Незважаючи на комплекс проведених реанімаційних заходів та отримане лікування, 3 (20 %) передчасно народжених дітей із групи порівняння мали

несприятливий перебіг з летальним закінченням протягом неонатального періоду. Серед передчасно народжених дітей основної групи летальних випадків не було.

Резюме

Проведений аналіз особливостей перебігу вагітності та пологів у матерів дітей досліджуваних груп засвідчив наявність статистично значущого зв'язку між низкою антенатальних і інтранатальних факторів та розвитком ГІУ головного мозку у передчасно народжених дітей. Зокрема, виявлено, що найчастішими ускладненнями вагітності у матерів передчасно народжених дітей з ГІУ головного мозку були ПРПО (57,78 % у ОГ, 46,67 % у ГП) та загроза переривання вагітності (48,89 % у ОГ, 73,33 % у ГП). Такі фактори як порушення кровообігу в плаценті, ЗВУР плода, пролабування навколоплідних оболонок збільшували ризик розвитку важких форм ГІУ головного мозку у передчасно народжених дітей в 4,000, 4.047 та 11,000 разів відповідно. Окрім того, діти з ГІУ головного мозку достовірно частіше народжувались шляхом ОКР.

Клінічний перебіг неонатального періоду у передчасно народжених дітей основної групи характеризувався достовірно вищими результатами оцінки за шкалою Апгар, домінуванням синдрому церебрального пригнічення в неврологічному статусі. Внутрішньоутробна пневмонія, нефрит та НЕК I-II ступенів були провідними неонатальними патологіями у дітей основної групи. Стан новонародженого оцінювали за шкалою Апгар для постнатальної адаптації та за шкалою Downes для визначення тяжкості респіраторного дистресу. Тяжкість стану передчасно народжених дітей групи порівняння була обумовлена наявністю судомного синдрому, гіпертензивно-гідроцефального синдрому, внутрішньошлуночкових крововиливів III–IV ступеня, перивентрикулярної лейкомаляції. У пацієнтів даної групи достовірно частіше діагностовано сепсис (73,33 % у ГП проти 31,11 % у ОГ), кардит (60,0 % у ГП проти 26,67 % у ОГ) та нефрит (80,0 % у ГП проти 44,44 % у ОГ). Окрім того, у дітей ГП були зафіксовані випадки ДВЗ синдрому (40,0 %) та набряку легень (26,67 %). Летальні випадки були відсутні серед дітей ОГ. Серед дітей ГП летальність протягом неонатального

періоду складала 20 %. Такі наближені наслідки передчасного народження як БЛД, РАН та ретинопатія достовірно частіше виявлені у передчасно народжених дітей ГП. Аналіз тривалості респіраторної підтримки показав, що діти ГП достовірно частіше потребували ШВЛ ніж новонароджені з ОГ. Разом із тим, достовірна різниця в тривалості ШВЛ між дітьми ОГ та ГП відсутня. Проведені регресійні моделі підтвердили зв'язок між пролонгованою ШВЛ та зростанням ризику важкого гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку. Кардіоіотропні препарати, такі як дофамін та добутамін, достовірно частіше були використані у дітей ГП.

Таким чином, отримані результати дозволяють зробити висновок, що гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку у передчасно народжених дітей не є результатом лише внутрішньоутробної гіпоксії, а є наслідком взаємодії множинних перинатальних факторів, таких як респіраторний дистрес, пролонгована ШВЛ, сепсис, гемодинамічні порушення та метаболічна нестабільність.

Основні результати даного розділу опубліковано у таких працях: [4; 32; 34].

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

4.1. Характеристика лабораторних, біохімічних та бактеріологічних методів дослідження передчасно народжених дітей із ураженням головного мозку

ГПУ головного мозку у передчасно народжених дітей супроводжується складними метаболічними, гематологічними та імунологічними порушеннями, що відображають як ступінь системної гіпоксії, так і компенсаторно-приспосувальні реакції організму [94; 125; 128]. Через незрілість регуляторних механізмів у передчасно народжених дітей гіпоксично-ішемічна агресія призводить до порушення гомеостазу вже на ранніх етапах адаптації, що може проявлятися змінами з боку клітинного складу крові, параметрів кислотно-лужного стану та маркерів запалення [104; 148].

На даному етапі дослідження нами проведений аналіз результатів лабораторних обстежень, які дозволили оцінити особливості гомеостазу, гематологічного та біохімічного статусу у передчасно народжених дітей.

Перш за все, нами оцінені результати газового складу крові (табл. 4.1). Оцінку проводили за основними параметрами кислотно-лужного стану, а саме рН, рO₂, рCO₂ і BE, які мають діагностичне значення при підозрі на ГПУ головного мозку. Дослідження виконане в перші 2 години життя, у якості матеріалу була використана капілярна кров.

Згідно результатів газового складу крові отриманого в перші 6 годин життя, у дітей обох груп було виявлено ознаки ацидозу. Аналіз показників газового складу крові показав, що рівень рН крові у передчасно народжених дітей групи порівняння був достовірно нижчим, ніж у дітей основної групи ($t = -4,86$; $p < 0,001$; 95 % CI $-0,106 - -0,044$). Дефіцит основ (BE) у дітей групи порівняння

був у 1,7 разів вищий від показника дітей основної групи ($t = -4,48$; $p < 0,001$; 95 % CI -6,759 – -2,583). Нами також виявлено достовірні відмінності параметрів pO_2 ($t = -4,21$; $p < 0,001$; 95 % CI -11,873 – -4,222) та pCO_2 ($t = -3,63$; $p < 0,001$; 95 % CI 4,298 – 14,871) залежно від групи дослідження.

Таблиця 4.1

Газовий склад крові у передчасно народжених дітей

Показник [Me ± SD]	ОГ (n=45)	ГП (n=15)	t	$P_{ог-гп}$	95% CI
pH	7,17 * ± 0,03	7,09 ± 0,07	-4,86	<0,001	-0,106 - -0,044
pO_2 (мм рт.ст.)	48,06 * ± 5,83	40,02 ± 7,86	-4,21	<0,001	-11,873 - -4,222
pCO_2 (мм рт.ст.)	51,90 * ± 9,46	61,49 ± 6,62	3,63	<0,001	4,298 - 14,871
BE (ммоль/л)	-6,53 * ± 2,92	-11,20 ± 4,88	-4,48	<0,001	-6,759 - -2,583

Примітка. * достовірність відмінностей між показниками ОГ та ГП $p \leq 0,05$.

У подальшому нами проведений аналіз показників загального аналізу крові передчасно народжених дітей (табл. 4.2).

Зокрема, у дітей групи порівняння були зафіксовані достовірно нижчі рівні гемоглобіну ($100,9 \pm 17,82$ г/л) і менша кількість еритроцитів ($3,242 \pm 0,55$ Т/л), ніж у дітей основної групи ($140,2 \pm 26,24$ г/л і $4,265 \pm 0,56$ Т/л відповідно), ($t = -5,39$; $p < 0,001$; 95 % CI -53,933 – -24,725; $t = -6,12$; $p < 0,001$; 95 % CI -1,357– 0,688), що свідчить про наявність значної анемії у дітей, які мали ГІУ головного мозку важкого ступеня. Рівень лейкоцитів у дітей обох груп перевищував референтні вікові значення. Окрім того рівень лейкоцитів у крові дітей групи порівняння в 1,35 разів перевищував показник дітей основної групи ($t = 2.46$;

$p = 0,017$; 95 % CI = 1,215 - 11,834), що ймовірно відображає активну імунну та запальну відповідь новонароджених в умовах гіпоксії-ішемії. Проте лейкоцитарний індекс (ЛІ) залишився статистично незмінним ($0,299 \pm 0,27$ у ГП проти $0,249 \pm 0,36$ в ОГ; $p = 0,617$). Водночас, рівень тромбоцитів у передчасно народжених дітей достовірно відрізнявся і у новонароджених групи порівняння, який був в 1,7 разів нижчий порівняно з показником дітей основної групи ($t = -4,035$; $p < 0,001$; 95 % CI = -117,778 - -39,671).

Таблиця 4.2

Результати загального аналізу крові

Показник [Me \pm SD]	ОГ (n=45)	ГП (n=15)	t	P _{ог-гп}	95% CI
Гемоглобін, г/л	140,2 $\pm 26,24$	100,9 $\pm 17,82$	-5,39	<0,001	-53,933 – -24,725
Еритроцити, Т/л	4,265 $\pm 0,56$	3,242 $\pm 0,55$	-6,12	<0,001	-1,357 – 0,688
Лейкоцити, Г/л	18,56 $\pm 8,68$	25,08 $\pm 9,56$	2,46	0,017	1,215 – 11,834
ЛІ	0,249 $\pm 0,36$	0,299 $\pm 0,27$	0,503	0,617	-0,15 – 0,251
Тромбоцити, Г/л	192,5 * $\pm 68,54$	113,8 $\pm 54,54$	-4,035	<0,001	-117,778 – - 39,671

Примітка. * достовірність відмінностей між показниками ОГ та ГП $p \leq 0,05$.

Підвищення рівня СРБ у сироватці крові обстежених дітей було виявлено у 18 (40 %) передчасно народжених основної групи і у більшості 9 (60 %) новонароджених групи порівняння (> 5 ммоль/л), без достовірної різниці між групами ($p = 0,178$; V-Крамера = 0,174).

Аналіз результатів біохімічного дослідження крові показав певні статистично достовірні відмінності між групами (табл. 4.3). Ми спостерігали значні коливання рівня глюкози в крові передчасно народжених дітей. Гіперглікемію було виявлено у переважної більшості 13 (86,67 %) дітей групи порівняння та у більшості дітей основної групи 24 (53,33 %), ($p = 0,021$; V -Крамера = 0,291). Відповідно, середній рівень глюкози в крові у дітей групи порівняння (8,3 [7,55; 11,1] ммоль/л) був достовірно вищим, ніж у дітей основної групи (7,0 [5,8; 8,2] ммоль/л), ($p = 0,001$). Окрім того, нами виявлено достовірно вищий рівень сечовини у дітей групи порівняння (9,9 [7,05; 13,85] ммоль/л) відносно результатів дітей основної групи (5,5 [4,2; 8,5] ммоль/л), ($p = 0,003$). Разом із тим, рівні креатиніну, АлАТ, АсАТ та ЛФ не продемонстрували статистично достовірної різниці між групами.

Таблиця 4.3

Результати біохімічного аналізу крові

Показник [Me ± SD]	ОГ (n=45)	ГП (n=15)	t	P _{ог-гп}	95% CI
Глюкоза, ммоль/л	7 * [5,8; 8,2]	8,3 [7,55; 11,1]	4.285	< 0,001	1.383 – 3.808
АлАТ, ОД/л	15,67 [12; 21]	16,90 [13,2; 22,15]	1.375	0,175	-5.974 – 32.166
АсАТ, ОД/л	49,2 [32,9; 58,0]	59,1 [37; 68,8]	1.889	0,064	-1.176 – 40.466
ЛФ, ОД/л	211,0 [155,0; 265,0]	233,0 [211,0; 317,0]	1.353	0,181	-19.50 – 100.918
Сечовина, ммоль/л	5,5 * [4,2; 8,5]	9,9 [7,05; 13,85]	3.586	<0,001	2.086 – 7.358
Креатинін, мкмоль/л	61,2 [54,8; 72,7]	67,7 [60,1; 75,2]	1.089	0,280	-4.064 – 13.771

Примітка. * - достовірність відмінностей між показниками ОГ та ГП $p < 0,05$.

Отримані результати підтверджують, що передчасно народжені діти, включені у дослідження, перебували у стані метаболічного ацидозу внаслідок гіпоксично-ішемічної агресії. Виявлені лабораторні зміни, а саме анемія, лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво, тромбоцитопенія, гіперглікемія, азотемія, які переважали у дітей групи порівняння підтверджують, що неонатальний період у них характеризувався значно важчим перебігом.

4.2. Клініко-діагностичне значення вмісту UCH-L1 та NEFL у сироватці крові передчасно народжених дітей з ГІУ головного мозку

У світовій неонатологічній практиці активним дослідженням користуються біомаркери, які потенційно дозволяють діагностувати ураження головного мозку у новонароджених на ранніх етапах. Серед них особливий інтерес викликають UCH-L1 - нейроспецифічний цитоплазматичним фермент та NEFL – пептид нейрофіламентів та складова цитоскелета нейронів [60; 145]. У контексті ГІУ головного мозку роль цих біомаркерів залишається недостатньо дослідженою, що зумовлює актуальність їх аналізу для підтвердження діагностичної цінності.

Нами проведений аналіз рівня нейроспецифічних біомаркерів UCH-L1 та NEFL у сироватці крові дітей, включених у дослідження у перші 72 години після народження (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Показники вмісту UCH-L1 та NEFL у сироватці крові дітей, включених у дослідження

Показник [Me ± SD]	ОГ (n=45)	ГП (n=15)	КГ (n=24)	Р _{ОГ-ГП}	Р _{ОГ-КГ}	Р _{ГП-КГ}
Вміст UCH-L1, пг/мл	167,7* [^] [123; 244,3]	314,3* [201; 386,0]	37,7 [11; 91]	0,019	<0,001	<0,001
Вміст NEFL, пг/мл	34,2 [26,5; 50,3]	44,2* [36,85; 49,5]	28,8 [24,9; 34,0]	0,298	0,130	0,014

Примітки:

*достовірність відмінностей між показниками ОГ та КГ, ГП та КГ $p < 0,05$;

^ достовірність відмінностей між показниками ОГ та ГП, $p < 0,05$.

Оскільки попередній статистичний аналіз не виявив достовірних відмінностей у рівнях UCH-L1 та NEFL у сироватці крові між передчасно народженими дітьми 35–36 тижнів гестації та доношеними новонародженими ($p > 0,05$), зазначені підгрупи були об'єднані у єдину референтну групу умовно здорових дітей (КГ), яка використовувалася для оцінки базових концентрацій досліджуваних біомаркерів (рис. 4.1).

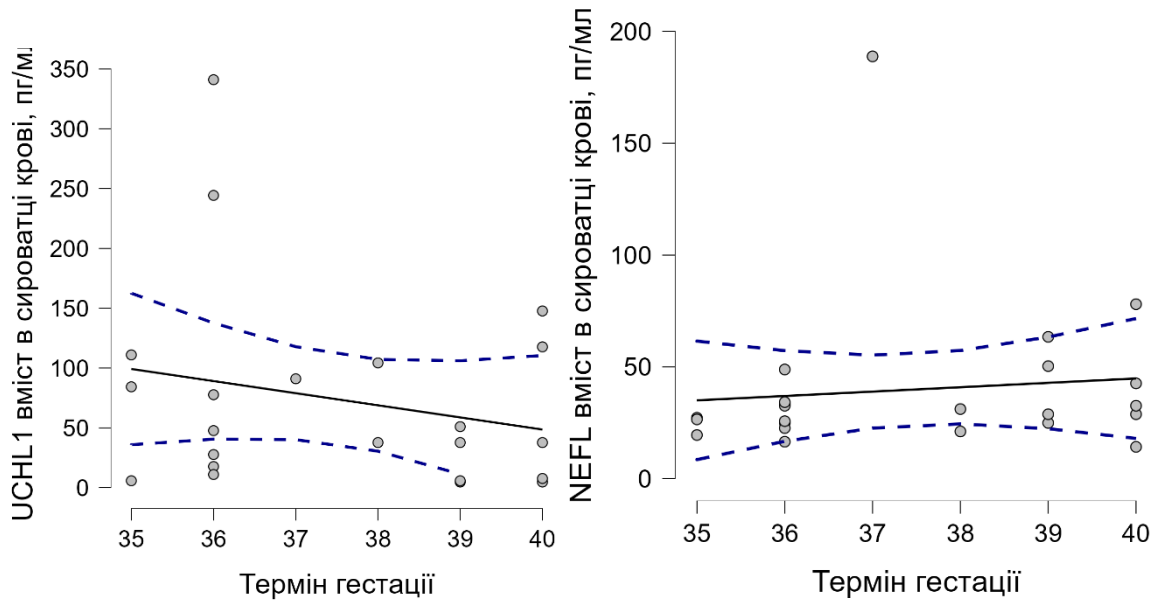


Рис. 4.1 Кореляційний зв'язок між рівнем UCH-L1 та NEFL у сироватці крові передчасно народжених дітей 35–36 тижнів гестації та доношених новонароджених

Загальний рівень показника UCH-L1 у дітей ОГ та ГП у 5,2 разів перевищував значення КГ ($p < 0,001$). Рівень UCH-L1 у дітей основної групи становив 167,7 [123; 244,3] пг/мл та достовірно був вищим, ніж у дітей контрольної групи (37,7 [11; 91] пг/мл), ($p < 0,001$). Рівень UCH-L1 у дітей групи порівняння був найвищим серед досліджуваних груп і становив 314,3 [201,0;

386,0] пг/мл, що достовірно перевищувало як показник основної групи ($p = 0,019$), так і контрольної групи ($p < 0,001$).

Загальний рівень показника NEFL у дітей ОГ та ГП був у 1,32 рази вищим за показник КГ ($p > 0,05$). Рівень NEFL був у 1,3 рази нижчий - 34,2 [26,5; 50,3] пг/мл у дітей основної групи порівняно із показником дітей групи порівняння - 44,2 [36,85; 49,5] пг/мл, однак без достовірної відмінності між групами, ($p > 0,05$). Разом із тим, рівень NEFL у дітей із ГП у 1,5 рази достовірно перевищував такий показник новонароджених контрольної групи, ($p < 0,05$).

З метою оцінки діагностичної значимості біомаркерів UCH-L1 та NEFL у виявленні ГІУ головного мозку у передчасно народжених дітей був проведений ROC-аналіз (рис. 4.1). Він дозволив визначити діагностичну цінність кожного з маркерів, оцінити їх чутливість специфічність, а також встановити оптимальні порогові значення, які мають найкращий баланс між цими показниками.

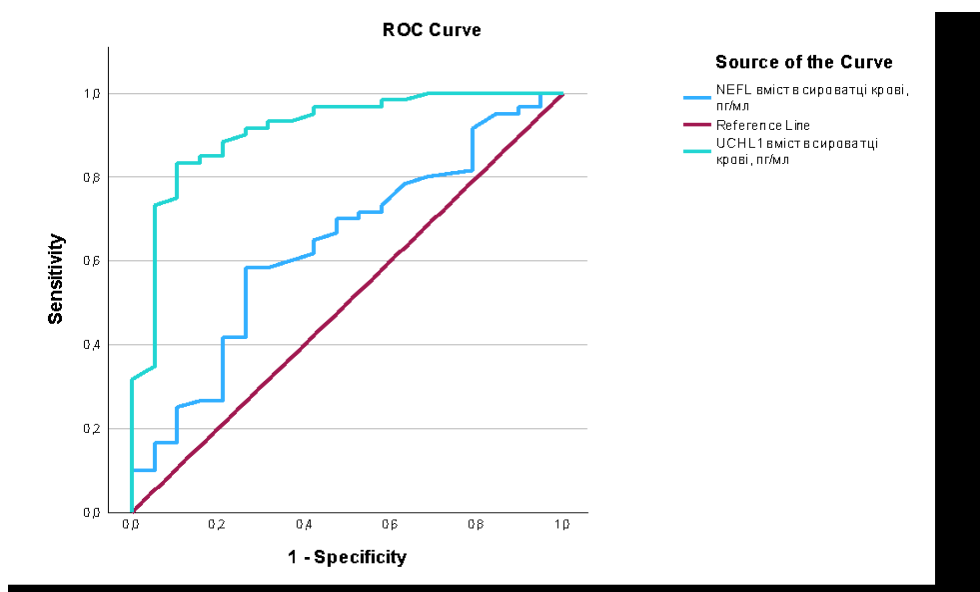


Рис. 4.1. ROC-крива оцінки діагностичної здатності UCH-L1 та NEFL у виявленні ГІУ головного мозку у передчасно народжених дітей.

Для діагностики ГІУ головного мозку, незалежно від ступеня його важкості, рівень біомаркер UCH-L1 продемонстрував високу діагностичну здатність ($AUC = 0,911$ (95% CI 0,833 – 0,990; $p = 0,040$)). Оптимальне порогове значення для біомаркера UCH-L1 – 112,65 пг/мл відповідає чутливості 83,3 % та специфічності 89,5 % (Youden-індекс = 0,728). Тоді як, біомаркер NEFL показав

значно слабшу діагностичну здатність щодо діагностики ГІУ головного мозку у передчасно народжених немовлят (AUC 0,636 (95% CI 0,492 – 0,780; $p = 0,073$)).

Наступним етапом нами було оцінено здатність біомаркерів UCH- L1 та NEFL виявляти ГІУ важкого ступеня у передчасно народжених дітей (рис. 4.2).

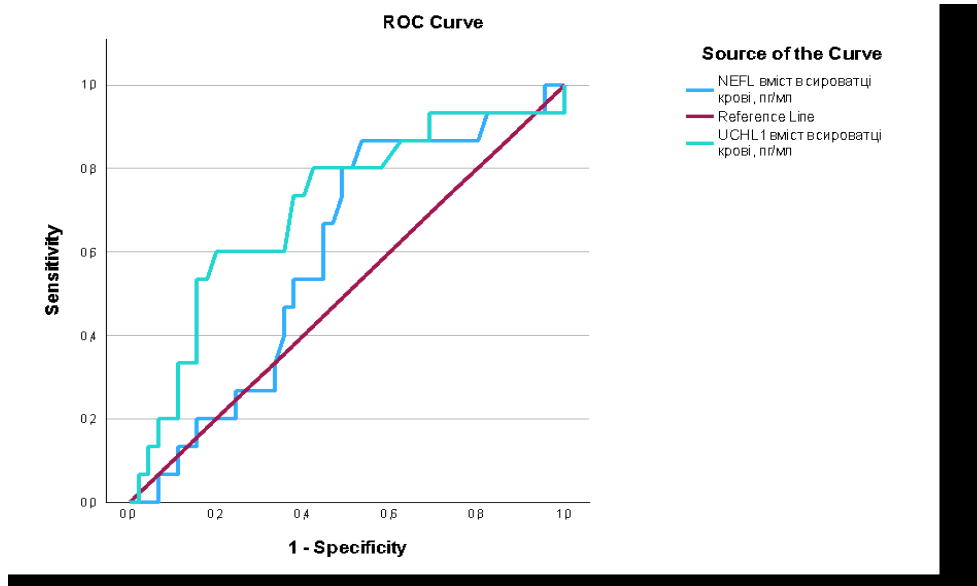


Рис. 4.2. ROC-крива оцінки діагностичної здатності UCH-L1 та NEFL у виявленні ГІУ головного мозку важкого ступеня у передчасно народжених дітей.

Згідно отриманих результатів, біомаркер UCH-L1 має задовільну діагностичну здатність (AUC = 0,704 (95 % CI 0,543 – 0,865; $p = 0,013$)). Оптимальне порогове значення біомаркера UCH-L1 - 274,15 пг/мл відповідає чутливості 60 % та специфічності 80 % (Youden-індекс = 0,400). Діагностична здатність біомаркера NEFL для виявлення ГІУ важкого ступенів у передчасно народжених дітей була слабкою (AUC 0,591 (95 % CI 0,257 – 0,749; $p = 0,257$)).

Нами оцінено діагностичну цінність біомаркерів UCH-L1 та NEFL у виявленні ВШК (рис. 4.3). Згідно результатів ROC-аналізу UCH-L1 має високу діагностичну здатність (AUC = 0,812 (95 % CI 0,719 – 0,905; $p < 0,001$)). При оптимальному пороговому значенні 172,65 пг/мл біомаркер UCH-L1 має помірну чутливість (69,5 %) та високу специфічність (81,6 %) (Youden-індекс=0,474) у виявленні ВШК. Тоді як NEFL продемонстрував низьку діагностичну здатність (AUC = 0,636 (95 % CI 0,510 – 0,761; $p = 0,034$)). При оптимальному пороговому

значенні 43,4 пг/мл біомаркер NEFL має низьку чутливість (51,2 %) та помірну специфічність (78,9 %) (Youden-індекс = 0,302) у виявленні ВШК.

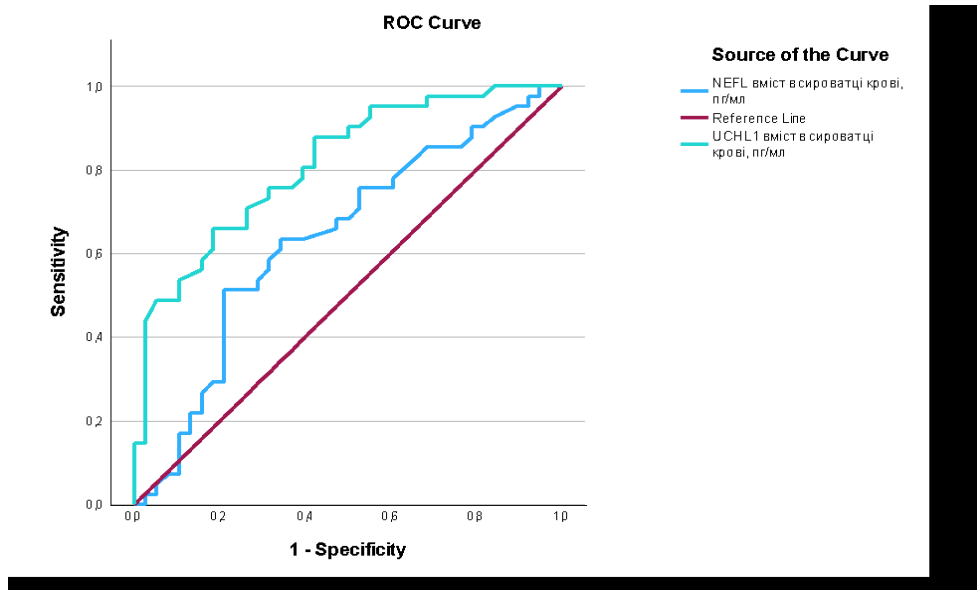


Рис. 4.3. ROC-крива оцінки діагностичної здатності UCH-L1 та NEFL у виявленні ВШК.

У подальшому було оцінено діагностичну здатність біомаркерів UCH-L1 та NEFL у виявленні ПВЛ у передчасно народжених дітей з ГІУ головного мозку (рис. 4.4). Згідно результатів ROC-аналізу UCH-L1 має високу діагностичну здатність (AUC = 0,816 (95 % CI 0,686 – 0,946; $p < 0,001$)). При оптимальному пороговому значенні 206,00 пг/мл біомаркер UCH-L1 має абсолютну чутливість (100 %), проте низьку специфічність (59,3 %) (Youden-індекс = 0,593) у виявленні ПВЛ у передчасно народжених дітей. Тоді як NEFL продемонстрував дещо слабшу діагностичну здатність (AUC = 0,756 (95 % CI 0,602 – 0,910; $p = 0,001$)). При оптимальному пороговому значенні 44,85 пг/мл біомаркер NEFL має високу чутливість (83,3 %), проте низьку специфічність (68,5 %) (Youden-індекс = 0,519) у виявленні ПВЛ у передчасно народжених дітей.

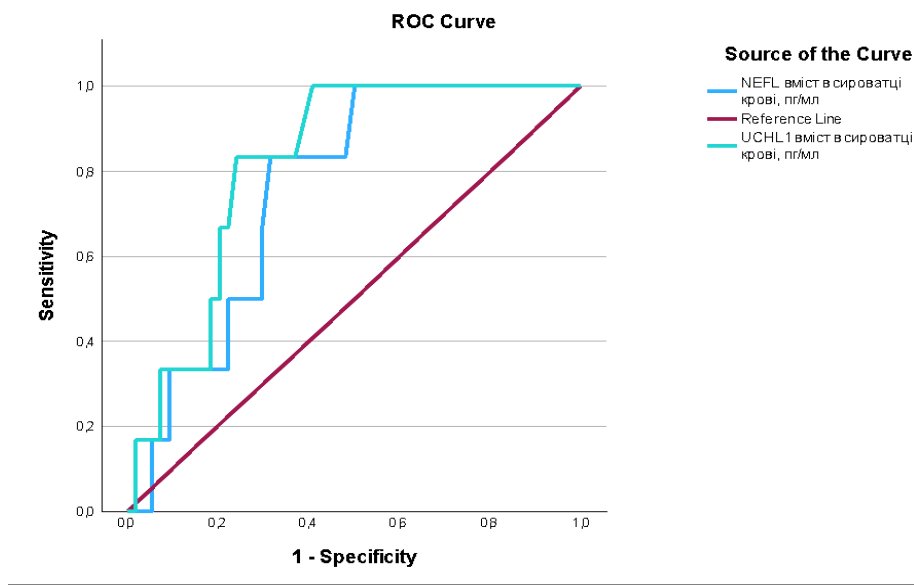


Рис. 4.4. ROC-крива оцінки діагностичної здатності UCH-L1 та NEFL у виявленні ПВЛ серед передчасно народжених дітей з ГІУ головного мозку.

Згідно даних літератури сепсис і тривала ШВЛ суттєво погіршують перебіг ГІУ у передчасно народжених новонароджених [154; 209; 262]. Нами оцінено вплив сепсису та тривалої респіраторної підтримки на вміст біомаркерів UCH-L1 та NEFL у сироватці крові передчасно народжених дітей (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Показники вмісту UCH-L1 та NEFL у сироватці крові передчасно народжених дітей залежно від наявності сепсису

Показник	Діти, як мали сепсис (n=25)	Діти, які не мали сепсису (n=35)	p
Вміст UCH-L1, пг/мл	211,0* [161; 330,4]	134,3 [51,0; 241,0]	0,006
Вміст NEFL, пг/мл	37,2 [28,25; 46,15]	32,6 [25,3; 49,55]	0,581

Примітка. * - достовірність відмінностей між групами $p < 0,05$.

Аналіз показав, що рівень UCH-L1 у сироватці крові дітей із сепсисом у 1,57 разів достовірно перевищував аналогічний показник у дітей без сепсису ($p = 0,006$). Рівень NEFL у сироватці крові дітей, які перенесли сепсис був вищим ніж у дітей, які не мали сепсису в неонатальному періоді, проте різниця не досягла статистично достовірного рівня ($p > 0,05$). Отримані дані підтверджують, що сепсис є вагомим ускладнюючим фактором, який ймовірно сприяє нейрональному ушкодженню у передчасно народжених дітей і потенційно може призводити до розвитку сепсис-асоційованої енцефалопатії.

Ми оцінили вплив тривалої респіраторної підтримки на рівні біомаркерів UCH-L1 та NEFL у передчасно народжених дітей (табл. 4.6).

Аналіз показав, що вміст UCH-L1 у сироватці крові передчасно народжених дітей, які потребували тривалої ШВЛ була у 1,76 разів вищою порівняно з передчасно народженими дітьми без тривалої ШВЛ, ($p = 0,002$). Вміст NEFL у сироватці крові передчасно народжених дітей, які потребували ШВЛ у 1,46 разів перевищував аналогічний показник у дітей, що не потребували тривалої респіраторної підтримки, ($p = 0,004$).

Таблиця 4.6

Показники вмісту UCH-L1 та NEFL у сироватці крові передчасно народжених дітей, залежно від наявності тривалої ШВЛ

Показник	Діти, як мали тривалу ШВЛ (n=21)	Діти, які не мали тривалої ШВЛ (n=39)	p
Вміст UCH-L1, пг/мл	294,3* [174,3; 394,3]	167,3 [111,0; 242,7]	0,002
Вміст NEFL, пг/мл	47,2 [39,5; 64,9]	32,4 [24,55; 44,7]	0,004

Примітка. * - достовірність відмінностей між групами $p < 0,05$.

Таким чином, отримані нами дані можуть свідчити про вагому роль показників UCH-L1 та NEFL у сироватці крові передчасно народжених дітей, як маркерів ускладненого неонатального перебігу, що асоціюється з сепсисом та потребою у тривалій інвазивній респіраторній підтримці.

Резюме

Проведене дослідження вмісту нейроспецифічних маркерів UCH-L1 та NEFL у сироватці крові передчасно народжених дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням (ГІУ) головного мозку дозволило встановити їх діагностичну та прогностичну цінність у неонатальному періоді.

Аналіз лабораторних показників засвідчив, що у дітей групи порівняння з ГІУ важкого ступеня відзначався декомпенсований метаболічний ацидоз ($\text{pH } 7,09 \pm 0,07$ проти $7,17 \pm 0,04$; $p < 0,001$), вираженіший дефіцит основ ($-11,20 \pm 4,88$ ммоль/л проти $-6,53 \pm 2,92$ ммоль/л; $p < 0,001$), нижчі рівні гемоглобіну ($100,9 \pm 17,82$ г/л проти $140,2 \pm 26,24$ г/л; $p < 0,001$) та еритроцитів ($3,242 \pm 0,55$ Т/л проти $4,265 \pm 0,56$ Т/л; $p < 0,001$), підвищена кількість лейкоцитів ($25,08 \pm 9,56$ Г/л проти $18,56 \pm 8,68$ Г/л; $p = 0,017$) і виражена тромбоцитопенія ($113,8 \pm 54,54$ Г/л проти $192,5 \pm 68,54$ Г/л; $p < 0,001$). Біохімічні дослідження показали вищі рівні глюкози ($8,3 [7,55; 11,1]$ ммоль/л проти $7,0 [5,8; 8,2]$ ммоль/л; $p = 0,001$) та сечовини ($9,9 [7,05; 13,85]$ ммоль/л проти $5,5 [4,2; 8,5]$ ммоль/л; $p = 0,003$) у групі порівняння.

Рівень UCH-L1 був достовірно підвищеним як у дітей основної групи ($167,7 [123; 244,3]$ пг/мл), так і у дітей групи порівняння ($314,3 [201; 386,0]$ пг/мл) порівняно з контрольною групою ($37,7 [11; 91]$ пг/мл; $p < 0,001$). Вміст NEFL у групі порівняння становив $44,2 [36,85; 49,5]$ пг/мл, що було у 1,5 рази вищим за показник контрольної групи дітей ($28,8 [24,9; 34,0]$ пг/мл; $p = 0,014$).

ROC-аналіз показав високу діагностичну здатність біомаркера UCH-L1 у виявленні ГІУ головного мозку ($\text{AUC} = 0,911$; $\text{Se} = 83,3 \%$, $\text{Sp} = 89,5 \%$) та задовільну – для диференціації тяжких форм ($\text{AUC} = 0,704$; $\text{Se} = 60 \%$, $\text{Sp} = 80 \%$). NEFL мав обмежену діагностичну здатність ($\text{AUC} = 0,636$ для ГІУ; $\text{AUC} = 0,591$ для тяжких форм). UCH-L1 також продемонстрував високу точність у виявленні

внутрішньошлуночкових крововиливів (AUC = 0,812) та перивентрикулярної лейкомаляції (AUC = 0,816; Se = 100 %), тоді як NEFL мав нижчу ефективність (AUC = 0,636 та 0,756 відповідно).

Сепсис та інвазивна респіраторна підтримка мали істотний вплив на рівень біомаркерів UCH-L1 та NEFL у сироватці крові передчасно народжених дітей. Рівень UCH-L1 у сироватці крові дітей із сепсисом у 1,6 разів достовірно перевищував аналогічний показник у дітей без сепсису ($p = 0,006$). Рівень NEFL у сироватці крові дітей, які перенесли сепсис був вищим ніж у дітей, які не мали сепсису в неонатальному періоді, проте різниця не досягла статистично достовірного рівня ($p > 0,05$). Рівень UCH-L1 у сироватці крові передчасно народжених дітей, які потребували тривалої ШВЛ 1,76 разів вищою порівняно з передчасно народженими дітьми без тривалої ШВЛ, ($p = 0,002$). Вміст NEFL у сироватці крові передчасно народжених дітей, які потребували ШВЛ у 1,46 разів перевищував аналогічний показник у дітей, що не потребували тривалої респіраторної підтримки, ($p = 0,004$).

Отримані результати підтверджують, що фермент UCH-L1 є інформативним біомаркером для ранньої діагностики та прогнозування тяжкості ГПУ у передчасно народжених дітей. Білок NEFL має обмежену діагностичну цінність, проте може підвищувати якість та попередити наслідки тяжких неврологічних ускладнень, а саме ВШК та ПВЛ.

Основні результати даного розділу опубліковано у таких працях: [6; 7; 8; 9; 11; 25; 26; 30].

РОЗДІЛ 5

ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНЕ УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

За останнє десятиліття показник виживання передчасно народжених дітей, зокрема вкрай недоношених (≤ 28 тиж.) істотно зріс. Це означає, що все більше дітей із ГІУ головного мозку переходять за межі неонатального періоду і потребують системного відстеження віддалених наслідків [58; 112; 203]. Перші 12 місяців життя є критичним «вікном», коли можна виявити перші ознаки несприятливих наслідків, що визначають подальшу інвалідизацію, сенсорні порушення, виражена затримка розвитку [85; 248; 230]. Такий підхід узгоджується із сучасними клінічними рекомендаціями для первинної ланки щодо моніторингу передчасно народжених дітей і принципами раннього виявлення функціональних обмежень [92].

У межах даного дослідження 12-місячне катамнестичне спостереження було спрямоване на виявлення клінічно значущих наслідків ГІУ головного мозку у передчасно народжених дітей та оцінку потенціалу біомаркерів UCH-L1 та NEFL для раннього розпізнавання інвалідизуючих патологій.

5.1. Особливості фізичного розвитку передчасно народжених дітей, які перенесли гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку

Фізичний розвиток є не лише важливим маркером постнатальної адаптації передчасно народжених дітей, а й інструментом для оцінки ефективності лікувальних та реабілітаційних заходів [139; 246]. Застосування сучасних методів виходжування та активної нутритивної підтримки дозволили покращити показники фізичного розвитку у дітей, народжених передчасно [39]. Разом із тим, діти які перенесли ГІУ головного мозку залишаються у групі підвищеного ризику затримки росту та розвитку, що вимагає регулярного їх моніторингу [246].

Для аналізу віддалених наслідків передчасно народжених дітей, які перенесли гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку проведено оцінку катамнестичного спостереження за немовлятами ($n = 60$) з моменту народження до скорегованого віку 12 місяців. Нами обстежено 49 (81,67 %) дітей, серед яких переважну більшість ($n = 40$; 88,89 %) склали діти основної групи та 9 (60 %) дітей групи порівняння.

Стан здоров'я 11 (18,33 %) дітей встановити не вдалося, оскільки 5 (8,33 %) дітей вибули із дослідження у зв'язку із переїздом або виїздом за кордон, всі вони належали до основної групи. Загалом 6 (10 %) дітей померли протягом першого року життя. Летальні випадки були зареєстровані лише серед передчасно народжених дітей групи порівняння. У структурі смертності переважала постнеонатальна летальність - 3 (5 %) випадки, що сталися у віці від 1 до 6 місяців життя (1 місяць; 4 місяці 27 днів; 6 місяців 29 днів). Двоє дітей (3,33 %) померли у пізньому неонатальному періоді (7-та та 24-та доби життя), та один випадок (1,67 %) припав на ранній неонатальний період (3-тя доба). Усі діти, які померли протягом першого року життя, входили до групи порівняння та мали гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку тяжкого ступеня і значно низьку масу тіла при народженні ($1236,3 \pm 452,1$ г).

Нами проведений аналіз показників маси тіла, довжини тіла та окружності голови (табл. 5.1).

Аналіз показників фізичного розвитку засвідчив, що у скорегованому віці 6 місяців маса тіла дітей основної групи достовірно перевищувала аналогічний показник у групі порівняння ($p = 0,048$) і разом з тим, відповідала середньостатистичним віковим параметрам, що графічно відображено на рис. 5.1.

Маса тіла дітей у скорегованому віці 3, 9 та 12 місяців не мала достовірної відмінності залежно від групи їх дослідження ($p > 0,05$). Разом із тим, у 5 (12,5 %) дітей основної групи виявлено недостатність маси тіла у скорегованому віці 9 та 12 місяців, діагностовану згідно стандартизованих графіків ВООЗ відповідно віку та статі дитини. При цьому, маса тіла дітей групи порівняння відповідала середньостатистичним віковим параметрам у такому ж віковому діапазоні.

Результати антропометричних вимірювань передчасно народжених дітей у скорегованому віці 3, 6, 9 та 12 місяців

Вік	Показник/ Група, [Me ± SD]	Маса тіла, кг	Зріст, см	Обвід голови, см
3 місяці	ОГ (n=40)	4,70 ± 0,57	59,78 ± 2,43*	39,98 ± 1,54
	ГП (n=9)	4,55 ± 0,29	56,89 ± 1,17	40,44 ± 1,42
	t	0,785	3,448	-0,835
	p	0,436	<0.001	0,408
	95 % CI	-0,240 - 0,548	1.202 - 4.570	-1.601 - 0.662
6 місяців	ОГ (n=40)	7,15 ± 0,78*	66,88 ± 2,74*	41,95 ± 1,62
	ГП (n=9)	6,56 ± 0,39	62,89 ± 1,90	42,56 ± 1,24
	t	2,192	4,133	0,683
	p	0,033	<0,001	0,498
	95 % CI	0,048 - 1,124	2,046 - 5,927	-0.767 - 1.556
9 місяців	ОГ (n=40)	8,32 ± 0,90	72,15 ± 2,92*	43,94 ± 1,38
	ГП (n=9)	8,06 ± 0,47	70,0 ± 1,66	44,89 ± 1,27
	t	0.858	2,120	0,097
	p	0,395	0,039	0,923
	95 % CI	-0,359 - 0,893	0,110 - 4,190	-0,961 - 1.058
12 місяців	ОГ (n=40)	9,31 ± 1,23	75,98 ± 3,21	45,6 ± 1,59
	ГП (n=9)	9,06 ± 0,47	74,89 ± 1,36	46,33 ± 1,58
	t	0,609	0,987	1,25
	p	0,546	0,329	0,235
	95 % CI	-0,588 - 1,098	-0,127 - 3,299	-0,910 - 1,443

Примітка. * - достовірність відмінностей між показниками ОГ та ГП p<0,05.

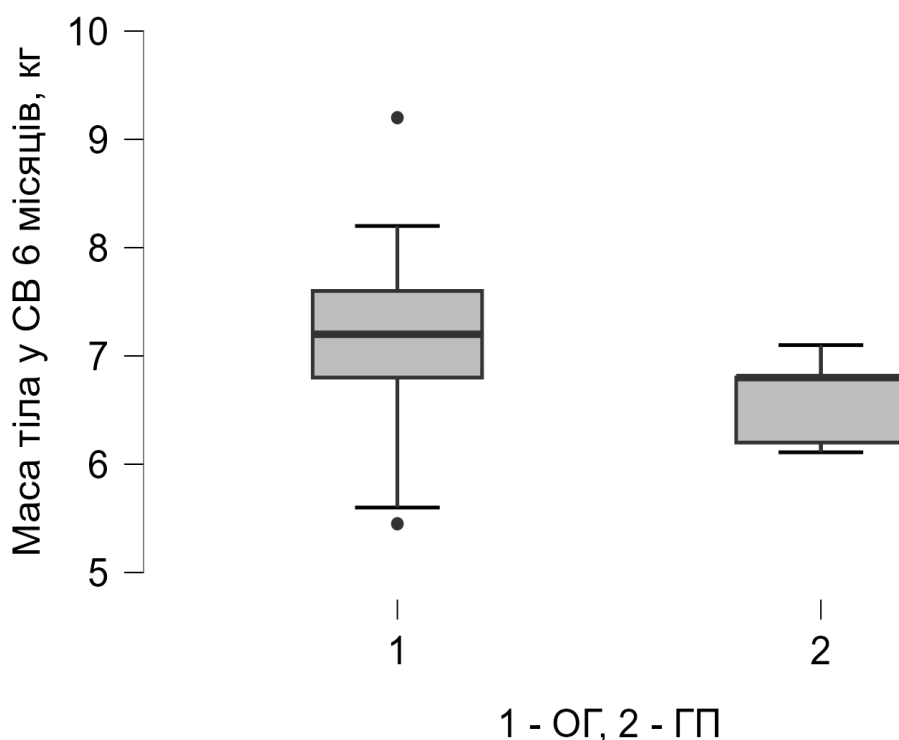


Рис. 5.1. Маса тіла передчасно народжених дітей у скорегованому віці 6 місяців.

Довжина тіла дітей основної групи у скоригованому віці 3, 6 та 9 місяців була достовірно вищою, ніж у дітей групи порівняння ($p = 0,014$ та $p = 0,039$ відповідно), що графічно відображено на рис. 5.2; 5.3; 5.4. Проте, даний показник не мав достовірної відмінності у скоригованому віці 12 місяців ($p > 0,05$).

Нами було виявлено затримку зросту лише у 2 (28,57 %) дітей групи порівняння у скоригованому віці 6 місяців та у 3 (7,5 %) дітей основної групи у скоригованому віці 12 місяців.

Відмінності розміру обвіду голови у передчасно народжених дітей протягом періоду спостереження не досягли статистично достовірного рівня залежно від групи їх дослідження, ($p > 0,05$). Разом із тим, ознаки мікроцефалії було виявлено лише у 2 (28,57 %) дітей групи порівняння у скоригованому віці 6 місяців.

Отримані дані вказують, що ГІУ головного мозку в неонатальному періоді не впливає на фізичний розвиток передчасно народжених дітей у скоригованому віці 12 місяців.

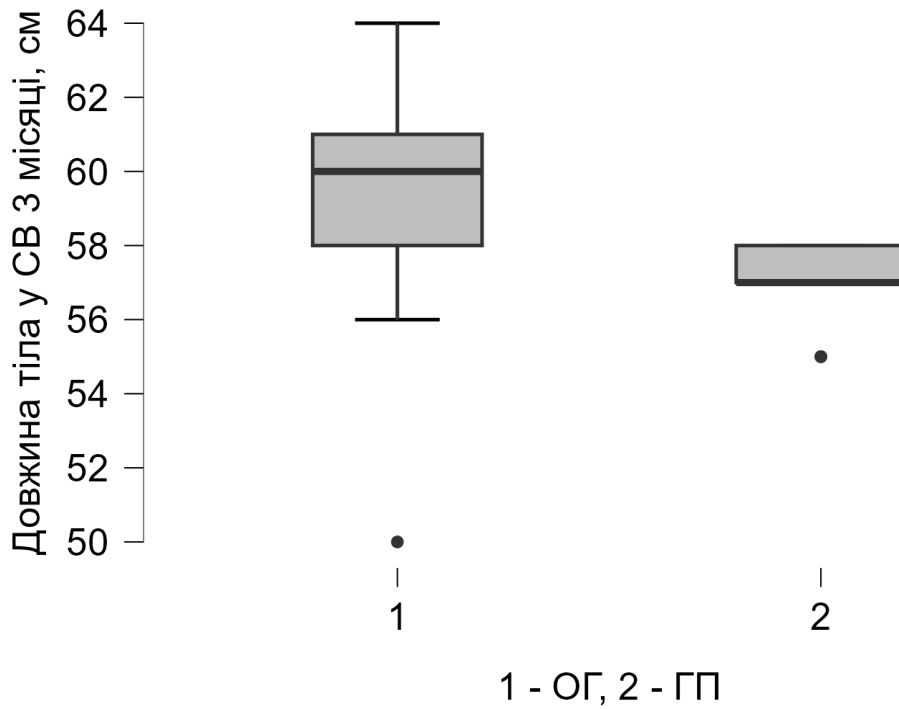


Рис. 5.2. Довжина тіла передчасно народжених дітей у скоригованому віці 3 місяців.

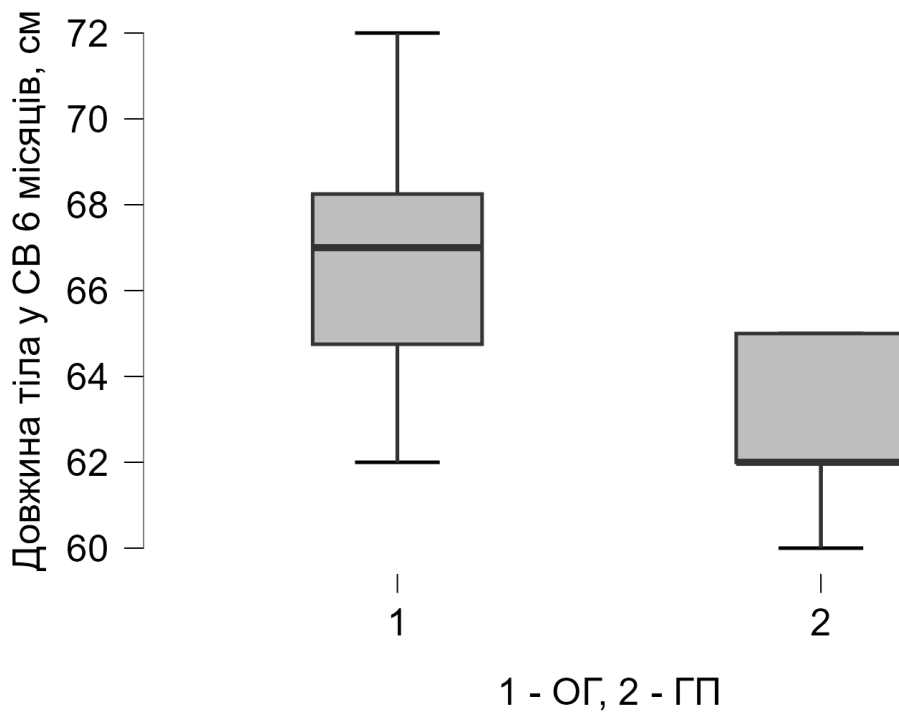


Рис. 5.3. Довжина тіла передчасно народжених дітей у скоригованому віці 6 місяців.

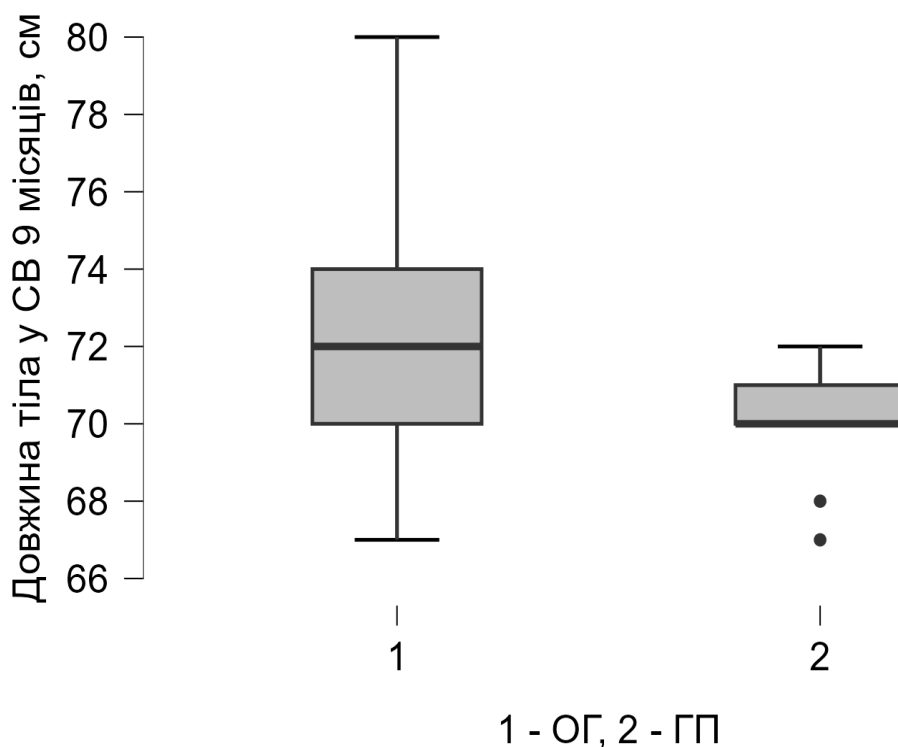


Рис. 5.4. Довжина тіла передчасно народжених дітей у скоригованому віці 9 місяців.

У подальшому дослідженні нами проведений аналіз впливу типу вигодовування на стан фізичного розвитку передчасно народжених дітей. Так, нами встановлено, що переважна більшість 37 (78,72 %) дітей у скоригованому віці 12 місяців перебували на штучному вигодовуванні. Тоді як грудне вигодовування було збережене у скоригованому віці 12 місяців лише у 9 (22,5 %) дітей основної групи та у 1 (14,3 %) дитини групи порівняння.

Нами визначено, що маса тіла дітей, які протягом першого року життя перебували на грудному вигодовуванні становила $8,3 \pm 0,6$ кг, що достовірно нижче у порівнянні з дітьми, які перебували на штучному вигодовуванні, у яких маса тіла становила $9,5 \pm 1,2$ кг ($p = 0,004$).

5.2. Нейророзвиткові та соматичні результати катамнестичного спостереження

Сучасні дослідження підтверджують, що вік 12 місяців є ключовим для оцінки психомоторного розвитку. Саме у цьому віці завершується інтенсивна

мієлінізація, формується провідникова система слуху, зору та основ комунікації, з'являються ознаки самостійної ходьби, а також закладаються передумови когнітивного розвитку [118]. Таким чином, дослідження на цьому етапі дозволяє визначити відставання у розвитку та виявити дітей із групи високого ризику щодо формування інвалідизуючої патології та нейросенсорних порушень [248; 138]. Окрім того, протягом перших 12 місяців життя можливе застосування реабілітаційної програми раннього втручання, що демонструє високий позитивний вплив на когнітивні функції у дітей, народжених передчасно [211; 233]. Саме тому, протягом останніх років особливу увагу приділено вивченню нейроспецифічних біомаркерів та діагностичних шкал оцінки психомоторного розвитку, які дозволяють проводити оцінку функціонального стану ЦНС у дітей, народжених передчасно [98; 189].

Нами проведений аналіз результатів психомоторного розвитку дітей, включених у дослідження, із використанням шкали Гріффітс у ключові вікові періоди 6, 9 та 12 місяців (табл. 5.2).

Отримані результати показали, що із віком дитини поступово зростала розбіжність в результатах психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс між групами.

Встановлено, що більшість ($n = 32, 65,31\%$) передчасно народжених дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку в неонатальному періоді мали затримку психомоторного розвитку у скорегованому віці 12 місяців. Затримка психомоторного розвитку більше ніж на 6 місяців достовірно частіше була виявлена серед дітей ГП і в 10 разів перевищувала даний показник у дітей ОГ ($p < 0,001$; OR = 23,75; 95 % CI 3,425 - 164,712).

Затримка психомоторного розвитку на 5-6 місяців, згідно результатів оцінки за шкалою Гріффітс, була виявлена у 1,48 разів частіше у дітей ГП, ніж у ОГ, проте різниця не досягла рівня статистичної значимості ($p = 0,596$).

Тоді як затримка психомоторного розвитку на 3-4 місяці, згідно результатів оцінки за шкалою Гріффітс, була виявлена у 4 рази частіше у дітей ОГ, ніж у ГП ($p = 0,100$).

**Показники психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс
у скорегованому віці 6, 9 та 12 місяців**

Показник [Me ± SD]	ОГ (n=40)	ГП (n=9)	t	P _{ОГ-ГП}	95 % CI
Оцінка за шкалою Гріффітс у 6 місяців, бали	66,68 ± 9,89 *	49,89 ± 16,47	3,792	0,0001	7,410: 24,16
Оцінка за шкалою Гріффітс у 9 місяців, бали	90,43 ± 15,56*	63,44 ± 23,98	4,230	<0,001	14,149 : 39,81
Оцінка за шкалою Гріффітс у 12 місяців, бали	125,72 ± 2,65*	79,11 ± 36,72	4,937	<0,001	27,618 :65,61

Примітка. * достовірність відмінностей між показниками ОГ та ГП $p \leq 0,001$.

Отже, лише 17 (34,69 %) передчасно народжених дітей не мали затримки психомоторного розвитку у скорегованому віці 12 місяців. Психомоторний розвиток відповідав віку за шкалою Гріффітс у кожної четвертої дитини з легким та помірним ступенем ГІУ та у кожної десятої дитини важким ступенем ГІУ головного мозку.

Аналіз патернів психомоторного розвитку обстежених дітей за шкалою Гріффітс у віці 12 місяців виявив достовірні відмінності між досліджуваними групами. Зокрема, всі показники психомоторного розвитку у дітей ОГ були статистично значуще вищими, ніж у дітей ГП ($p < 0,05$) (рис. 5.5).

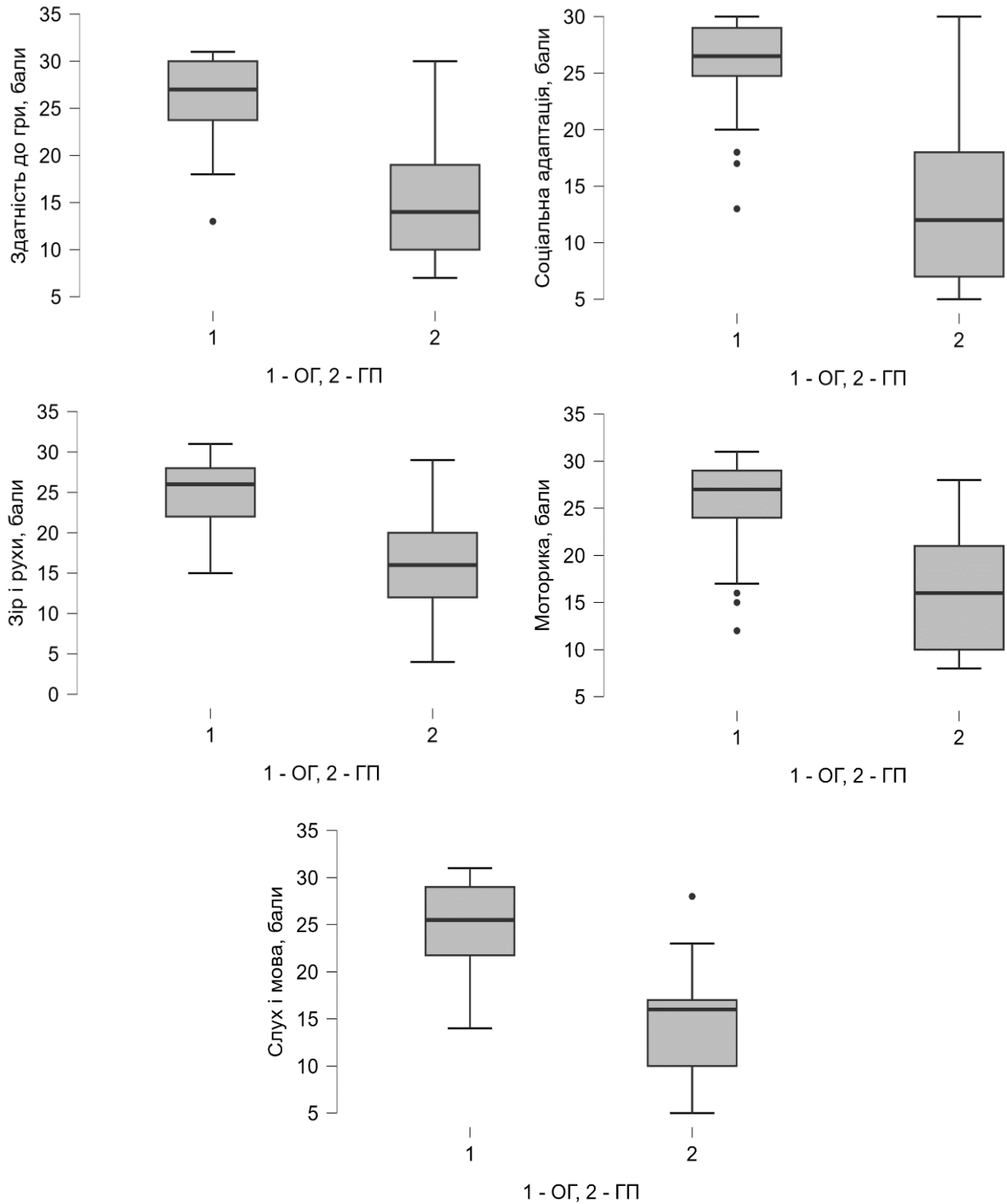


Рис. 5.5. Інтервальні графіки патернів психомоторного розвитку обстежених дітей за шкалою Гріффітс у віці 12 місяців.

Отримані нами результати оцінки психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс показали, що у групі дітей із ГІУ головного мозку легкого ступеня у неонатальному періоді, найнижчі бали виявлено серед показників розвитку слуху та мовлення ($24,6 \pm 5$ балів), зору та дрібної моторики ($24,9 \pm 4,5$ балів). Натомість, були зафіксовані низькі оцінки за шкалою Гріффітс у всіх доменах у дітей із перенесеним у неонатальному періоді ГІУ головного мозку важкого ступеня. Однак, найнижчі значення за шкалою Гріффітс у дітей групи порівняння були виявлені у деменах соціальної адаптації ($14,7 \pm 8,7$ балів), слуху та мовлення ($15,3 \pm 7,07$ балів), здатності до гри ($16,0 \pm 7,78$ балів).

У подальшому нами була проведена лінійна регресія щодо оцінки факторів неонатального періоду, які мали найбільший вплив на психомоторний розвиток дітей у скорегованому віці 12 місяців (табл. 5.3).

Згідно отриманих результатів, найвагомійший вплив на рівень психомоторного розвитку у скорегованому віці 12 місяців мала наявність ГІУ головного мозку важкого ступеня у неонатальному періоді. Наявність ГІУ головного мозку важкого ступеня асоціювалось зі зниженням загального балу за шкалою Гріффітс у середньому на 46,99 балів у порівнянні з передчасно народженими, які перенесли ГІУ легкого та помірного ступенів в неонатальному періоді ($B = -46,99$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,327$). Окрім того, такі перинатальні фактори, як дуже мала та надзвичайно мала маса тіла при народженні ($B = -29,03$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,205$) та термін гестації < 32 тижнів ($B = -22,35$; $p = 0,006$; $R^2 = 0,105$) також мали статистично значимий негативний вплив на показник психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс у передчасно народжених дітей у скорегованому віці 12 місяців.

Сепсис, перенесений у неонатальному періоді виявився статистично значущим предиктором зниження психомоторного розвитку: середній бал за шкалою Гріффітс у дітей із перенесеним сепсисом становив $100,5 \pm 35,05$, тоді як у дітей без сепсису - $127,73 \pm 23,49$ ($t = 2,787$; $p = 0,008$; 95 % CI 6,6–40,99). За результатами регресійного аналізу, наявність сепсису була асоційована зі

зниженням бала Гріффітс на 27,36 балів порівняно з дітьми без сепсису в неонатальному періоді ($B = -27,36$; $p = 0,003$; $R^2 = 0,185$).

Таблиця 5.3

Регресійний аналіз факторів неонатального періоду, які мали вплив на психомоторний розвиток у скоригованому віці 12 місяців

Фактор	B	SE	t	p	R ²	95 % СІ нижня межа - верхня межа
Маса тіла при народженні < 1500 г	-29,03	7,26	-3,48	<0,001	0,205	-42,96 – - 14,27
Термін гестації < 32 тижнів	-22,35	7,68	-2,35	0,006	0,105	-36,41 – -6,54
Тяжке ГПУ головного мозку	-46,99	12,63	-4,94	<0,001	0,327	-68,81 – - 18,14
Неонатальний сепсис	-27,36	9,06	-3,27	0,003	0,185	-45,13 – -9,52
ШВЛ < 7 діб	14,40	12,37	0,908	0,361	0,017	-24,68 – 31,87
ШВЛ ≥ 7 діб	-36,56	9,18	-4,66	<0,001	0,316	-54,19 – - 18,15
Кардіоіонотропна терапія	-9,86	9,15	-1,08	0,287	0,026	-28,3 – 8,57

У сучасних дослідженнях інвазивна ШВЛ тривалістю більше 7 діб описується як фактор ризику несприятливих наслідків, як розвиток БЛД, РН, гірші результати психомоторного розвитку [133]. Тому нами було оцінено вплив ШВЛ тривалістю понад 7 діб на результати психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс у скоригованому віці 12 місяців. Інвазивну ШВЛ тривалістю ≥ 7 діб ($n = 17$) отримували передчасно народжені діти обох груп: ОГ ($n = 9$; 22,5 %) та ГП ($n = 9$; 88,89 %) з достовірним переважанням у дітей групи порівняння

($p < 0,001$; OR = 27,56; 95 % CI 3,031 – 250,524). Згідно результатів регресійного аналізу, інвазивна ШВЛ тривалістю ≥ 7 діб мала статистично значущий негативний вплив на рівень психомоторного розвитку дітей у скоригованому віці 12 місяців та асоціювалась зі зниженням загального балу за шкалою Гріффітс у середньому на 36,56 балів у порівнянні з передчасно народженими, у яких тривалість ШВЛ була менше 7 діб ($B = -36,56$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,316$). Разом із тим, наявність в анамнезі ШВЛ тривалістю менше 7 діб не асоціювалась із статистично достовірним впливом на рівень психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс у скоригованому віці 12 місяців ($p = 0,361$).

У подальшому нами проведений аналіз результатів нейросонографії та МРТ у передчасно народжених дітей у скоригованому віці 12 місяців (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Результати нейровізуалізуючих методів обстеження у передчасно народжених дітей у скорегованому віці 12 місяців

Показник		ОГ (n=40)	ГП (n=9)	χ^2 о-п	Ро-п
				V-Крамерао-п	
Лікворо-динамічні порушення	Абс.	15	1	2,327	0,127
	%	37,50*	11,11	0,218	
Вентрикулодилатація II-III ступенів	Абс.	2	3	6,437	0,011
	%	5,0*	33,33	0,362	
Перивентрикулярна гліозна перебудова та зниження об'єму білої речовини	Абс.	1	4	14,11	<0,001
	%	2,50*	44,44	0,537	
Кісти судинних сплетень	Абс.	7	3	1,134	0,287
	%	17,50	33,33	0,152	
Відсутність патологічних змін	Абс.	11	1	1,067	0,302
	%	27,50	11,11	0,148	

Примітка. *достовірність відмінностей між показниками ОГ та ГП ($p < 0,05$).

Згідно результатів обстежень кожна четверта передчасно народжена дитина із ГПУ головного мозку легкого та помірного ступеня та кожна десята передчасно народжена дитина із ГПУ головного мозку важкого ступеня в неонатальному періоді, не мала структурних змін на НСГ у скоригованому віці 12 місяців. Разом з тим, у 15 (37,5 %) дітей ОГ та у 1 (11,1 %) дитини ГП було виявлено ліквородинамічні порушення у вигляді постгемарагічного помірного розширення зовнішніх та внутрішніх лікворних просторів. Тоді як вентрикулодилатація II–III ступеня достовірно рідше виявлялася у дітей основної групи – 2 (5 %) порівняно з групою порівняння – 3 (33,33 %) ($p = 0,011$; $\chi^2 = 6,437$; V Крамера = 0,362).

За результатами магнітно-резонансної томографії встановлено, що зниження об'єму білої речовини та ознаки перивентрикулярної гліозної перебудови зустрічались у дітей обох груп, проте достовірно рідше спостерігалися у дітей основної групи – 1 (2,5 %) порівняно з групою порівняння – 4 (44,44 %) ($p < 0,001$; $\chi^2 = 14,11$; V -Крамера = 0,537). Кожна п'ята дитина, яка народилась передчасно, мала кісти судинних сплетень за результатами НСГ у віці 12 місяців без достовірної різниці між групами дослідження, ($p = 0,287$).

За результатами неврологічного огляду синдром рухових порушень достовірно рідше виявлявся у дітей основної групи – 5 (12,5 %) порівняно з групою порівняння – 7 (77,78 %) ($p < 0,001$; $\chi^2 = 16,93$; V -Крамера = 0,588).

Разом із тим, синдром лікворо-динамічних порушень зустрічався переважно у дітей ОГ – 15 (37,5 %) проти 1 (11,11 %) дитини ГП, проте різниця між групами не досягла рівня статистичної значимості ($p = 0,127$).

Затримка стато-кінетичного розвитку достовірно рідше виявлялися у дітей основної групи – 4 (10 %) порівняно з групою порівняння – 5 (55,56 %) ($p = 0,001$; $\chi^2 = 10,17$; V Крамера = 0,456).

Нами була оцінена діагностична здатність показника психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс у скоригованому віці 12 місяців щодо виявлення дітей із затримкою стато-кінетичного розвитку (рис. 5.6).

Згідно результатів ROC-аналізу оцінка психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс у скоригованому віці 12 місяців мала відмінну діагностичну

точність (AUC = 0,99; 95 % CI 0,993–1,004; $p < 0,001$), оптимальне порогове значення за індексом Юдена становило 91,5 балів, при якому показник мав чутливість – 97,5 % та абсолютну специфічність.

Отримані результати свідчать, що діти з показником нижче 91,5 балів за шкалою Гріффітс у скоригованому віці 12 місяців мають високу ймовірність формування затримки стато-кінетичного розвитку в подальшому катамнезі.

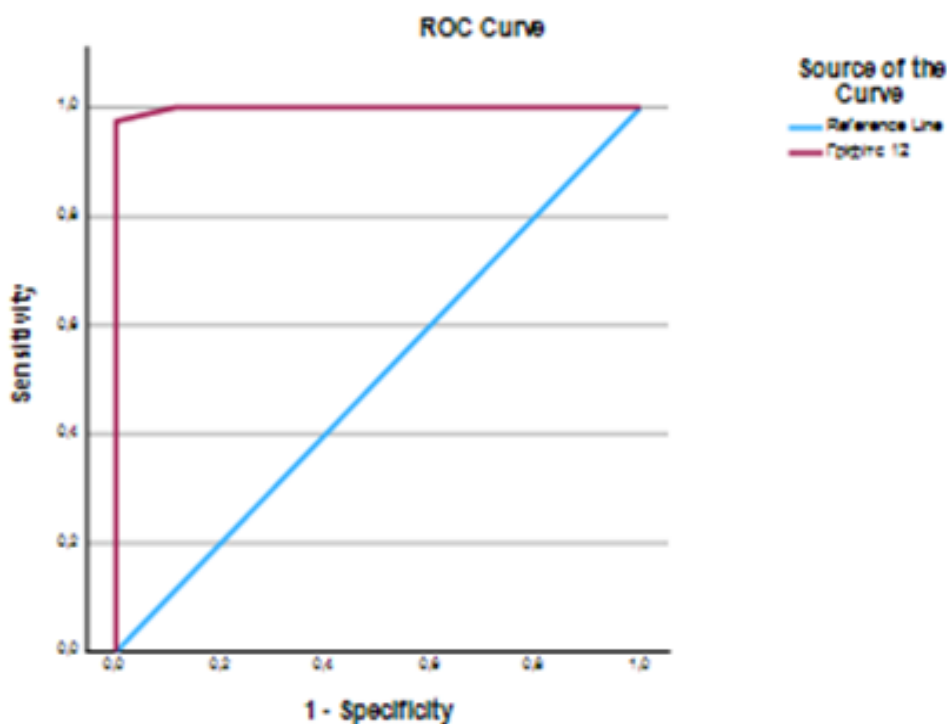


Рис. 5.6. ROC-крива для оцінки діагностичної здатності показника психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс у віці 12 місяців щодо виявлення дітей із затримкою стато-кінетичного розвитку.

Згідно даних аналізу результатів огляду суміжних спеціалістів, офтальмологічна патологія у віці 12 місяців достовірно частіше зустрічалась у дітей, які в неонатальному періоді мали ГПУ головного мозку важкого ступеня. Так, косоокість у 4,4 рази рідше було виявлено у дітей ОГ ніж у дітей ГП ($p = 0,012$; $\chi^2 = 6,381$; V-Крамера = 0,361). Окрім того, у віці 12 місяців було виявлено рубцеві зміни сітківки внаслідок проведеної лазерної корекції

ретинопатії недоношених у 3 (33,33 %) дітей ГП. У 1 (11,11 %) дитини, яка належала до ГП лазерна корекція ретинопатії недоношених виявилась неефективною і встановлено діагноз повна сліпота.

Розлади слуху у вигляді двобічної нейросенсорної приглухуватості були виявлені у 3 (6,12 %) передчасно народжених дітей; при цьому у дітей основної групи вони реєструвалися достовірно рідше – 1 (2,5 %) порівняно з групою порівняння – 2 (22,22 %) ($p = 0,026$; $\chi^2 = 4,972$; V-Крамера = 0,319).

Такі ортопедичні патології, як плоско-вальгусна деформація стопи, були виявлені у 7 (17,5 %) дітей основної групи. Вроджений вивих стегна у дітей основної групи реєструвався достовірно рідше – 1 (2,5 %) порівняно з дітьми групи порівняння – 2 (22,22 %) ($p = 0,026$; $\chi^2 = 4,972$; V-Крамера = 0,319).

Кардіологічне обстеження засвідчило, що у більшості ($n = 34$, 69,39 %) передчасно народжених дітей у віці 12 місяців залишалось гемодинамічно значиме відкрите овальне вікно, без достовірної різниці між групами ($p = 0,845$). Разом із тим, відкрита артеріальна протока була виявлена лише у 3 (6,12 %) дітей, з достовірним переважанням у обстежених ГП 2 (22,22 %) проти малюків ОГ 1 (2,50 %) ($p = 0,026$; $\chi^2 = 4,972$; V-Крамера = 0,319). Крім того, у 11 (27,5 %) дітей основної групи були виявлені малі серцеві аномалії, а у 4 (10 %) - вроджені вади міжпередсердної та/або міжшлуночкової перетинки.

Кожна четверта передчасно народжена дитина, включена у дослідження мала залізодефіцитну анемію у віці 12 місяців, із них 10 (25,0 %) обстежених належали до основної групи та 4 (44,44 %) – до групи порівняння, ($p = 0,243$). Кожна п'ята передчасно народжена дитина, включена у дослідження, мала atopічний дерматит у тому ж віці: 8 (20,0 %) дітей основної групи та 1 (11,11 %) дитина з групи порівняння, ($p = 0,534$).

5.3. Зв'язок рівня маркерів UCH-L1 та NEFL у сироватці крові на віддалені наслідки у скоригованому віці 12 місяців

З огляду на встановлені асоціації між підвищеними рівнями UCH-L1 та NEFL і розвитком гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку в неонатальному періоді, наступним ключовим етапом дослідження стало визначення прогностичного значення цих біомаркерів щодо віддалених наслідків у скоригованому віці 12 місяців. Нами використаний ROC-аналіз, результати якого дозволили оцінити чутливість, специфічність та оптимальні порогові значення маркерів щодо різних типів порушень, виявлених у дітей у межах катамнестичного спостереження.

Нами оцінено діагностичну здатність маркерів UCH-L1 та NEFL у сироватці крові щодо виявлення затримки психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс (рис. 5.7).

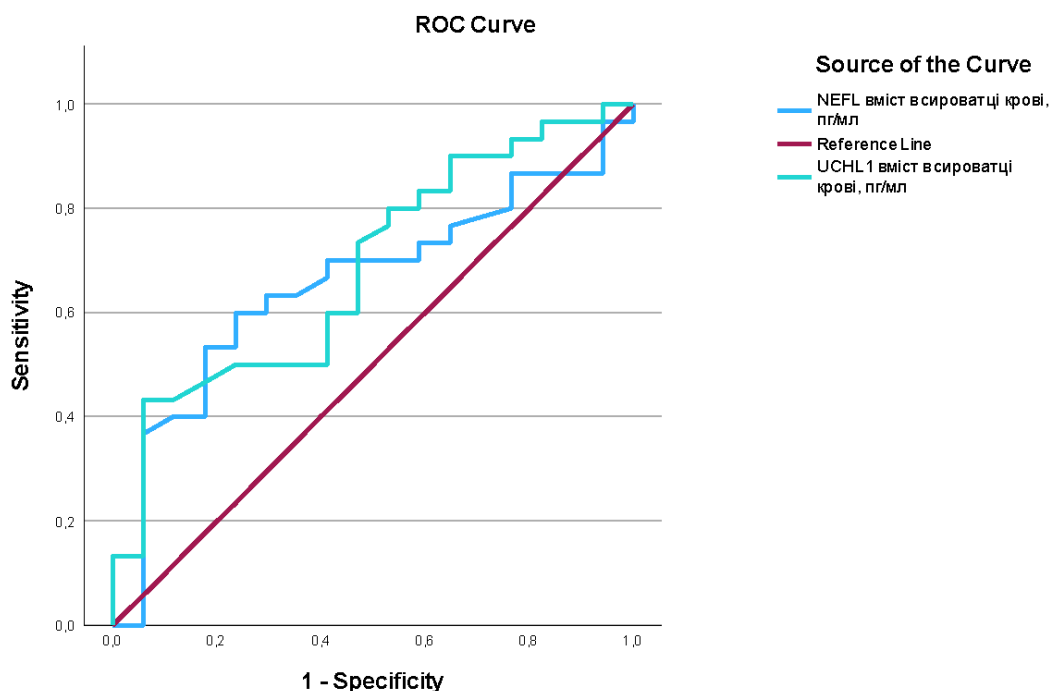


Рис. 5.7. ROC-крива для оцінки діагностичної здатності маркерів UCH-L1 та NEFL щодо виявлення затримки психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс.

Згідно отриманих результатів, біомаркер UCH-L1 має задовільну діагностичну здатність (AUC = 0,703; 95 % CI 0,551 – 0,855; $p = 0,009$) і при оптимальному пороговому значенні 274,15 пг/мл демонструє низьку чутливість (46,9 %), проте високу специфічність (94,1 %). Біомаркер NEFL продемонстрував слабшу діагностичну здатність щодо діагностики затримки психомоторного розвитку (AUC = 0,667; 95 % CI 0,508 – 0,826; $p = 0,039$) в межах даної вибірки. Оптимальне порогове значення для біомаркера NEFL щодо діагностики затримки психомоторного розвитку за індексом Юдена становило 35,35 балів, при якому показник мав чутливість – 65,6 % та специфічність – 70,6 %.

ROC-аналіз продемонстрував високу діагностичну здатність біомаркерів UCH-L1 (AUC = 0,850; 95 % CI 0,734–0,966; $p < 0,001$) та NEFL (AUC = 0,840; 95 % CI 0,729–0,951; $p < 0,001$) щодо виявлення затримки стато-кінетичного розвитку у передчасно народжених дітей (рис. 5.8).

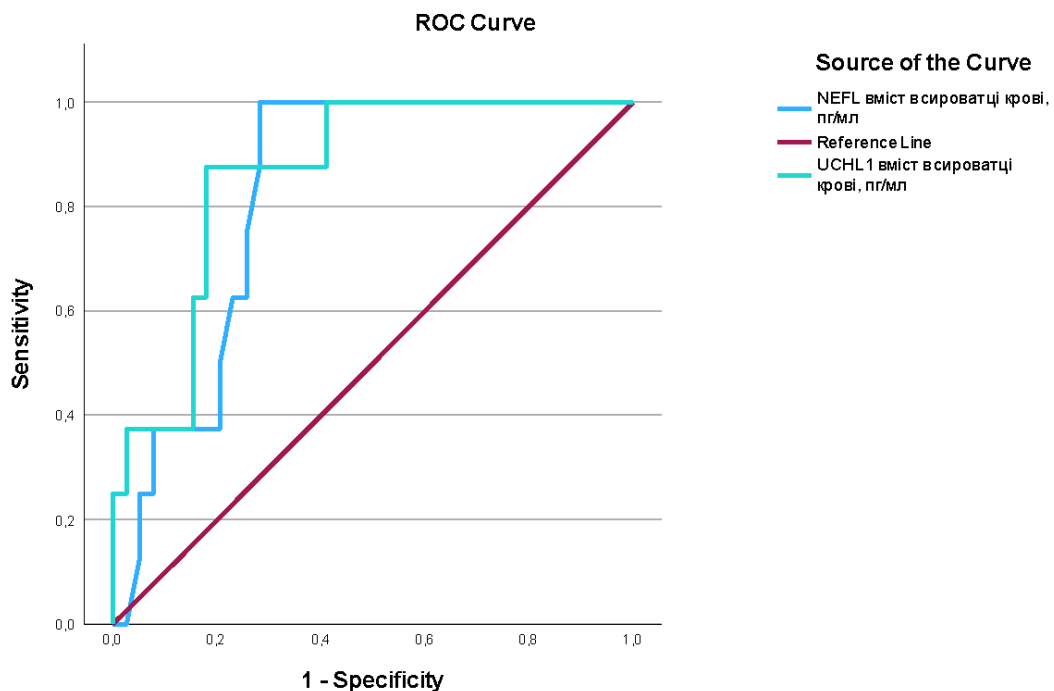


Рис.5.8. ROC-крива для оцінки діагностичної здатності маркерів UCH-L1 та NEFL щодо виявлення затримки стато-кінетичного розвитку .

Біомаркер UCH-L1 продемонстрував високу чутливість (88,9 %) та специфічність (80,0 %) для діагностики затримки стато-кінетичного розвитку за оптимального порогового значення 274,15 пг/мл.

Разом із тим, NEFL характеризувався абсолютною чутливістю (100 %) та нижчою специфічністю (72,5 %) для діагностики затримки стато-кінетичного розвитку, за оптимального порогового значення 44,45 пг/мл.

Окрім того, біомаркери UCH-L1 та NEFL продемонстрували високі показники щодо діагностики синдрому рухових порушень у дітей (рис. 5.9).

Відповідно до отриманих результатів, UCH-L1 характеризувався високою чутливістю (83,3 %) та специфічністю (83,8 %) щодо виявлення синдрому рухових порушень, за оптимального порогового значення 274,15 пг/мл (AUC = 0,845; 95 % CI 0,714–0,975; $p < 0,001$).

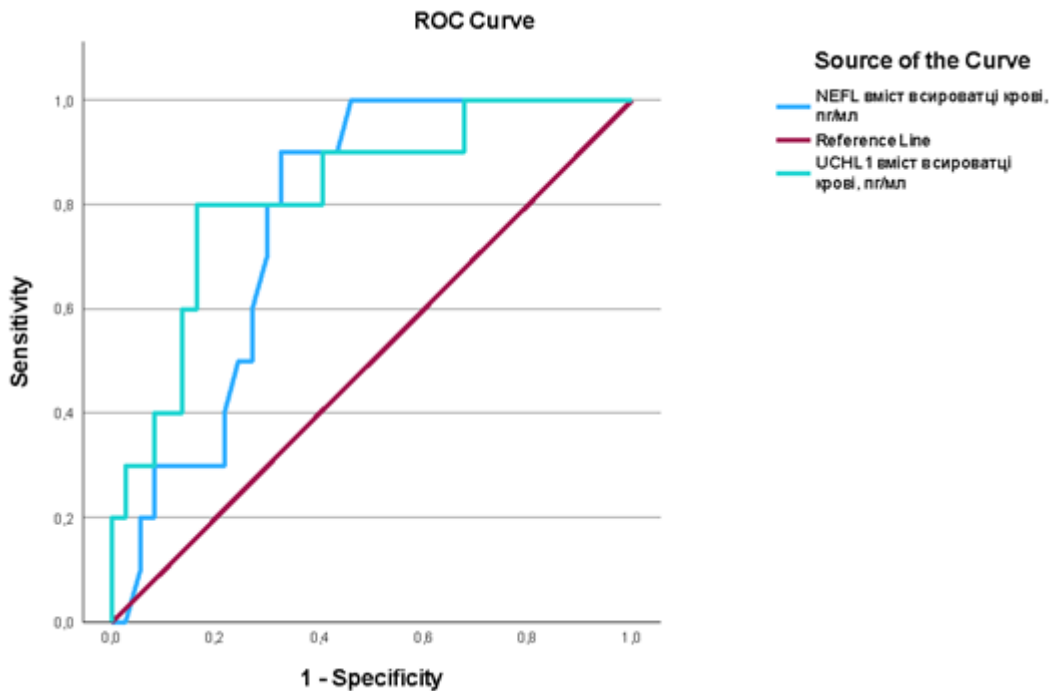


Рис. 5.9. ROC-крива для оцінки діагностичної здатності маркерів UCH-L1 та NEFL щодо виявлення синдрому рухових порушень.

Діагностична здатність NEFL була дещо нижчою (AUC = 0,773; 95 % CI 0,643–0,902; $p < 0,001$). При цьому NEFL продемонстрував абсолютну чутливість

(100 %) та низьку специфічність (54,1 %) щодо діагностики синдрому рухових порушень, за оптимального порогового значення 32,5 пг/мл.

5.4. Прогнозування формування затримки стато-кінетичного розвитку

З метою визначення незалежних предикторів формування затримки стато-кінетичного у скорегованому віці 12 місяців здійснено багатофакторний логістичний регресійний аналіз. На першому етапі проведено однофакторний аналіз клінічних, анамнестичних та лабораторних показників, що потенційно можуть впливати на результати психо-моторного розвитку передчасно народжених дітей. До переліку досліджуваних факторів включали:

1. показники ступеня незрілості: гестаційний вік, маса тіла при народженні, наявність дуже малої та надзвичайно малої маси тіла;
2. характер перебігу неонатального періоду: потреба та тривалість ШВЛ, наявність сепсису, судомного синдрому, наявність гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку важкого ступеня тяжкості;
3. нейровізуалізаційні ознаки: ВШК різних ступенів, лейкомаляція, порушення ліквородинаміки;
4. біомаркери нейронального ушкодження: рівень UCH-L1 та NEFL у перші 3 доби життя.

Враховуючи обмежену кількість подій (9 дітей із затримкою стато-кінетичного розвитку), а також вимоги до стабільності логістичної моделі, до фінального регресійного рівняння включали лише ті змінні, які демонстрували найвищу статистичну значущість у однофакторному аналізі та забезпечували збалансованість моделі.

Після крокового відбору до фінальної моделі увійшли два незалежні предиктори:

1. ПГУ головного мозку важкого ступеня в неонатальному періоді,
2. рівень UCH-L1 у сироватці крові, розглянутий як безперервна змінна.

Модель прогнозу ймовірності формування затримки стато-кінетичного розвитку у передчасно народжених дітей мала наступний вигляд:

$$\text{logit}(p) = -3,8958 + 0,005377 \cdot \text{УСН-L1} + 2,1888 \cdot \text{I}_{\text{тяжкі ураження ГМ}}$$

$$p = 1 / (1 + \exp^{f_0}(-(-3,8958 + 0,005377 \cdot \text{УСН-L1} + 2,1888 \cdot \text{I}_{\text{тяжкі ураження ГМ}}))),$$

де (p) – ймовірність формування затримки стато-кінетичного розвитку у 12 місяців.

Отримане рівняння дозволяє кількісно оцінити вплив кожного з предикторів на ймовірність формування затримки стато-кінетичного розвитку у передчасно народжених дітей. Для зручності клінічної інтерпретації та оцінки статистичної значущості кожного предиктора результати моделі подано в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Результати множинної логістичної регресії

Показник	B	SE	Wald	p	OR	95 % CI
ГІУ головного мозку важкого ступеня	2,188	0,929	5,30	0,021	8,92	1,38 – 57,55
УСН-L1 (пг/мл)	0,005	0,002	3,44	0,064	1,06	0,99 – 1,12

Оцінка точності моделі прогнозу ймовірності формування затримки стато-кінетичного розвитку у передчасно народжених дітей показала, що побудоване рівняння характеризується високою діагностичною здатністю (AUC = 0,853; 95 % CI 0,702–1,000; < 0,001). Чутливість становила 77,8 %, що означає здатність правильно ідентифікувати більшість дітей із затримкою стато-кінетичного розвитку у скоригованому віці 12 місяців. Специфічність досягала 92,5 %, що свідчить про низьку ймовірність хибнопозитивного визначення ризику.

Позитивна прогностична цінність (PPV) становила 70,0 %, тоді як негативна прогностична цінність (NPV) була високою – 94,9 %.

З огляду на отримані результати логістичного аналізу постала необхідність створення клінічно зручного інструмента, який дозволяв би проводити ранню стратифікацію ризику розвитку затримки стато-кінетичного розвитку у передчасно народжених дітей ще в неонатальному періоді. З цією метою була розроблена скорингова шкала, побудована на поєднанні двох типів предикторів: незалежних факторів, підтверджених у багатofакторній логістичній моделі, та клінічно значущих змінних, що продемонстрували асоціацію з ризиком несприятливих катамнестичних результатів у однофакторному аналізі. Вагові коефіцієнти для кожного показника визначали з урахуванням відносної сили їхнього впливу, що відображено у значеннях odds ratio (таб. 5.6).

Таблиця 5.6

Скорингова шкала оцінки ризику розвитку затримки стато-кінетичного розвитку у передчасно народжених дітей

Фактор	Кількість балів
ГІУ головного мозку важкого ступеня	3
UCH-L1 \geq 274,15 пг/мл	2
NEFL \geq 44,45 пг/мл	1
ШВЛ \geq 7 діб	1
Неонатальний сепсис	1
Гестаційний вік < 32 тижнів	1
Маса тіла < 1500 г	1

Нарахування балів у скоринговій шкалі здійснювали на підставі результатів однофакторного логістичного регресійного аналізу, у якому для кожного потенційного предиктора визначали OR та 95 % CI щодо формування високого ризику затримки стато-кінетичного розвитку передчасно народжених дітей. Кількість балів призначали пропорційно до відносної сили асоціації: показники з

найвищими значеннями OR мали більше значення, тоді як фактори з помірною силою зв'язку отримували мінімальний бал. Таким чином, сформована шкала відображає інтегральний вплив ключових факторів ризику, поєднуючи лабораторні нейроспецифічні маркери ураження головного мозку з клінічними характеристиками незрілості та тяжкості перебігу неонатального періоду. Загальна сума могла становити від 0 до 10 балів.

Аналіз розподілу отриманих показників дозволив виділити три діапазони ризику. Значення 0–2 бали відповідали низькому ризику затримки стато-кінетичного розвитку. Показники 3–4 бали характеризували дітей як групу помірною ризику. Значення ≥ 5 балів визначали дітей із високою ймовірністю затримки стато-кінетичного розвитку і потребою у ранній реабілітації.

Оцінка точності запропонованої скорингової системи засвідчила її добрі прогностичні властивості. При застосуванні порогового значення ≥ 5 балів чутливість моделі становила 88,9 %, специфічність – 82,5 %, PPV – 53,3 %, тоді як NPV досягала 97,1 %. Таким чином, розроблена шкала продемонструвала високу здатність до виключення високого ризику затримки стато-кінетичного розвитку, що має важливе практичне значення у клінічній роботі, та достатню чутливість щодо виявлення дітей, які потребують раннього втручання та реабілітації.

Резюме

Катамнестичне спостереження за передчасно народженими дітьми, які перенесли ГІУ головного мозку, дало можливість комплексно оцінити особливості фізичного та психомоторного розвитку протягом першого року життя, визначити фактори, що впливають на віддалені наслідки, а також дослідити прогностичне значення нейроспецифічних біомаркерів. Проведене дослідження засвідчило, що навіть за сучасних умов виходжування передчасно народжені діти з перенесеним гіпоксично-ішемічним ушкодженням головного мозку залишаються групою високого ризику формування неврологічних і соматичних порушень.

Оцінка фізичного розвитку засвідчила, що у скоригованому віці 12 місяців середні значення маси тіла, довжини тіла та обводу голови передчасно народжених дітей не мали статистично значущих відмінностей між групами ($p > 0,05$).

Аналіз психомоторного розвитку показав, що у скоригованому віці 12 місяців затримка психомоторного розвитку спостерігалася у 63,8 % дітей, які брали участь у дослідженні. У дітей з ГПУ легкого та помірного ступеня середня тривалість відставання становила близько двох місяців, тоді як у дітей з важким ушкодженням головного мозку – п'ять–шість місяців; виявлені відмінності були статистично значущими ($p \leq 0,001$). Відмінності між групами зростали з віком дитини, досягаючи максимальної вираженості у 12 місяців. Найбільш вразливими сферами психомоторного розвитку у дітей з ГПУ легкого та помірного ступеня виявилися слух і мовлення, зір та дрібна моторика. Натомість у дітей із ГПУ тяжкого ступеня низькі оцінки реєструвалися за всіма доменами шкали Гріффітс, особливо у сферах соціальної адаптації та здатності до гри.

Лінійний регресійний аналіз показав, що основними детермінантами зниження загального балу за шкалою Гріффітс у 12 місяців були тяжке ГПУ головного мозку (зниження на 46,99 бала; $p < 0,001$), маса тіла при народженні < 1500 г (–29,03 бала; $p < 0,001$), гестаційний вік < 32 тижнів (–22,35 бала; $p = 0,006$), неонатальний сепсис (–27,36 бала; $p = 0,003$) та проведення інвазивної ШВЛ тривалістю ≥ 7 діб (–36,56 бала; $p < 0,001$). ШВЛ меншої тривалості не мала статистично значущого впливу на психомоторний розвиток.

Нейровізуалізаційні дослідження у скоригованому віці 12 місяців продемонстрували, що відсутність структурних змін головного мозку відзначено у 11 (27,5 %) дітей основної групи та 1 (11,1 %) дитини групи порівняння. У решти 37 (75,5 %) дітей переважали ліквородинамічні порушення, вентрикулоділятація та ознаки перивентрикулярної гліозної перебудови зі зниженням об'єму білої речовини, які достовірно частіше реєструвалися у дітей з тяжким ступенем ГПУ. За результатами неврологічного огляду синдром рухових порушень, затримка стато-кінетичного розвитку та наявність клінічних ознак, сумісних із високою

ймовірністю подальшого формування ДЦП, значно частіше виявлялися серед дітей групи порівняння. Показник менше 91,5 балів за шкалою Гріффітс у скоригованому віці 12 місяців був пов'язаний із дуже високою ймовірністю належності дитини до групи високого ризику затримки стато-кінетичного розвитку ($AUC = 0,99$; $p < 0,001$) і може розглядатися як критерій виділення таких дітей для подальшого спостереження.

Серед супутніх патологій, у дітей групи порівняння частіше реєструвалися офтальмологічні порушення: косоокість, рубцеві зміни сітківки та повна сліпота внаслідок тяжкої ретинопатії недоношених. Двобічна нейросенсорна приглухуватість була виявлена у 3 (6,1 %) передчасно народжених дітей: 1 (2,5 %) – в основній групі та 2 (22,2 %) – у групі порівняння. Плоско-вальгусна деформація стопи діагностована у 7 (17,5 %) дітей основної групи; вроджений вивих стегна – у 1 (2,5 %) дитини основної групи та у 2 (22,2 %) дітей групи порівняння. Залізодефіцитну анемію мали 14 (28,6 %) обстежених (10 (25,0 %) дітей основної групи та 4 (44,4 %) – групи порівняння, atopічний дерматит – 9 (18,4 %) дітей: 8 (20,0 %) основної групи та 1 (11,1 %) групи порівняння.

Проведено оцінку діагностичної здатності нейроспецифічних біомаркерів UCH-L1 та NEFL, визначених у сироватці крові в перші 3 доби життя. UCH-L1 продемонстрував задовільну діагностичну здатність щодо виявлення затримки психомоторного розвитку ($AUC = 0,703$; чутливість 46,9 %; специфічність 94,1 %; порогове значення 274,15 пг/мл), високу - щодо затримки стато-кінетичного розвитку ($AUC = 0,850$; чутливість 88,9 %; специфічність 80,0 %) і щодо синдрому рухових порушень ($AUC = 0,845$; чутливість 83,3 %; специфічність 83,8 %). NEFL мав нижчу діагностичну здатність при затримці психомоторного розвитку ($AUC = 0,667$; чутливість 65,6 %; специфічність 70,6 %), але характеризувався високою ефективністю для виявлення затримки стато-кінетичного розвитку ($AUC = 0,840$; чутливість 100 %; специфічність 72,5 %) і помірною – щодо синдрому рухових порушень ($AUC = 0,773$; чутливість 100 %; специфічність 54,1 %).

За допомогою множинної логістичної регресії побудовано модель прогнозу затримки стато-кінетичного розвитку, до якої увійшли два незалежні предиктори: тяжке ГІУ головного мозку та рівень UCH-L1 в сироватці крові. Модель продемонструвала високу прогностичну здатність (AUC = 0,89; чутливість 77,8 %; специфічність 92,5 %; NPV 94,9 %). На основі виявлених предикторів розроблено клінічну скорингову шкалу (0–10 балів); при пороговому значенні ≥ 5 балів чутливість щодо прогнозування несприятливого катamnестичного результату становила 88,9 %, специфічність – 82,5 %, NPV – 97,1 %.

Загалом, отримані результати підтверджують, що передчасно народжені діти, які перенесли ГІУ головного мозку, протягом першого року життя формують виражену групу ризику щодо затримки психомоторного розвитку, структурних уражень головного мозку та супутніх сенсорних і соматичних порушень. Виявлені клінічні, нейровізуалізаційні та біохімічні предиктори мають бути враховані під час планування індивідуалізованого катamnестичного спостереження та раннього втручання, а запропонована прогностична модель і скорингова шкала можуть бути використані для подальшої розробки клінічних алгоритмів стратифікації ризику у цієї вразливої категорії пацієнтів.

Основні результати даного розділу опубліковано у таких працях: [5; 10; 27; 29; 35].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Передчасне народження залишається однією з ключових проблем сучасної перинатальної медицини [206; 278]. Попри суттєве покращення виживання, частка дітей із неврологічними ускладненнями та віддаленими нейророзвитковими порушеннями не зазнала значних змін [80; 134; 176]. Так, частота важких рухових порушень у передчасно народжених дітей упродовж останнього десятиліття зберігається на високому рівні з коливаннями залежно від популяції, критеріїв відбору та методології спостереження [58; 80].

Особливості структури та функціонування нервової системи передчасно народжених дітей роблять їх вразливими до найменших подразників протягом неонатального періоду, що набуває глобального значення з огляду на високу частоту інвалідизуючої патології серед дітей, які вижили [200; 276]. Особливу клінічну складність становить гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку у передчасно народжених дітей: на тлі морфофункціональної незрілості, вразливості білої речовини та нестійкості мозкової перфузії будь-який гіпоксичний, запальний або гемодинамічний стрес може мати кумулятивний характер, формуючи як гострі, так і віддалені порушення розвитку [51; 55; 239].

За даними сучасних когортних досліджень від 48,3 % до 93,7 % передчасно народжених дітей можуть мати ознаки ураження головного мозку [99; 198]. Навіть у розвинених країнах з високим рівнем доходу майже кожна четверта передчасно народжена дитина має ВШК різного ступеня важкості [46]. У реєстрах дітей з надзвичайно малою масою тіла при народженні частота ПВЛ може сягати 7,0 % [245]. Окрім того, гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку є однією з провідних причин неонатальної смертності у світі [183].

Завдяки сучасним науковим дослідженням уявлення про етіологію, патогенез, фактори ризику та клініко-діагностичні особливості суттєво розширилися. Проте досі зберігається потреба в чітких та уніфікованих критеріях діагностики, а також у валідованих лабораторних маркерах для стратифікації

ризик у та прогнозування перебігу гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей [65; 117; 273].

Отже, розширення знань про клінічні особливості та діагностику ГІУ головного мозку у передчасно народжених дітей допоможе покращити визначення дітей із групи ризику та вплинути на подальшу тактику спостереження.

Відсутність уніфікованої термінології та стандартизованих критеріїв саме для передчасно народжених ускладнює зіставлення результатів різних досліджень, своєчасну діагностику та раннє прогнозування наслідків. З огляду на це, у даному дослідженні був використаний термін «гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку (ГІУ)» щодо передчасно народжених дітей як найбільш звичний для української клінічної практики та такий, що дозволяє опиратися на комплекс клінічних і нейровізуалізаційних критеріїв [2; 22]. Водночас інтерпретуємо його в межах сучасної концепції *encephalopathy of prematurity*, підкреслюючи багатофакторну природу ураження та внесок гіпоксично-ішемічного, геморагічного й запального компонентів у формування віддалених нейророзвиткових порушень [42; 65].

Отримані результати свідчать, що антенатальний фон у матерів передчасно народжених дітей з ГІУ головного мозку є гетерогенним і відповідає сучасній концепції багатофакторного ушкодження, де поєднуються гіпоксично-ішемічні, запальні та гемодинамічні впливи, а також плацентарна дисфункція як ознака несприятливого внутрішньоутробного середовища [65; 144; 210].

Враховуючи описане вище, метою дослідження було підвищити ефективність діагностики гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей шляхом визначення показників убіквітин С-термінальної гідролази Л1 (UCH-L1) та нейрофіламенту легкого ланцюга (NEFL) у сироватці крові та оцінити їх взаємозв'язок із віддаленими наслідками у скоригованому віці 12 місяців.

З цією метою було обстежено 60 передчасно народжених дітей, які після народження були госпіталізовані у ВІНТХН КНП «ВМКЛ «ЦМтаД», з яких

45 дітей мали ГІУ головного мозку легкого та помірного ступенів і склали основну групу, а 15 – ГІУ важкого ступеня і склали групу порівняння. До контрольної групи увійшло 24 умовно здорових новонароджених, які після народження перебували у відділенні сумісного перебування матері та дитини. Контрольна група використана для встановлення референтного діапазону досліджуваних біомаркерів, а не для клінічного протиставлення груп.

У нашій когорті базові репродуктивні характеристики (перша/повторна вагітність, перші/повторні пологи, перебування на обліку) не відрізнялися між ОГ та ГП, що зменшує ймовірність того, що виявлені асоціації обумовлені лише різницею за паритетом і підсилює значущість саме ускладнень вагітності як потенційних модифікаторів ризику.

Найбільш показові відмінності між групами передчасно народжених дітей стосувалися ознак плацентарної дисфункції та затримки росту плода. Так, порушення плацентарного кровотоку було суттєво частішим у ГП порівняно з ОГ (66,67 % у ГП та 33,33 % у ОГ; OR = 4,0; 95 % CI 1,158–13,817; p = 0,035), а також ЗВУР частіше фіксувалася у ГП (33,33 % у ГП та 11,11 % у ОГ; OR = 4,047; 95 % CI 1,136–14,411; p = 0,039). Ці знахідки узгоджуються з сучасними уявленнями, що плацентарні ураження асоціюються із вищим ризиком несприятливих неврологічних наслідків, у т.ч. у передчасно народжених [122].

З огляду на сучасні уявлення про роль плацентарної дисфункції у формуванні уражень білої речовини у немовлят, народжених передчасно, для нас було принципово важливим оцінити потенційний внесок гіпертензивних розладів вагітності (зокрема преєклампсії) у розвиток неврологічних ускладнень у неонатальному періоді. У нашій когорті преєклампсія частіше траплялася у матерів дітей із важкими формами ГІУ (26,67 %), ніж у матерів дітей із ГІУ легкого ступеня (11,11 %), однак отримана різниця не досягла статистичної значущості. Ймовірним поясненням є обмежена кількість «подій» у вибірці, що знижувало статистичну потужність аналізу. Водночас напрямок виявленої тенденції узгоджується з даними останніх років, що гіпертензивні розлади

вагітності можуть асоціюватися із підвищеним ризиком ПВЛ у категорії дітей із надзвичайно низькою масою тіла [250].

Інфекційно-запальний фенотип передчасних пологів у сучасних концепціях розглядають як один із ключових механізмів формування уражень головного мозку в передчасно народжених дітей, зокрема через взаємодію внутрішньоутробного запалення із гіпоксично-ішемічним стресом, порушенням церебральної авторегуляції та подальшою «дизмотурацією» білої та сірої речовини [120; 210]. У когорті обстежених дітей ПРПО був частим у обох групах передчасно народжених (57,78 % у ОГ та 46,67 % у ГП; $p = 0,454$). Це може свідчити, що ПРПО є радше маркером самого ризику передчасних пологів, тоді як «перехід» до більш тяжких форм уражень мозку визначається додатковими модифікаторами. У систематичних оглядах ПРПО фігурує серед потенційних чинників ПВЛ, однак загалом рівень доказовості для багатьох окремих факторів залишається низьким через гетерогенність когорт і змішані механізми ураження білої речовини [36; 210]. Водночас, показники, які більше відображають активний запально-інфекційний процес і цервікальну неспроможність із ризиком висхідної інфекції, мали тенденцію до переважання саме у групі дітей із ГІУ важкого ступеня: хоріоамніоніт реєструвався частіше у 2,5 рази у матерів дітей ГП ніж ОГ ($p = 0,083$), а загроза переривання вагітності – у 1,5 рази частіше відповідно ($p = 0,099$). Хоча ці відмінності не досягли статистичної значущості, вони формують послідовну клінічну тенденцію у бік більш вираженої запальної складової в ГП, що може частково пояснюватися обмеженим обсягом вибірки та низькою частотою окремих подій. Важливо, що у матерів дітей ГП в 9 разів частіше траплялися випадіння плодових оболонок ($p = 0,017$) та в 3 рази частіше встановлення акушерського песарію ($p = 0,046$). У сукупності ці маркери можуть відображати більш виражений цервікальний компонент та більшу ймовірність висхідного інфікування й пролонгованого запального каскаду в антенатальному періоді. Клінічно це узгоджується з результатами досліджень Villamor-Martínez et al., що хоріоамніоніт асоційований із підвищенням ризику розвитку ВШК різних ступенів [264].

Під час пологів у дітей ГП майже в 4 рази частіше фіксувався дистрес плода ($p = 0,037$), що може відображати додатковий «перинатальний удар» на тлі вже наявної вразливості ЦНС у даної категорії немовлят. Разом із тим спосіб розродження (кесарів розтин/природні пологи) між ОГ та ГП суттєво не відрізнявся. У літературі останніх років питання впливу способу розродження на ризик ВШК у термін вагітності < 32 тижнів залишається дискусійним: великі ретроспективні дані демонструють можливий протективний зв'язок кесаревого розтину щодо ВШК, але підкреслюють необхідність обережної інтерпретації [86].

У проведеному дослідженні стан матерів під час вагітності та пологів мали не лише «фонове» значення, а й асоціювалися зі зростанням шансів формування тяжкого ГІУ головного мозку. Так, порушення кровообігу в плаценті, антенатальна ЗВУР плода та пролабування навколоплідних оболонок збільшували шанси розвитку тяжких форм ГІУ у 4,0; 4,05 та 11,0 разів відповідно. Додатково показано, що передчасно народжені діти з ГІУ головного мозку достовірно частіше народжувалися шляхом ургентного кесарського розтину, що, ймовірно, відображає не «причинність операції», а акушерську необхідність на тлі декомпенсації материнсько-плацентарного комплексу чи стану плода.

Отже, антенатальний етап у вибірці дослідження формував «матрицю ризику», на тлі якої навіть помірні постнатальні впливи могли реалізуватися у клінічно значуще ураження мозку, а тяжкість ГІУ відображала не один фактор, а їх сукупність і тривалість.

Порівняльний аналіз перебігу неонатального періоду у передчасно народжених дітей із ГІУ легкого та помірного ступенів (ОГ) та ГІУ важкого ступеня (ГП) продемонстрував закономірне поглиблення мультисистемної дисфункції зі зростанням тяжкості ураження мозку.

У дітей ОГ клінічний профіль характеризувався достовірно вищими оцінками за шкалою Апгар та переважанням синдрому церебрального пригнічення. У великих популяційних когортах 5-хвилинний Апгар у передчасно народжених розглядається як маркер початкової відповіді на реанімацію і має прогностичне значення насамперед щодо неонатальної смертності та тяжких

короткострокових ускладнень [61; 78; 107]. Провідними неонатальними патологіями були внутрішньоутробна пневмонія, гостре ураження нирок, НЕК I–II ступенів, що відображає значущість запально-інфекційного та метаболічного компонентів у патогенезі, навіть при «легких» формах ГІУ. Натомість у дітей ГП зафіксовано достовірно тяжчий стан при народженні (за шкалами Апгар та Downes) і принципово інший спектр неврологічних проявів та нейросонографічних ускладнень: судомний синдром, гіпертензивно-гідроцефальний синдром, внутрішньошлуночкові крововиливи III–IV ступеня, перивентрикулярна лейкомаляція. Саме ця група продемонструвала найбільший тягар системних ускладнень: сепсис (73,33 % у ГП та 31,11 % у ОГ), кардит (60,0 % у ГП та 26,67 % у ОГ), нефрит (80,0 % у ГП та 44,44 % у ОГ), а також випадки ДВЗ-синдрому (40,0 %) та набряку легень (26,67 %). Отримані дані узгоджується із сучасним уявленням, що системне запалення у дітей, народжених передчасно, є одним із ключових механізмів ушкодження незрілих преолігодендроцитів і формування ушкоджень білої речовини, а також асоціюється із гіршими нейророзвитковими результатами [154; 209].

Важливим є також встановлений зв'язок між респіраторною підтримкою та тяжкістю ГІУ головного мозку. Діти ГП достовірно частіше потребували ШВЛ, а проведені регресійні моделі підтвердили асоціацію пролонгованої ШВЛ зі зростанням ризику важкого ГІУ головного мозку. Одержані результати узгоджується із концепцією «вторинного ушкодження», коли гіпоксемія, коливання CO_2 , гемодинамічна нестабільність, системне запалення та оксидативний стрес підтримують каскад нейроушкодження вже після пологів, зменшуючи потенціал відновлення і формуючи підґрунтя для ураження білої речовини мозку та дисматурації [130; 236].

Таким чином, результати неонатального етапу дозволяють розглядати ГІУ у передчасно народжених як мультифакторний процес, де тяжкість ураження мозку відображає не лише початковий гіпоксично-ішемічний епізод, а й інтенсивність та тривалість супутніх критичних станів (сепсис, інвазивна ШВЛ, гемодинамічні порушення).

Результати дослідження демонструють, що у передчасно народжених дітей тяжкість гіпоксично-ішемічного ураження тісно корелює із глибиною метаболічних та гематологічних розладів. У групі дітей із тяжким перебігом ГПУ головного мозку було виявлено достовірно глибший ацидоз та виражений дефіцит основ порівняно з групою дітей з ГПУ головного мозку легкого та помірного ступенів. Показники, які були встановлені в результаті досліджень, узгоджуються із літературними даними, що тяжкий метаболічний ацидоз у перші години життя є незалежним предиктором несприятливого неврологічного результату [249]. Також нами виявлено достовірну гіперглікемію у немовлят ГП (8,3 ммоль/л) порівняно з маляками ОГ (7,0 ммоль/л). Сучасні дані розглядають гіперглікемію не як «нейтральний» компенсаторний феномен, а як стан, що може посилювати оксидативний стрес, нейрозапалення та вторинне ушкодження незрілого мозку, а також асоціюється з гіршими нейророзвитковими результатами у передчасно народжених [129; 216; 285].

Одним із ключових сучасних напрямів неонатології є пошук об'єктивних лабораторних маркерів, здатних відображати пошкодження головного мозку у максимально ранні терміни – ще до формування стійкої неврологічної симптоматики або появи специфічних нейровізуалізаційних змін. У цьому контексті UCH-L1 та NEFL є патофізіологічно обґрунтованими біомаркерами, оскільки UCH-L1 переважно відображає нейрональне ушкодження, тоді як NEFL – компонент аксонального цитоскелета [123; 279].

У проведеному дослідженні вміст UCH-L1 у сироватці крові в перші 72 години життя був достовірно підвищеним як у дітей ОГ (167,7 [123; 244,3] пг/мл), так і у дітей ГП (314,3 [201; 386,0] пг/мл) порівняно з контрольною групою (37,7 [11; 91] пг/мл; $p < 0,001$), причому рівні у ГП були вищими, ніж в ОГ ($p = 0,019$). Отримані дані ймовірно вказує на високу «чутливість» UCH-L1 до самого факту ушкодження мозку у передчасно народжених дітей і водночас на зв'язок із тяжким перебігом. Подібний напрям відмінностей описаний у сучасних роботах у новонароджених із неонатальною енцефалопатією, де UCH-L1 входить до найбільш інформативних

«нейрональних» маркерів та корелює із тяжкістю і структурними змінами [123; 279].

На відміну від UCH-L1, NEFL у нашому дослідженні демонстрував менш виражені зміни: у ГП він був у 1,5 рази вищим за показник у дітей КГ, тоді як різниця між ОГ та ГП не досягла статистично достовірного рівня. Згідно з результатами сучасних досліджень, NEFL значною мірою відображає не сам «факт» раннього ушкодження у перші 72 години, а аксонально-біло-речовинний компонент ураження та нейророзвиткову траєкторію [95; 243]. Водночас для дітей, народжених передчасно прогностичну цінність часто має саме динаміка NEFL у перші тижні та зв'язок із нейроваскулярними морбідностями і несприятливим нейророзвитком у майбутньому, що й пояснює відсутність чіткого «градієнта» між ОГ та ГП у ранній точці вимірювання, яка була проведена в нашому дослідженні [126; 244].

Отримані нами порогові значення для NEFL слід інтерпретувати з урахуванням відомої міждослідницької варіабельності абсолютних концентрацій цього маркера в неонатальному періоді. Так, у Depoorter та співавт. рівень NEFL у сироватці крові зростає від медіани 18,2 пг/мл при народженні до 50,9 пг/мл на 3-ю добу та 126 пг/мл на 7 добу [95]. У когорті передчасно народжених дітей Sjöbom та співавт., до якої були включені передчасно народжені у терміні гестації менше 32 тижнів, рівні NEFL у сироватці крові становили 58,8 пг/мл при народженні і 83,5 пг/мл на 1 тижні з подальшим зниженням до 24,4 пг/мл на 4 тижні та 9,1 пг/мл на 12 тижні [244]. Відмінності між дослідженнями можуть бути зумовлені гестаційним віком, термінами забору, а також аналітичною платформою, що підкреслює необхідність формування власних референтних і порогових значень у межах конкретної популяції.

Патофізіологічна інтерпретація отриманих результатів узгоджується із сучасними уявленнями про різну біологічну роль досліджуваних біомаркерів. UCH-L1 є нейронально-специфічним цитозольним білком, який швидко вивільняється у системний кровообіг при ушкодженні нейронів та порушенні цілісності гематоенцефалічного бар'єра. Тоді як NEFL є структурним

компонентом аксонального цитоскелета і відображає переважно аксональне та біло-речовинне ураження, характерне для незрілого мозку передчасно народжених дітей [95; 126; 244].

Проведений у ході дослідження ROC-аналіз підтвердив спостереження, а саме біомаркер UCH-L1 мав високу діагностичну здатність щодо виявлення ГПУ (AUC = 0,911; чутливість – 83,3 %; специфічність – 89,5 %) з оптимальним порогом $\geq 94,5$ пг/мл. Натомість NEFL для ранньої діагностики мав обмежене значення (AUC = 0,636; поріг $\geq 32,06$ пг/мл). Важливо, що подібна «асиметрія ролей» описується і в сучасній літературі: UCH-L1 частіше позиціонують як відносно ранній маркер нейронального ушкодження, тоді як NEFL нерідко демонструє кращу цінність у задачах прогнозу або при ушкодженнях із вираженим біло-речовинним компонентом, як ПВЛ [123; 126; 279].

Встановлена у ході дослідженні висока діагностична здатність UCH-L1 щодо факту гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку (AUC = 0,911) узгоджується із результатами сучасних панельних досліджень, у яких UCH-L1 розглядається як один із найбільш чутливих ранніх маркерів нейронального ушкодження у неонатальному періоді [65; 279]. Водночас у більшості опублікованих робіт наведені маркери вивчались переважно у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, тоді як дані щодо передчасно народжених дітей залишаються обмеженими, що підкреслює наукову новизну отриманих результатів.

Принципово важливим є те, що UCH-L1 виявився інформативним для конкретних структурних ускладнень, характерних для немовлят, народжених передчасно. Так, при внутрішньошлуночкових крововиливах UCH-L1 мав AUC = 0,812 (чутливість = 80 %; специфічність = 78,7 %; поріг $\geq 292,11$ пг/мл), а при перивентрикулярній лейкомаляції - AUC = 0,816 з чутливістю 100 % та низькою специфічністю (59,3 %; поріг $\geq 359,62$ пг/мл). Біомаркер NEFL у цих моделях демонстрував помірну ефективність (AUC = 0,636 для ВШК і AUC = 0,756 для ПВЛ).

Окремо слід підкреслити вплив критичних станів, які здатні модифікувати рівні біомаркерів і водночас посилювати вторинне нейроушкодження. У нашій вибірці сепсис асоціювався зі зростанням UCH-L1 у сироватці крові (у 1,57 рази; $p = 0,006$), а тривала ШВЛ – зі збільшенням як UCH-L1 (у 1,76 рази; $p = 0,002$), так і NEFL (у 1,46 рази; $p = 0,004$). Ці дані підтверджують значення маркерів як індикаторів пошкодження головного мозку у контексті системного запалення та «важкого» перебігу неонатального періоду. Крім того, також вказують на необхідність клінічного контексту при інтерпретації: підвищення маркера у дитини з сепсисом або пролонгованою ШВЛ може відображати як більшу первинну тяжкість, так і вторинне ушкодження, що підсилює прогностичну релевантність маркерів, але вимагає комплексного підходу.

Отже, на основі отриманих результатів біомаркер UCH-L1 у сироватці крові може розглядатися як найбільш інформативний ранній лабораторний показник ГПУ головного мозку у передчасно народжених дітей для виявлення ВШК та ПВЛ. Тоді як біомаркер NEFL у сироватці крові демонструє діагностичний потенціал у моделях, пов'язаних із біло-речовинним компонентом пошкодження.

Катамнестичний етап є критично важливим для переведення неонатальних патологій у площину реальних функціональних наслідків. Оцінка у 12 місяців скоригованого віку розглядається як один із часових пунктів спостереження за передчасно народженими, коли стають помітними ранні відхилення траєкторії розвитку та «профіль» домінуючих дефіцитів [71].

Наступний етап передбачав катемнестичне спостереження за передчасно народженими дітьми, включеними у дослідження до скоригованого віку 12 місяців. Оцінити стан здоров'я вдалося у 49 (81,67 %) дітей, з високою часткою дообстеження у ОГ (88,89 %) та меншою – у ГП (60 %). Важливо підкреслити, що диференційовані втрати при спостереженні є типовою проблемою неонатальних когорт, і навіть у великих реєстрах повнота нейророзвиткових даних може бути неповною, тому отримані результати ми інтерпретували з урахуванням потенційної селекції.

Летальні випадки протягом першого року життя зареєстровані лише у ГП ($n = 6$), і всі вони стосувалися дітей із тяжким ГІУ головного мозку та дуже низькою масою тіла при народженні ($1236,3 \pm 452,1$ г). отримані дані підкреслюють, що віддалені наслідки у цієї підгрупи є не лише «нейророзвитковою проблемою», а й продовженням критичного системного стану з високим внеском екстремальної незрілості та інтенсивності неонатальних ускладнень, що характерно для категорії дітей народжених з дуже низькою та екстремально низькою масою тіла [84].

Ключовим результатом катамнестичного спостереження стала висока частота затримки психомоторного розвитку у скоригованому віці 12 місяців більшості дітей (65,31 %) за шкалою Гріффітс. Висока поширеність ранніх порушень у передчасно народжених у перший рік життя описується в сучасних спостереженнях із використанням стандартизованих шкал (Bailey-III): частота відхилень зростає зі зменшенням гестаційного віку та маси тіла, а «вікно» 8 – 12 місяців часто демонструє наростання різниці між групами ризику [146; 260].

При цьому глибина відставання була істотно більшою у дітей ГП, зокрема затримка більш ніж на 6 місяців у цій групі зустрічалася достовірно частіше та у 10 разів перевищувала показник ОГ ($p < 0,001$; OR = 23,75; 95 % CI 3,425–164,712). Таким чином, ступінь тяжкості ГІУ у неонатальному періоді вплинув на вираженість відставання психомоторного розвитку у 12 місяців скоригованого віку, що описано у літературних оглядах [84]. Оцінка структури нейророзвиткових порушень показала, що найнижчі показники у дітей ГІУ частіше стосувалися дрібної моторики та мовлення/слуху, тоді як груба моторика й загальні показники могли демонструвати відносно ширший діапазон компенсації. Це узгоджується із тим, що у передчасно народжених біло-речовинні ушкодження та дисматурація часто проявляються не лише «руховою» симптоматикою, а й порушенням інтегративних функцій, що «розкриваються» саме у віці активної мієлінізації та становлення комунікації [62; 84; 212].

Важливими чинниками, що впливали на зниження загального балу психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс, виявилися події неонатального

періоду. Згідно лінійного регресійного аналізу, провідними детермінантами зниження загального балу за шкалою Гріффітс у 12 місяців були: тяжке ПУ ($-46,99$ бала; $p < 0,001$), маса тіла при народженні < 1500 г ($-29,03$ бала; $p < 0,001$), гестаційний вік < 32 тижнів ($-22,35$ бала; $p = 0,006$), неонатальний сепсис ($-27,36$ бала; $p = 0,003$), інвазивна ШВЛ тривалістю ≥ 7 діб ($-36,56$ бала; $p < 0,001$). Така структура предикторів відтворює ключові фактори ризику, описані в сучасній доказовій базі, а саме незрілість є базовим фоном вразливості, а сепсис та тривала ШВЛ виступають потужними модифікаторами ризику через системне запалення, коливання газообміну, гемодинамічну нестабільність і вторинні ураження [57; 209; 280].

Окремо встановлено, що ШВЛ ≥ 7 діб мала статистично значущий негативний вплив, тоді як вентиляція меншої тривалості не асоціювалася з достовірним зниженням досліджуваних показників. Отримані дані узгоджуються із систематичними оглядами, де тривала ШВЛ частіше демонструє асоціації з гіршими моторними та когнітивними результатами, ніж короткочасна респіраторна підтримка [262; 280].

Наступним кроком дослідження стало визначення прогностичного значення біомаркерів UCH-L1 та NEFL у сироватці крові щодо віддалених наслідків у скоригованому віці 12 місяців.

Попри те, що біомаркери UCH-L1 та NEFL інтенсивно вивчаються як інструменти ранньої діагностики нейрошкодження, доказова база щодо їхнього зв'язку із віддаленими наслідками, особливо у передчасно народжених дітей, залишається обмеженою та неоднорідною. Це, ймовірно, пов'язано з тим, що більшість наявних робіт або зосереджені на змінах впродовж неонатального періоду або включають гетерогенні популяції, де передчасно народжені представлені недостатньо, а результати нерідко екстраполуються з когорт доношених новонароджених із ГІЕ [251; 279]. Саме тому результати досліджень, які поєднують раннє визначення маркерів із катамнестичною оцінкою у віці 12 місяців, мають особливу клінічну цінність і формують підґрунтя для створення практично придатних моделей ранньої стратифікації ризику [244].

У дослідженнях накопичуються дані щодо біомаркера NEFL у популяції передчасно народжених немовлят, які підтримують концепцію цього маркера як індикатора аксонального стресу та біло-речовинного компонента ушкодження з прогностичною релевантністю. Так, у проспективному дослідженні передчасно народжених < 32 тижнів із внутрішньошлуночковими крововиливами показано, що динаміка сироваткового NEFL у перші тижні життя була незалежним предиктором несприятливих моторних наслідків або смерті у віці 12-24 місяців [126]. Подібно, у когорті недоношених високі рівні NEFL у перші тижні життя асоціювалися з гіршими нейророзвитковими показниками у 2 роки життя [244]. Отримані нами дані узгоджуються із результатами дослідження науковців. Адже NEFL мав високою діагностичну здатність для виявлення затримки статокінетичного розвитку (AUC = 0,840; чутливість = 100 %; специфічність = 72,5 %) і помірною – щодо синдрому рухових порушень (AUC = 0,773; чутливість = 100 %; специфічність = 54,1 %). Важливо, що у всіх вищеописаних роботах NEFL зазвичай визначали у складі діагностичних панелей і як і в нашому дослідженні підсилював ефективність діагностики [126; 244].

Натомість щодо UCH-L1 у популяції передчасно народжених прямих дослідження, які б переконливо пов'язували рівень маркера в ранньому неонатальному періоді з нейророзвитком у 12–24 місяці, є обмеженими. Тому при інтерпретації UCH-L1 у сироватці крові передчасно народжених дітей доцільно підкреслювати, що станом на сьогодні його довгострокова прогностична валідизація саме для 1–2 років потребує подальших когортних досліджень.

Водночас, у доношених новонароджених із ГІЕ біомаркери UCH-L1 та NEFL у сироватці крові вивчаються більш інтенсивно. Засвідчено, що UCH-L1 підвищується у ранні години життя у дітей із помірною та тяжкою ГІЕ, а NEFL може бути корисним маркером для стратифікації ризику несприятливого перебігу та нейровізуалізаційних ознак ушкодження [123].

Таким чином, отримані нами результати дослідження узгоджуються з сучасними даними, що NEFL у сироватці крові краще відображає аксонально-біло-речовинний компонент і пов'язаний із моторними наслідками, які можуть

проявлятися вже у межах першого року життя [126; 244]. А також, вони доповнюють обмежену доказову базу щодо UCH-L1 у передчасно народжених дітей, демонструючи його потенціал як раннього маркера високого ризику, який потребує подальших досліджень з урахуванням мультифакторності формування нейророзвиткових наслідків у передчасно народжених.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та запропоновано нове практичне вирішення актуального наукового завдання неонатології та педіатрії, що полягає у підвищенні ефективності діагностики гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей і прогнозуванні їх психомоторного розвитку у скоригованому віці 12 місяців на основі вивчення патогенетичних механізмів захворювання шляхом визначення рівнів нейроспецифічних білків, зокрема убіквітинкарбокситермінальної гідролази L1 (UCH-L1) та нейрофіламентів легких ланцюгів, а також своєчасного виявлення груп ризику на підставі аналізу анамнестичних даних і оцінки розвитку за шкалою Гріффітс.

1. Доведено, що підвищений ризик розвитку тяжких форм гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей обумовлений поєднаною дією антенатальних, інтранатальних факторів та асоціюється із плацентарною недостатністю (OR = 4,00; p = 0,035), затримкою внутрішньоутробного розвитку плода (OR = 4,047; p = 0,039), пролабуванням навколоплідних оболонок (OR = 11,000; p = 0,005), гестаційним віком менше 28 тижнів (OR = 9,200; p = 0,009), масою тіла при народженні менше 1000 г (OR = 16,000; p = 0,003), тривалістю штучної вентиляції легень понад 7 діб (OR = 9,625; p = 0,001).

2. Визначено, що гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку у передчасно народжених дітей супроводжується підвищенням рівня убіквітин карбокситермінальної гідролази L1 (UCH-L1) у переважній більшості обстежених новонароджених (88,33 %) незалежно від ступеня тяжкості (OR = 18,39; p < 0,001) та достовірно підвищувався по мірі тяжкості патологічного процесу: при тяжкому перебігу гіпоксично-ішемічного ураження підвищення рівня UCH-L1 у сироватці крові було у 8,34 разів вищим, ніж у новонароджених при помірному та легкому ступенях. Доведено, що рівень UCH-L1 у сироватці крові понад 172,65 пг/мл є діагностичним маркером для виявлення внутрішньошлуночкових крововиливів (Se 69,5 %; Sp 81,6 %) та рівень маркера у

сироватці крові понад 206,00 пг/мл є високочутливим для виявлення перивентрикулярної лейкомаляції у передчасно народжених дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку (Se 100,0 %; Sp 59,3 %).

3. Встановлено підвищення нейрофіламенту легкого ланцюга (NEFL) у сироватці крові при гіпоксично-ішемічному ураженні головного мозку у передчасно народжених дітей, при цьому визначено, що серед новонароджених із тяжким ураженням рівень NEFL у 1,54 рази був вищим порівняно зі здоровими новонародженими. Доведено, що рівень NEFL у сироватці крові понад 44,85 пг/мл є діагностичним маркером для виявлення перивентрикулярної лейкомаляції у передчасно народжених (Se 83.3 %; Sp 68,5 %).

4. Доведено, що найбільш значимі неонатальні предиктори розвитку важких форм гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку є сепсис, перенесений в неонатальному періоді, із підвищенням рівня UCH-L1 у сироватці крові у 1,57 рази ($p = 0,006$); штучна вентиляція легень більше 7 діб із підвищенням рівня UCH-L1 у сироватці крові у 1,76 рази ($p = 0,002$) та рівня NEFL у сироватці крові у 1,46 рази ($p = 0,004$).

5. Верифіковано, що затримка психомоторного розвитку дітей у скоригованому віці 12 місяців спостерігалася у більшості 63,8 % обстежених та залежала від ступеня ГІУ головного мозку, при цьому, у дітей, які мали легкий та помірний ступінь у неонатальному періоді середня тривалість відставання становила до двох місяців та у дітей із тяжким ушкодженням головного мозку – п'ять-шість місяців ($p \leq 0,001$). Виявлено, що найбільш вразливими сферами психомоторного розвитку у дітей, які мали ГІУ легкого ступеня виявилися слух, мовлення, зір та дрібна моторика, при цьому, у дітей із тяжким ступенем ГІУ низькі оцінки реєструвалися за всіма доменами шкали Гріффітс. Доведено, що основними детермінантами зниження загального балу за шкалою Гріффітс у 12 місяців були тяжке ГІУ головного мозку (зниження на 46,99 бала; $p < 0,001$), маса тіла при народженні < 1500 г ($-29,03$ бала; $p < 0,001$), гестаційний вік < 32 тижнів ($-22,35$ бала; $p = 0,006$), неонатальний сепсис ($-27,36$ бала; $p = 0,003$) та інвазивна ШВЛ тривалістю ≥ 7 діб ($-36,56$ бала; $p < 0,001$).

6. Встановлено, що нейроспецифічні біомаркери UCH-L1 та NEFL, визначені у сироватці крові передчасно народжених дітей у перші 3 доби життя, мають діагностичне значення щодо формування несприятливих катамнестичних наслідків. Доведено, що UCH-L1 має діагностичну цінність для виявлення затримки психомоторного розвитку (Se 46,9 %; Sp 94,1 %), синдрому рухових порушень (Se 83,3 %; Sp 83,8 %) та затримки стато-кінетичного розвитку (Se 88,9 %; Sp 80,0 %), особливо у дітей із тяжким гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку (Se 77,8 %; Sp 92,5 %; -PPV 94,9 %). Виявлено, що нейрофіламент легкого ланцюга (NEFL) у сироватці крові передчасно народжених дітей має нижчу діагностичну цінність щодо затримки психомоторного розвитку (Se 65,6 %; Sp 70,6 %), однак високу діагностичну цінність щодо виявлення затримки стато-кінетичного розвитку (Se 100 %; Sp 72,5 %) та помірну щодо синдрому рухових порушень (Se 100 %; Sp 54,1 %). Запропонована клінічна скорингова шкала (0–10 балів) прогнозу затримки стато-кінетичного розвитку при пороговому значенні ≥ 5 балів на основі предикторів: гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку важкого ступеня; UCH-L1 в сироватці крові $\geq 274,15$ пг/мл; NEFL в сироватці крові $\geq 44,45$ пг/мл; ШВЛ ≥ 7 діб; неонатальний сепсис; гестаційний вік < 32 тижнів; маса тіла < 1500 г (Se 88,9 %; Sp 82,5 %; -PPV 97,1 %).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У практичній діяльності лікаря-неонатолога доцільно визначати рівень нейроспецифічного біомаркера ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) та neurofilament light (NEFL) у сироватці крові передчасно народжених дітей у перші 72 години життя як інструмент ранньої діагностики гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку:

- ✓ при рівні UCH-L1 > 112,65 пг/мл імовірність наявності ГІУ є високою;
- ✓ при рівні > 274,15 пг/мл – підвищений ризик тяжкого ураження головного мозку;
- ✓ при рівні UCH-L1 > 172,65 пг/мл – підвищений ризик геморагічних уражень мозку;
- ✓ при рівні UCH-L1 > 206,00 пг/мл та рівні NEFL > 44,85 пг/мл – підвищений ризик розвитку перивентрикулярної лейкомаляції у передчасно народжених дітей, що потребує посиленого нейровізуалізаційного та клінічного моніторингу.

2. Для прогнозування віддалених наслідків у передчасно народжених дітей у скоригованому віці 12 місяців доцільно враховувати сукупність факторів ризику: тяжке ГІУ, масу тіла при народженні < 1500 г, гестаційний вік < 32 тижнів, неонатальний сепсис та проведення інвазивної ШВЛ ≥ 7 діб, які асоціюються зі зниженням загального бала психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабінцева, А. Г., Костюкова, Д. М., Годованець, Ю. Д., Фрунза, А. В., & Марандюк, П. С. (2024). *Нейромоніторинг у практиці неонатальних інтенсивістів: кого, як та де навчати?* Буковинський державний медичний університет.
2. Варешнюк, О. В. (2019). *Моторний розвиток дітей із перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, народжених передчасно.* Медицина сьогодні і завтра, 84(3), 43–48. <https://doi.org/10.35339/msz.2019.84.03.07>
3. Варешнюк, О. В., & В'юн, В. В. (2019). Клініко-неврологічні особливості передчасно народжених дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС. *Медицина сьогодні і завтра*, 85(4), 55-60.
4. Власенко В.О. (2023). Варіації неврологічної патології серед дуже передчасно народжених дітей. *Матеріали XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023»*. Вінниця, С. 590.
5. Власенко В.О. (2024). Віддалені наслідки сепсис-асоційованої енцефалопатії у передчасно народжених дітей. *Матеріали XXI Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку - 2024»*. Вінниця, С. 25.
6. Власенко В.О. (2025). Діагностична і прогностична цінність маркерів UCH-L1 та NEFL для ураження головного мозку передчасно народжених дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*. 3(147): 20-28. [https://doi.org/10.15574/SP.2025.3\(147\).2028](https://doi.org/10.15574/SP.2025.3(147).2028)
7. Власенко В.О. (2025). Маркери ранньої діагностики сепсис-асоційованого ураження головного мозку у передчасно народжених дітей. *Матеріали Наукової конференції молодих вчених ВНМУ*. Вінниця.
8. Власенко В.О. (2025). Роль маркерів UCH-L1 та NEFL у діагностиці ураження головного мозку у передчасно народжених дітей. *Матеріали конференції «Перший крок у науку – 2025»*. Вінниця, С. 372.

9. Власенко В.О. Рання діагностика гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей. *Future of Science: Innovations and Perspectives: Proceedings of VIII International Scientific and Practical Conference*, Стокгольм, 16-18 червня 2025 р., С. 60-62.
10. Власенко В.О., Токарчук Н.І. Особливості психомоторного розвитку передчасно народжених дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку. *IV International Scientific and Practical Conference «Innovation and Development in World Science»*, Цюрих, 2-4 лютого 2026 р., С. 24-25.
11. Власенко В.О., Токарчук Н.І. Вплив тривалої штучної вентиляції легень на рівень ush-11 у сироватці крові передчасно народжених дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку. *III International scientific and practical conference «European science and innovation congress»*, Барселона, 9-11 лютого 2026 р., С. 21-27.
12. Давиденко, А. В., Похилько, В. І., Ковальова, О. М., Чернявська, Ю. І., Цвіренко, С. М., & Соловійова, Г. О. (2019). *Предиктори розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених та передчасно народжених дітей від матерів з метаболічним синдромом у ранньому неонатальному періоді*. Буковинський медичний вісник, 23(2), 28–34.
13. Знаменська, Т. К., Кирилова, Л. Г., & Швейкіна, В. Б. (2013). Діагностика гіпоксично-ішемічного ушкодження головного мозку в недоношених новонароджених у гострому періоді. *Перинатологія и педиатрія*, (2), 26-31.
14. Ковальова, О., Дудник, С., Похилько, В., Чернявська, Ю., Цвіренко, С., & Давиденко, А. (2024). *Перинатальна асфіксія та її наслідки: виклики сьогодення в Україні*. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 14(2(52)), 12–18. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.2.52.2024.2>
15. Кравець, Л. В., & Іванова, К. О. (2018). *Діагностичне значення рівня нейроспецифічної енолази в крові у дітей з перинатальним гіпоксичним ураженням ЦНС*. In *Актуальні питання сучасної медицини і фармації: тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції (до 50-річчя заснування ЗДМУ)*, 18–25 квітня 2018 р., 30 травня 2018 р. (pp. 71–72). Запоріжжя

16. Лісяний, М. І., Знаменська, Т. К., Мартинюк, В. Ю., & Швейкіна, В. Б. (2019). *До питання про нейроімунні механізми у формуванні перинатального ураження головного мозку*. Modern Pediatrics. Ukraine, 6(102), 72–89.
17. Міністерство охорони здоров'я України. (2014, 28 березня). *Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомога новонародженим»* (Наказ № 536). <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-26-03-2025-536-pro-zatverdzhennya-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-specializovanoyi-medichnoyi-dopomogi-pochatkova-reanimacijna-ta-pislyareanimacijna-dopomoga-novonarodzhenim>
18. Міністерство охорони здоров'я України. (2021, 5 травня). *Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей»* (Наказ № 873). <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-05052021--873-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-vtorinnoi-specializovanoi-ta-tretinnoi-visokospecializovanoi-medichnoi-dopomogi-respiratornij-distres-sindrom-u-peredchasno-narodzhenih-ditej>
19. Міністерство охорони здоров'я України. (2021, 5 травня). *Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят»* (Наказ № 870). <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-05052021--870-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-vtorinnoi-specializovanoi-ta-tretinnoi-visokospecializovanoi-medichnoi-dopomogi-enteralne-harchuvannja-nedonoshenih-nemovljat>
20. Міністерство охорони здоров'я України. (2022, 28 січня). *Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Некротизуючий ентероколіт у передчасно народжених дітей»* (Наказ № 182).

<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-28012022--182-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-vtorinnoi-specializovanoi-ta-tretinnoi-visokospecializovanoi-medichnoi-dopomogi-nekrotizujuchij-enterokolit-u-peredchasno-narodzhenih-ditej>

21. Міністерство охорони здоров'я України. (2022, 18 квітня). *Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Парентеральне харчування новонароджених дітей»* (Наказ № 650).

<https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-18042022--650-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-vtorinnoi-specializovanoi-ta-tretinnoi-visokospecializovanoi-medichnoi-dopomogi-parenteralne-harchuvannja-novonarodzhenih-ditej>

22. Міністерство охорони здоров'я України. (2025). *Про затвердження Порядку надання медичної допомоги з катamnестичного спостереження за новонародженими та дітьми віком до трьох років* (проект наказу).

<https://moz.gov.ua/uk/povidomlennya-pro-oprilyudnennya-proyektu-nakazu-ministerstva-ohoroni-zdorov-ya-ukrayini-pro-zatverdzhennya-poryadku-nadannya-medichnoyi-dopomogi-z-katamnesticnogo-sposterezhennya-za>

23. Мощич, П. С., & Суліма, О. Г. (ред.). (2004). *Неонатологія: навчальний посібник для студентів і лікарів-інтернів вищих медичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації, лікарів-педіатрів, неонатологів* (407 с.). Київ: Вища школа

24. Посохова, С. П., & Кучеренко, О. Ю. (2020). *Наслідки перинатальної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у недоношених новонароджених*. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України, 1(45), 34–40.

25. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 138346, Україна. «Нейрофіламент легкого ланцюга (NEFL) як маркер ураження мозку гіпоксично-ішемічної етіології у передчасно народжених дітей» / Власенко В.О., Токарчук Н.І. Заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № с202505422; заявлено 9.06.2025; зареєстровано 29.07.2025.

26. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 138347, Україна. «Убіквітин карбокситермінальна гідролаза L-1 (UCH-L1) як маркер ураження головного мозку гіпоксично-ішемічної та сепсис-асоційованої етіології у передчасно народжених дітей» / Власенко В.О., Токарчук Н.І. Заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № с202505425; заявлено 9.06.2025; зареєстровано 29.07.2025.
27. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 138681, Україна. «Шкала оцінки показників психомоторного розвитку передчасно народжених дітей віком до 1 року» / Власенко В.О., Токарчук Н.І. Заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № с202505955; заявлено 30.06.2025; зареєстровано 18.08.2025.
28. Соловйова, Г. О. (2020). Характеристики серцевого ритму у пізніх недоношених новонароджених з перинатальним ураженням центральної нервової системи. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 20(3 (71)), 30-35.
29. Токарчук, Н., & Власенко, В. (2025). Катамнестичне спостереження передчасно народжених дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку: клінічні результати. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 15(3(57)), 58–62. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.3.57.2025.8>
30. Токарчук, Н., & Власенко, В. (2025). Рання діагностика гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 25(4), 98-102. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.98>
31. Тяжка, О. В., Вінницька, Е. П., Лутай, Т. І. та ін. (ред.) (2008). *Педіатрія : навчальний посібник (ВНЗ IV р. а.)*. Київ: Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина»
32. Яблонь, О., Бондаренко, Т., Власенко, В., Бедрій, Н., & Шовкопляс, Н. (2022). Ураження головного мозку у передчасно народжених дітей - пацієнтів відділення інтенсивної терапії новонароджених. *Неонатологія, хірургія та*

перинатальна медицина, 12(1(43)), 4–8. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.1>

33. Яблонь О.С., Бондаренко Т.В., Назарчук Н.М., Тищенко В.О. Педіатричні проблеми дітей дошкільного віку, які перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію в неонатальному періоді//Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. -2021. - Том14, №1. – С.131-132.

34. Яблонь ОС, Власенко ВО. (2023). Сепсис-асоційоване ураження нервової системи в передчасно народжених дітей із дуже малою масою тіла. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 3(95): 66-70; <https://doi.org/10.15574/PP.2023.95.66>

35. Яблонь, О., Власенко, В. (2025). Віддалені наслідки ураження головного мозку у передчасно народжених дітей . *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 15(2(56)), 49–53. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.2.56.2025.7>

36. Aarnoudse-Moens, C. S., Weisglas-Kuperus, N., van Goudoever, J. B., & Oosterlaan, J. (2009). Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*, 124(2), 717–728. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2816>

37. Abboud, T., Rohde, V., & Mielke, D. (2023). Mini review: Current status and perspective of S100B protein as a biomarker in daily clinical practice for diagnosis and prognosticating of clinical outcome in patients with neurological diseases with focus on acute brain injury. *BMC neuroscience*, 24(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s12868-023-00807-2>

38. Abiramalatha, T., Bandyopadhyay, T., Ramaswamy, V. V., Shaik, N. B., Thanigainathan, S., Pullattayil, A. K., & Amboiram, P. (2021). Risk Factors for Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and GRADE-Based Assessment of Certainty of Evidence. *Pediatric neurology*, 124, 51–71. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.08.003>

39. Abiramalatha, T., Devi, U., Nagaraj, S., Ramya, G. M., Tangirala, S., & Chandrasekaran, A. (2022). Determination of Predictors of Brain Injury in Very Preterm

- Infants - A Retrospective Cohort Study. *Neurology India*, 70(4), 1610–1614. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.355129>
40. Abu-Rumeileh, S., Scholle, L., Mensch, A., et al. (2025). *Phosphorylated tau 181 and 217 are elevated in serum and muscle of patients with amyotrophic lateral sclerosis*. *Nature Communications*, 16, Article 2019. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57144-7>
41. Alanazi, M., Altawili, M. A., Khayyal, A. I., Alahmari, A. S., Alhakami, A. A., & Alshehri, A. M. A. (2024). *Impact of early nutrition interventions on the growth and development of preterm infants: A narrative review*. *Cureus*, 16(2), e54888. <https://doi.org/10.7759/cureus.54888>
42. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2020). *Practice Bulletin No. 217: Prelabor rupture of membranes*. *Obstetrics & Gynecology*, 135(3), e80–e97. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003700>
43. Anogianakis, G., Daios, S., Topouzis, N., Barmpagiannos, K., Kaiafa, G., Myrou, A., Ztriva, E., Tsankof, A., Karlafti, E., Anogeianaki, A., Kakaletsis, N., & Savopoulos, C. (2024). Current Trends in Stroke Biomarkers: The Prognostic Role of S100 Calcium-Binding Protein B and Glial Fibrillary Acidic Protein. *Life (Basel, Switzerland)*, 14(10), 1247. <https://doi.org/10.3390/life14101247>
44. Agut, T., Alarcón, A., Cabañas, F., Bartocci, M., Martinez-Biarge, M., & Horsch, S. (2020). *Preterm white matter injury: Ultrasound diagnosis and classification*. *Pediatric Research*, 87(Suppl 1), 37–49. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0781-1>
45. Altman, D. G. (1991). *Practical statistics for medical research*. Chapman & Hall.
46. Alzheimer's Association. (2025). *Clinical practice guideline for blood-based biomarkers in Alzheimer's disease*. <https://aaic.alz.org/releases-2025/clinical-practice-guideline-blood-based-biomarkers.asp>
47. Aranda-Abreu, G. E., Rojas-Durán, F., Hernández-Aguilar, M. E., Herrera-Covarrubias, D., García-Hernández, L. I., Toledo-Cárdenas, M. R., & Chi-Castañeda, D. (2025). The Role of Tau in Neuronal Function and Neurodegeneration. *Neurology International*, 17(5), 75. <https://doi.org/10.3390/neurolint17050075>

48. Ashton, N. J., Brum, W. S., Di Molfetta, G., Benedet, A. L., Arslan, B., Jonaitis, E., Langhough, R. E., Cody, K., Wilson, R., Carlsson, C. M., Vanmechelen, E., Montoliu-Gaya, L., Lantero-Rodriguez, J., Rahmouni, N., Tissot, C., Stevenson, J., Servaes, S., Therriault, J., Pascoal, T., Lleó, A., ... Zetterberg, H. (2024). Diagnostic Accuracy of a Plasma Phosphorylated Tau 217 Immunoassay for Alzheimer Disease Pathology. *JAMA neurology*, *81*(3), 255–263. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.5319>
49. Australian and New Zealand Neonatal Network. (2024). *Report of the Australian and New Zealand Neonatal Network 2020*. University of New South Wales. <https://www.unsw.edu.au/content/dam/pdfs/medicine-health/npesu/research-reports/2023-12-npesu/2024-01-Report-of-the-Australian-and-New-Zealand-Neonatal-Network-2020.pdf>
50. BC Early Hearing Program. (2019). *BC Early Hearing Program – hearing screening protocol* (Revised protocol effective June 1, 2019). Provincial Health Services Authority; BC Children’s Hospital. <https://www.phsa.ca/bc-early-hearing/Documents/BCEHP-Hearing-Screening-Protocol.pdf>
51. BC Early Hearing Program. (2023). *Amplification protocol* (January 2023 revision). Provincial Health Services Authority; BC Children’s Hospital. https://www.phsa.ca/bc-early-hearing/Documents/BCEHP_Amplification_Protocol.pdf
52. Babkina, A. S., Lyubomudrov, M. A., Golubev, M. A., Pisarev, M. V., & Golubev, A. M. (2024). Neuron-Specific Enolase—What Are We Measuring? *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(9), 5040. <https://doi.org/10.3390/ijms25095040>
53. Back, S. A. (2017). *White matter injury in the preterm infant: Pathology and mechanisms*. *Acta Neuropathologica*, *134*(3), 331–349. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1718-6>
54. Badurdeen, S., Roberts, C., Blank, D., Miller, S., Stojanovska, V., Davis, P., ... Polglase, G. (2019). *Haemodynamic instability and brain injury in neonates exposed to*

- hypoxia–ischaemia*. *Brain Sciences*, 9(3), Article 49.
<https://doi.org/10.3390/brainsci9030049>
55. Balasundaram, P., & Avulakunta, I. D. (2022). *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*. In StatPearls. StatPearls Publishing.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567715/>
56. Bevere, M., Masetto, F., Carazzolo, M. E., Bettega, A., Gkountakos, A., Scarpa, A., & Simbolo, M. (2023). *An overview of circulating biomarkers in neuroendocrine neoplasms: A clinical guide*. *Diagnostics*, 13(17), 2820.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics13172820>
57. Bazarian, J. J., Abar, B., Merchant-Borna, K., Pham, D. L., Rozen, E., Mannix, R., ... Gill, J. M. (2024). *A pilot study investigating the use of serum glial fibrillary acidic protein to monitor changes in brain white matter integrity after repetitive head hits during a single collegiate football game*. *Journal of Neurotrauma*, 41(13–14), 1597–1608. <https://doi.org/10.1089/neu.2023.0307>
58. Beacom, M. J., Gunn, A. J., & Bennet, L. (2025). *Preterm brain injury: Mechanisms and challenges*. *Annual Review of Physiology*, 87(1), 79–106.
<https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022724-104754>
59. Bedekovics, T., Hussain, S., & Galaray, P. J. (2019). *Walking the tightrope: UCH-L1 as DUB inhibitor and B-cell oncogene*. *Oncotarget*, 10(50), 5124–5125.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.27154>
60. Bedetti, L., Corso, L., Miselli, F., Guidotti, I., Toffoli, C., Miglio, R., ... Berardi, A. (2024). *Neurodevelopmental outcome after culture-proven or so-called culture-negative sepsis in preterm infants*. *Journal of Clinical Medicine*, 13(4), 1140.
<https://doi.org/10.3390/jcm13041140>
61. Bell, E. F., Hintz, S. R., Hansen, N. I., Bann, C. M., Wyckoff, M. H., DeMauro, S. B., Walsh, M. C., Vohr, B. R., Stoll, B. J., Carlo, W. A., Van Meurs, K. P., Rysavy, M. A., Patel, R. M., Merhar, S. L., Sánchez, P. J., Laptook, A. R., Hibbs, A. M., Cotten, C. M., D'Angio, C. T., Winter, S., ... Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2022). *Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm*

- Infants in the US, 2013-2018. *JAMA*, 327(3), 248–263. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23580>
62. Bitar, L., Kota, S., Machie, M., Mashat, S., Liu, Y. L., & Chalak, L. F. (2025). *Multi-organ involvement in preterm neonatal encephalopathy*. *Early Human Development*, 106317. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2025.106317>
63. Bishop, P., Rocca, D., & Henley, J. M. (2016). Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1): structure, distribution and roles in brain function and dysfunction. *The Biochemical journal*, 473(16), 2453–2462. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160082>
64. Blundell, P. D. M., & Chakraborty, M. (2021). *Relationship between Apgar scores and morbidity and mortality outcomes in preterm infants: A single-centre cohort study*. *Neonatology*, 117(6), 742–749. <https://doi.org/10.1159/000512524>
65. Borrero, M. A., *et al.* (2022). Bayley-III and Griffiths-II developmental scales in premature infants at 8 and 18 months of corrected age in Colombia. *Early Human Development*, 173, 105660. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2022.105660>
66. Bosserman, J., Kelkar, S., LeBlond, K. D., Cassidy, J., & McCarty, D. B. (2023). *Postural control measurements to predict future motor impairment in preterm infants: A systematic review*. *Diagnostics*, 13(22), 3473. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13223473>
67. Bouron, A., Boulay, A. C., Pasquier, F., & Mouton-Liger, F. (2023). *Role of the deubiquitinating enzyme UCH-L1 in mitochondrial function*. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, Article 1034684. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1149954>
68. Branagan, A., Hurley, T., Quirke, F., Devane, D., Taneri, P. E., Badawi, N., Sinha, B., Bearer, C., Bloomfield, F. H., Bonifacio, S. L., Boylan, G., Campbell, S. K., Chalak, L., D'Alton, M., deVries, L. S., El Dib, M., Ferriero, D. M., Gale, C., Gressens, P., Gunn, A. J., ... Steering Group for DEFiNE (Definition of Neonatal Encephalopathy) (2025). Consensus definition and diagnostic criteria for neonatal encephalopathy-study protocol for a real-time modified delphi study. *Pediatric research*, 97(1), 430–436. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03303-3>
69. Brunsch, C. L., Lahr, B. E., & Kooi, E. M. W. (2025). *Cerebrovascular autoregulation and preterm brain injury: A systematic review and meta-analysis*.

Pediatric Research. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04087-w>

70. Bui, T. M., Wiesolek, H. L., & Sumagin, R. (2020). ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis. *Journal of leukocyte biology*, 108(3), 787–799. <https://doi.org/10.1002/JLB.2MR0220-549R>

71. Čaleta, T., Ryll, M. J., Bojanić, K., Dessardo, N. S., Schroeder, D. R., Sprung, J., ... Grizelj, R. (2024). *Regional cerebral oxygen saturation variability and brain injury in preterm infants*. *Frontiers in Pediatrics*, 12, Article 1426874. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1426874>

72. Calvo, P. M., de la Cruz, R. R., Pastor, A. M., & Alvarez, F. J. (2023). Preservation of KCC2 expression in axotomized abducens motoneurons and its enhancement by VEGF. *Brain structure & function*, 228(3-4), 967–984. <https://doi.org/10.1007/s00429-023-02635-w>

73. Caramelo, I., Coelho, M., Rosado, M., Cardoso, C. M., Dinis, A., Duarte, C. B., ... Manadas, B. (2023). *Biomarkers of hypoxic–ischemic encephalopathy: A systematic review*. *World Journal of Pediatrics*, 19(6), 505–548. <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00698-7>

74. Caravale, B., Castronovo, A., Narducci, L., Zitarelli, C., Addressi, E., De Cicco, M., Terrin, G., & Gizzi, C. (2025). Neurodevelopment in Preterm Children at 12 Months: Aligning Clinical Observations and Parental Insight. *Children*, 12(9), 1132. <https://doi.org/10.3390/children12091132>

75. Cario, A., & Berger, C. L. (2023). Tau, Microtubule Dynamics, and Axonal Transport: New Paradigms for Neurodegenerative Disease. *BioEssays*, 45(8), e2200138. <https://doi.org/10.1002/bies.202200138>

76. Centre of Research Excellence in Newborn Medicine. (2024). *Preterm follow-up guideline*.

https://www.crenewbornmedicine.org.au/media/0aabrcrx/25062024_preterm_followup_guideline.pdf

77. Ceri, A., & Ozdemir, F. M. A. (2025). *Hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates: Emerging challenges and future directions*. *Maternal and Child Health*, 1(1), 37–51. <https://karger.com/mch/article/1/1/37/930417>
78. Cerqueira, F. M., Kowaltowski, A. J., & Galina, A. (2020). *UCH-L1 regulates mitofusin-2, altering mitochondrial morphology, function and calcium uptake*. *Redox Biology*, 37, 101676. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101676>
79. Chalak, L. F., Ferriero, D. M., Gunn, A. J., Robertson, N. J., Boylan, G. B., Molloy, E. J., ... Inder, T. E. (2025). *Mild HIE and therapeutic hypothermia: Gaps in knowledge with under-powered trials*. *Pediatric Research*, 97(6), 1792–1794. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03537-1>
80. Chakkarapani, E., de Vries, L.S., Ferriero, D.M. *et al.* Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy: the state of the art. *Pediatr Res* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41390-025-03986-2>
81. Cnattingius, S., et al. (2020). Apgar score and risk of neonatal death among preterm and term infants. *The New England Journal of Medicine*, 383, 49–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915075>
82. Chen, Y., Li, T., Liu, H., Zhang, Y., & Wang, X. (2024). *Does perinatal management have the potential to reduce the risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants?* *Frontiers in Pediatrics*, 12, 1361074. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1361074>
83. Cheong, J. L., Olsen, J. E., Lee, K. J., Spittle, A. J., Opie, G. F., Clark, M., ... Victorian Infant Collaborative Study Group. (2021). *Temporal trends in neurodevelopmental outcomes to 2 years after extremely preterm birth*. *JAMA Pediatrics*, 175(10), 1035–1042. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.2052>
84. Cherniavska, Y. I., Pokhylko, V. I., Akimov, O. Y., Tsvirenko, S. M., et al. (2023). *Profile of nitric oxide metabolism indicators in preterm infants with perinatal central nervous system injuries*. *Actual Problems of Modern Medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*, 23(3), 56–61. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.50>

85. Chinnathambi, S., Velmurugan, G., & Chandrashekar, M. (2025). Tau protein structure and dynamics. In *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* (Vol. 147, pp. 241–258). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2024.09.002>
86. Chmielewska, N., Maciejak, P., Turzyńska, D., Sobolewska, A., Wisłowska-Stanek, A., Kołosowska, K., Płaźnik, A., & Szyndler, J. (2019). *The role of UCH-L1, MMP-9, and GFAP as peripheral markers of different susceptibility to seizure development in a preclinical model of epilepsy*. *Journal of Neuroimmunology*, 332, 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.03.018>
87. Chung, E. H., Chou, J., & Brown, K. A. (2020). *Neurodevelopmental outcomes of preterm infants: A recent literature review*. *Translational Pediatrics*, 9(Suppl 1), S3–S8. <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.10>
88. Chung, H. W., Chen, J. C., Chen, H. L., Ko, F. Y., Ho, S. Y., & Taiwan Premature Infant Follow-up Network. (2024). *Developing a practical neurodevelopmental prediction model for targeting high-risk very preterm infants during visit after NICU: A retrospective national longitudinal cohort study*. *BMC Medicine*, 22(1), 68. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03286-2>
89. Cimadamore, E., Correani, A., D'Ascenzo, R., et al. (2025). Delivery mode and risk of intraventricular hemorrhage: A retrospective single-center study on 1760 preterm infants of less than 32 weeks. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 305, 147–152. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.12.017>
90. Cimatti, A. G., Martini, S., Galletti, S., Vitali, F., Aceti, A., Frabboni, G., Faldella, G., & Corvaglia, L. (2020). *Cerebral oxygenation and autoregulation in very preterm infants developing IVH during the transitional period: A pilot study*. *Frontiers in Pediatrics*, 8, Article 381. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00381>
91. Cooper, M. S., Mackay, M. T., Shepherd, D. A., Dagia, C., Fahey, M. C., Reddihough, D., ... Harvey, A. S. (2024). *Distinct manifestations and potential mechanisms of seizures due to cortical versus white matter injury in children*. *Epilepsy Research*, 199, 107267. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2023.107267>
92. Coviello, C., Keunen, K., Kersbergen, K. J., Groenendaal, F., Leemans, A., Peeters, R. P., ... de Vries, L. S. (2021). *Isoprostanes as biomarkers for white matter*

- injury in extremely preterm infants*. *Frontiers in Pediatrics*, 9, Article 642260. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.618622>
93. Coviello, C., Perrone, S., Buonocore, G., Negro, S., Longini, M., Groenendaal, F., Vijlbrief, D. C., Dani, C., Benders, M. J. N. L., & Tataranno, M. L. (2022). Oxidative Stress Biomarkers and Early Brain Activity in Extremely Preterm Infants: A Prospective Cohort Study. *Children (Basel, Switzerland)*, 9(9), 1376. <https://doi.org/10.3390/children9091376>
94. Day, I. N. M., Hinks, L. J., & Thompson, R. J. (1990). The structure of the human gene encoding protein gene product 9.5 (PGP9.5), a neuron-specific ubiquitin C-terminal hydrolase. *Biochemical Journal*, 268(2), 521–524. <https://doi.org/10.1042/bj2680521>
95. Davis, B. E., Leppert, M. O., German, K., Lehmann, C. U., & Adams-Chapman, I. (2023). *Primary care framework to monitor preterm infants for neurodevelopmental outcomes in early childhood*. *Pediatrics*, 152(1), e2023062511. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-062511>
96. Debuf, M. J., Carkeek, K., & Piersigilli, F. (2021). *A metabolomic approach in search of neurobiomarkers of perinatal asphyxia: A review of the current literature*. *Frontiers in Pediatrics*, 9, Article 674585. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.674585>
97. Del Pozo, A., Villa, M., Vargas, C., Castejón, D., Fernández-Valle, M. E., Gutiérrez-Rodríguez, A., & Martínez-Orgado, J. (2023). Intraventricular hemorrhage induces inflammatory brain damage with blood-brain barrier dysfunction in immature rats. *Pediatric research*, 93(1), 78–88. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02062-3>
98. Depoorter, A., Neumann, R. P., Barro, C., Fisch, U., Weber, P., Kuhle, J., & Wellmann, S. (2018). *Neurofilament light chain: Blood biomarker of neonatal neuronal injury*. *Frontiers in Neurology*, 9, Article 984. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00984>
99. Dermitzaki, N., Baltogianni, M., Tsiogka, C. M., Nikolaou, A., Balomenou, F., & Giapros, V. (2025). *Promising preventive strategies for intraventricular hemorrhage in preterm neonates: A critical review*. *Journal of Clinical Medicine*, 14(19), 6763. <https://doi.org/10.3390/jcm14196763>

100. Diamond, M. S., Staunton, D. E., de Fougères, A. R., Stacker, S. A., Garcia-Aguilar, J., Hibbs, M. L., & Springer, T. A. (1990). ICAM-1 (CD54): a counter-receptor for Mac-1 (CD11b/CD18). *The Journal of cell biology*, *111*(6 Pt 2), 3129–3139. <https://doi.org/10.1083/jcb.111.6.3129>
101. Dietrick, B., Molloy, E. J., Massaro, A. N., Strickland, T., Zhu, J., Slevin, M., ... Everett, A. D. (2020). *Plasma and cerebrospinal fluid candidate biomarkers of neonatal encephalopathy severity and neurodevelopmental outcomes*. *The Journal of Pediatrics*, *226*, 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.078>
102. Drommelschmidt, K., *et al.* (2024). Incidence of brain injuries in a large cohort of very preterm and extremely preterm infants at term-equivalent age. *European Radiology*. <https://doi.org/10.1007/s00330-024-10592-z>
103. Drommelschmidt, K., Raudzus, J., Mayrhofer, T., Foldyna, B., Zellner, M., Göricke, S., ... & Sirin, S. (2026). Impact of Neuroimaging Modalities and Grading Systems on Prognostic Accuracy for Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants with Intraventricular Hemorrhage. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-8424988/v1>
104. Durand, T., Bultel-Poncé, V., Guy, A., Gros, V., Reversat, G., Vigor, C., Galano, J.-M., & Oger, C. (2023). *F4-neuroprostanes and F2-dihomo-isoprostanes: Biomarkers and bioactive oxylipins*. *OCL*, *30*, 10. <https://doi.org/10.1051/ocl/2023008>
105. Edwards, K. A., Alice, J., Day, M., Yun, J., Yun, S., Dark, H. E., Gabor, L., & Gill, J. M. (2025). Association of Marshall CT Scores with GFAP, UCH-L1, Tau, NfL, and p-Tau231 After Traumatic Brain Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(24), 11765. <https://doi.org/10.3390/ijms262411765>
106. Efstathiou N, *et al.* (2023). *Beyond brain injury biomarkers: chemoattractants and circulating progenitor cells as biomarkers of endogenous rehabilitation effort in preterm neonates with encephalopathy*. *Frontiers in Pediatrics*, *11*:1151787. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1151787>
107. Ek, C.J., Alkmark, M., Baburamani, A.A. *et al.* Novel biomarkers of preterm brain injury from blood transcriptome in sheep model of intrauterine asphyxia. *Pediatr Res* *96*, 1707–1717 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03224-1>

108. ELMeneza, S., Agaba, N., Fawaz, R. A. E. S., & Abd Elgawad, S. S. (2025). *Review of precision medicine and diagnosis of neonatal illness*. *Diagnostics*, 15(4), 478. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15040478>
109. Erdei, J., Tóth, A., Nagy, A., Nyakundi, B. B., Fejes, Z., Nagy, B., Jr., Novák, L., Bognár, L., Balogh, E., Paragh, G., Kappelmayer, J., Bácsi, A., & Jeney, V. (2020). *The role of hemoglobin oxidation products in triggering inflammatory response upon intraventricular hemorrhage in premature infants*. *Frontiers in Immunology*, 11, Article 228. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00228>
110. Ehrhardt, H., et al. (2025). Five-minute Apgar scores and its prognostic value for mortality and severe morbidity in very preterm infants: A multinational cohort study. *BJOG*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.18291>
111. European Foundation for the Care of Newborn Infants. (2022). *Follow-up & continuing care* (European standards of care for newborn health). <https://www.efcni.org/activities/projects/european-standards-of-care-for-newborn-health/>
112. Fanning, A., Pegorer, E., Pavel, A. M., Mathieson, S. R., Walsh, B. H., & Boylan, G. B. (2025). Background EEG grading for the assessment of neonatal encephalopathy in full-term neonates. *Seminars in Perinatology*, Article 152163. Elsevier (WB Saunders).
113. Faisal, M., Vedin, T., Edelhamre, M., & Forberg, J. L. (2023). Diagnostic performance of biomarker S100B and guideline adherence in routine care of mild head trauma. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*, 31(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s13049-022-01062-w>
114. Faix, R. G., Laptook, A. R., Shankaran, S., Eggleston, B., Chowdhury, D., Heyne, R. J., Das, A., Pedroza, C., Tyson, J. E., Wusthoff, C., Bonifacio, S. L., Sánchez, P. J., Yoder, B. A., Laughon, M. M., Vasil, D. M., Van Meurs, K. P., Crawford, M. M., Higgins, R. D., Poindexter, B. B., Colaizy, T. T., ... Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2025). Whole-Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy in Preterm Infants 33 to 35

- Weeks' Gestation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics*, 179(4), 396–406.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2024.6613>
115. Farooqi, A., Hakansson, S., Serenius, F., Kallen, K., Björklund, L., Normann, E., Domellöf, M., Ådén, U., Abrahamsson, T., Elfvin, A., Sävman, K., Bergström, P. U., Stephansson, O., Ley, D., Hellstrom-Westas, L., & Norman, M. (2023). One-year survival and outcomes of infants born at 22 and 23 weeks of gestation in Sweden 2004-2007, 2014-2016 and 2017-2019. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 109(1), 10–17. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2022-325164>
116. Fejes, Z., Pócsi, M., Takai, J., Erdei, J., Tóth, A., Balogh, E., Ruzsnyák, Á., Fenyvesi, F., Nagy, A., Kappelmayer, J., Jeney, V., & Nagy, B., Jr. (2021). Preterm Intraventricular Hemorrhage-Induced Inflammatory Response in Human Choroid Plexus Epithelial Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8648. <https://doi.org/10.3390/ijms22168648>
117. Fernandez Trahan, K., Shelton, E. L., & Gillam-Krakauer, M. (2025). Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants: Update on Current Diagnostic and Treatment Options. *Current treatment options in cardiovascular medicine*, 27(1), 43. <https://doi.org/10.1007/s11936-025-01101-6>
118. Fleiss, B., Stolp, H., & Gressens, P. (2020). Cortical Gray Matter Injury in Encephalopathy of Prematurity: Link to Neurodevelopmental Disorders. *Frontiers in Neurology*, 11, 575. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00575>
119. Franchina, M., Cavalcoli, F., Falco, O., La Milia, M., Elvevi, A., & Massironi, S. (2024). *Biochemical markers for neuroendocrine tumors: Traditional circulating markers and recent development-A comprehensive review*. *Diagnostics*, 14(12), 1289. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14121289>
120. Gabriel, L. S., Ferreira Júnior, V. D., Pereira, M. O. A., Marques, D. G. d. M., Vallejos, V. M. R., & Barros-Pinheiro, M. (2026). *Inflammatory Biomarkers and Neurotrophic Factors in Preterm Newborns as Predictors of Motor Development: A Systematic Review*. *Pediatric Reports*, 18(1), 7. <https://doi.org/10.3390/pediatric18010007>

121. Gaillard, F., Ibrahim, D., Walizai, T., et al. (2025, June 9). Normal myelination. *Radiopaedia*. <https://doi.org/10.53347/rID-5776>
122. Gang, S., Janko, J., Lamprecht, E., Riedl, D., Konzett, K., & Simma, B. (2024). Significant correlation between serum biomarkers and outcome in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 113(12), 2543–2549. <https://doi.org/10.1111/apa.17368>
123. Galinsky, R., Lear, C. A., Dean, J. M., Wassink, G., Dhillon, S. K., Fraser, M., Davidson, J. O., Bennet, L., & Gunn, A. J. (2018). Complex interactions between hypoxia-ischemia and inflammation in preterm brain injury. *Developmental medicine and child neurology*, 60(2), 126–133. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13629>
124. García Domínguez, J. M., Villar, L. M., Arrambide, G., Blanco, Y., Calles, M. C., Casanova, B., Castillo-Triviño, T., Costa-Frossard França, L., Eichau, S., Hernández Pérez, M. Á., Landete, L., Meca Lallana, J., Oreja-Guevara, C., Prieto, J. M., Querol, L., & Caminero, A. B. (2025). *Relevance of serum neurofilament light chain determination as a biomarker in multiple sclerosis: Consensus of the Spanish Society of Neurology's Study Group on Multiple Sclerosis and Related Neuroimmune Diseases*. *Neurología*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2025.501928>
125. Gardella, B., Dominoni, M., Caporali, C., Cesari, S., Fiandrino, G., Longo, S., De Vito, G. B., Naboni, C., Tonduti, D., Perotti, G., Orcesi, S., & Spinillo, A. (2021). Placental features of fetal vascular malperfusion and infant neurodevelopmental outcomes at 2 years of age in severe fetal growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*, 225(4), 413.e1–413.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.037>
126. Gaulee, P., Yang, Z., Sura, L., Xu, H., Rossignol, C., Weiss, M. D., & Bliznyuk, N. (2022). Concentration of serum biomarkers of brain injury in neonates with a low cord pH with or without mild hypoxic-ischemic encephalopathy. *Frontiers in Neurology*, 13, Article 934755. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.934755>
127. Gayger-Dias, V., Vizquete, A. F., Rodrigues, L., Wartchow, K. M., Bobermin, L., Leite, M. C., Quincozes-Santos, A., Kleindienst, A., & Gonçalves, C. A. (2023). How S100B crosses brain barriers and why it is considered a peripheral marker of brain

- injury. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 248(22), 2109–2119. <https://doi.org/10.1177/15353702231214260>
128. Gilard, V., Tebani, A., Bekri, S., & Marret, S. (2020). Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Infants: A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2447. <https://doi.org/10.3390/jcm9082447>
129. Goeral, K., Hauck, A., Atkinson, A., Wagner, M. B., Pimpel, B., Fuiko, R., Klebermass-Schrehof, K., Leppert, D., Kuhle, J., Berger, A., Olischar, M., & Wellmann, S. (2021). Early life serum neurofilament dynamics predict neurodevelopmental outcome of preterm infants. *Journal of neurology*, 268(7), 2570–2577. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10429-5>
130. Gopagondanahalli, K. R., Li, J., Fahey, M. C., Hunt, R. W., Jenkin, G., Miller, S. L., & Malhotra, A. (2016). *Preterm hypoxic–ischemic encephalopathy*. *Frontiers in Pediatrics*, 4, Article 114. <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00114>
131. Greco, P., Nencini, G., Piva, I., Scioscia, M., Volta, C. A., Spadaro, S., Neri, M., Bonaccorsi, G., Greco, F., Cocco, I., Sorrentino, F., D'Antonio, F., & Nappi, L. (2020). Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta neurologica Belgica*, 120(2), 277–288. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01308-3>
132. Guiducci, S., Cresi, F., & Cavallo, L. (2022). *Neonatal Hyperglycemia and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants: A Review*. *Nutrients*, 14(20), 4276. <https://doi.org/10.3390/nu14204276>
133. Guillot, M., Guo, T., Ufkes, S., Schneider, J., Synnes, A., Chau, V., Grunau, R. E., & Miller, S. P. (2020). Mechanical Ventilation Duration, Brainstem Development, and Neurodevelopment in Children Born Preterm: A Prospective Cohort Study. *The Journal of pediatrics*, 226, 87–95.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.039>
134. Guillot, M., Sebastianski, M., & Lemyre, B. (2021). Comparative performance of head ultrasound and MRI in detecting preterm brain injury and predicting outcomes: A systematic review. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 110(5), 1425–1432. <https://doi.org/10.1111/apa.15670>

135. Gussenhoven, R., et al. (2018). Chorioamnionitis, neuroinflammation, and injury: Timing is key in the preterm ovine fetus. *Journal of Neuroinflammation*, 15, 113. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1149-x>
136. Gyamfi-Bannerman, C., Clifton, R. G., Tita, A. T. N., Blackwell, S. C., Longo, M., de Voest, J. A., O'Shea, T. M., Bousleiman, S. Z., Ortiz, F., Rouse, D. J., Metz, T. D., Saade, G. R., Rood, K. M., Heyborne, K. D., Thorp, J. M., Jr, Swamy, G. K., Grobman, W. A., Gibson, K. S., El-Sayed, Y. Y., Macones, G. A., ... Eunice Kennedy Shriver Maternal-Fetal Medicine Units Network (2024). Neurodevelopmental Outcomes After Late Preterm Antenatal Corticosteroids: The ALPS Follow-Up Study. *JAMA*, 331(19), 1629–1637. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.4303>
137. Haga, M., Nishimura, E., Oshima, A., Miyahara, N., Oka, S., Motojima, Y., ... Namba, F. (2024). *Prolonged oligohydramnios and the adverse composite outcome of death or severe neurodevelopmental impairment at 3 years of age in infants born at 22–29 gestational weeks*. *Early Human Development*, 197, Article 106100. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2024.106100>
138. Hand, I. L., Shellhaas, R. A., Milla, S. S., Committee on Fetus and Newborn, Section on Neurology, Section on Radiology, Cummings, J. J., Adams-Chapman, I. S., Aucott, S. W., Goldsmith, J. P., Kaufman, D. A., Martin, C. R., Puopolo, K. M., Hartman, A. L., Bonkowsky, J. L., Capal, J. K., Lotze, T. E., Urion, D. K., Alazraki, A. L., Annam, A., Benya, E., Brown, B. P., Otero, H. J., & Richer, E. (2020). Routine neuroimaging of the preterm brain. *Pediatrics*, 146(5), e2020029082. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-029082>
139. Haydinger, C. D., Ashander, L. M., Tan, A. C. R., & Smith, J. R. (2023). Intercellular Adhesion Molecule 1: More than a Leukocyte Adhesion Molecule. *Biology*, 12(5), 743. <https://doi.org/10.3390/biology12050743>
140. Hee Chung, E., Chou, J., & Brown, K. A. (2020). Neurodevelopmental outcomes of preterm infants: a recent literature review. *Translational pediatrics*, 9(Suppl 1), S3–S8. <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.10>
141. Hinojosa-Rodríguez, M., Harmony, T., Carrillo-Prado, C., Van Horn, J. D., Irimia, A., Torgerson, C., & Jacokes, Z. (2017). *Clinical neuroimaging in the preterm*

- infant: Diagnosis and prognosis.* *NeuroImage: Clinical*, 16, 355–368.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.08.014>
142. Holper, S., Watson, R., & Yassi, N. (2022). Tau as a Biomarker of Neurodegeneration. *International journal of molecular sciences*, 23(13), 7307.
<https://doi.org/10.3390/ijms23137307>
143. Hossain, I., Marklund, N., Czeiter, E., Hutchinson, P., & Buki, A. (2023). Blood biomarkers for traumatic brain injury: A narrative review of current evidence. *Brain & spine*, 4, 102735. <https://doi.org/10.1016/j.bas.2023.102735>
144. Hu, J., Xie, S., Li, W., & Zhang, L. (2023). *Diagnostic and prognostic value of serum S100B in sepsis-associated encephalopathy: A systematic review and meta-analysis.* *Frontiers in Immunology*, 14, Article 1102126.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1102126>
145. Huntingford, S. L., Boyd, S. M., McIntyre, S. J., Goldsmith, S. C., Hunt, R. W., & Badawi, N. (2024). Long-Term Outcomes Following Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Clinics in perinatology*, 51(3), 683–709.
<https://doi.org/10.1016/j.clp.2024.04.008>
146. Inder, T. E., de Vries, L. S., Ferriero, D. M., Grant, P. E., Ment, L. R., Miller, S. P., & Volpe, J. J. (2021). Neuroimaging of the Preterm Brain: Review and Recommendations. *The Journal of pediatrics*, 237, 276–287.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.06.014>
147. Jacobs Sariyar, A., van Pesch, V., Nassogne, M. C., Moniotte, S., & Momeni, M. (2023). Usefulness of serum neurofilament light in the assessment of neurologic outcome in the pediatric population: a systematic literature review. *European journal of pediatrics*, 182(5), 1941–1948. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04793-1>
148. Jain, D., & Kumar, A. (2025). *Impact of early-life antibiotic exposure on gut microbiota and neurodevelopmental outcomes in infants.* *International Journal of Life Sciences, Biotechnology and Pharma Research*, 14(9), 1218–1221.
https://doi.org/10.69605/ijlbpr_14.9.2025.200

149. Jantzie, L. L., & Robinson, S. (2020). *Placenta and perinatal brain injury: The gateway to individualized therapeutics and precision neonatal medicine*. *Pediatric Research*, 87(5), 807–808. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0807-8>
150. Jiang, Q., Wen, J., Ding, Y., & Cui, H. (2025). From vulnerability to resilience: unraveling the role of oxidative stress in preterm brain injury. *Italian journal of pediatrics*, 51(1), 232. <https://doi.org/10.1186/s13052-025-02079-4>
151. Kadioğlu Şimşek, G., Siyah Bilgin, B., Bütün Türk, Ş., Tufan, N., Kanmaz Kutman, H. G., & Canpolat, F. E. (2024). Is there a relationship between carbon dioxide fluctuations and intraventricular hemorrhage in preterm infants? *Cam & Sakura Medical Journal*, 4(2), 70–74. <https://doi.org/10.4274/csmedj.galenos.2024.2024-6-4>
152. Kaiser, E. (1989). *Clinical biochemistry of neuron specific enolase*. *Clinical Chimica Acta*, 183(3), 285–300. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(89\)90268-4](https://doi.org/10.1016/0009-8981(89)90268-4)
153. Kaltsogianni, O., Dassios, T., & Greenough, A. (2025). Oxidant Stress, Hyperoxia/Hypoxia and Neonatal Respiratory Disorders. *Antioxidants*, 14(12), 1389. <https://doi.org/10.3390/antiox14121389>
154. Kamity, R., Kapavarapu, P. K., & Chandel, A. (2021). Feeding Problems and Long-Term Outcomes in Preterm Infants-A Systematic Approach to Evaluation and Management. *Children*, 8(12), 1158. <https://doi.org/10.3390/children8121158>
155. Kang, S. J., Kim, J. S., & Park, S. M. (2018). Ubiquitin C-terminal Hydrolase L1 Regulates Lipid Raft-dependent Endocytosis. *Experimental neurobiology*, 27(5), 377–386. <https://doi.org/10.5607/en.2018.27.5.377>
156. Kartam, M., et al. (2022). Late-onset sepsis in preterm neonates is associated with higher risks of cerebellar hemorrhage and lower motor scores at 3 years of age. *Oman Medical Journal*, 37(3). <https://doi.org/10.5001/omj.2022.41>
157. Kasíková, M., Brož, P., Dort, J., & Topolčan, O. (2025). *Current approaches to predicting intraventricular hemorrhage in preterm neonates using blood biomarkers*. *Frontiers in Pediatrics*, 13, Article 1706119. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1706119>
158. Keski-Pukkila, M., Karr, J. E., Posti, J. P., Berghem, K., Kotilainen, A. K., Blennow, K., Zetterberg, H., Iverson, G. L., & Luoto, T. M. (2024). Preliminary Evaluation of the Scandinavian Guidelines for Initial Management of Minimal, Mild,

- and Moderate Head Injuries with Glial Fibrillary Acidic Protein. *Neurotrauma reports*, 5(1), 50–60. <https://doi.org/10.1089/neur.2023.0077>
159. Kinney, H. C., & Volpe, J. J. (2018). *Encephalopathy of prematurity: Neuropathology*. In J. J. Volpe (Ed.), *Volpe's neurology of the newborn* (6th ed., pp. 389–404). Elsevier.
160. Kong, H., Lou, X., & Li, Z. (2024). *Emotional EEG recognition and classification based on GCN combined with LSTM*. In Proceedings of the 2024 IEEE International Conference on Medical Artificial Intelligence (MedAI) (pp. 294–301). IEEE. <https://doi.org/10.1109/MedAI62987.2024.10803489>
161. Koce, M., Jerin, A., Plut, D., Erčulj, V., Kornhauser Cerar, L., & Grosek, S. (2022). *No increase in GFAP and S-100B in very preterm infants with mild periventricular leukomalacia or intraventricular hemorrhage: A pilot study*. *Croatian Medical Journal*, 63(6), 564–569. <https://doi.org/10.3325/cmj.2022.63.564>
162. Köstekci, Y. E., Aydın, A., Arga, G., Ramoğlu, M. G., Okulu, E., Özdemir, H., Uçar, T., Karahan, Z. C., Erdeve, Ö., Atasay, B., & Arsan, S. (2024). *Diagnostic challenge in a preterm infant with multiorgan failure: SARS-CoV-2 infection or neonatal multisystem inflammatory syndrome?* *Pediatrics & Neonatology*, 65(4), 404–405. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2024.01.003>
163. Kratimenos, P., Sanidas, G., Simonti, G., Byrd, C., & Gallo, V. (2025). *The shifting landscape of the preterm brain*. *Neuron*, 113(13), 2042–2064. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2025.03.024>
164. Kumar Krishnegowda, V., Ramaswamy, V. V., Bandiya, P., Bandyopadhyay, T., Abiramalatha, T., Prasath, A., & Trevisanuto, D. (2025). *Early electroencephalography and amplitude-integrated electroencephalography for the prediction of neurodevelopmental outcomes in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis*. *Neonatology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1159/000548737>
165. Kürner, K., Bernhard, J., Kunze, M., Binder, H., Heinen, F., Hilgendorff, A., Kuhle, J., Wellmann, S., & Kuno-Kids Study Group. (2022). *Vaginal delivery is associated with higher neonatal neurofilament light chain concentrations: Results from*

- the KUNO-Kids birth cohort*. *Neonatology*, 119(6), 769–776.
<https://doi.org/10.1159/000526472>
166. Kyng, K. J., Wellmann, S., Lehnerer, V., Hansen, L. H., Kuhle, J., & Henriksen, T. B. (2023). Neurofilament light chain serum levels after hypoxia–ischemia in a newborn piglet model. *Frontiers in Pediatrics*, 10, Article 1068380.
<https://doi.org/10.3389/fped.2022.1068380>
167. La Civita, E., Nicoletta, V., Fiorenza, M., Cosimato, V., Castaldo, G., Brescia Morra, V., Moccia, M., & Terracciano, D. (2025). Advancing clinical use of neurofilament light chain: Translational insights from research to routine practice. *Biomarker Insights*, 20, 11772719251364018.
<https://doi.org/10.1177/11772719251364018>
168. Lahr, B. E., Brunsch, C. L., Dikkers, R., Bos, A. F., & Kooi, E. M. W. (2024). Cerebrovascular Autoregulation in Preterm Infants Using Heart Rate or Blood Pressure: A Pilot Study. *Children*, 11(7), 765. <https://doi.org/10.3390/children11070765>
169. Lai, R., Li, B., & Bishnoi, R. (2024). P-tau217 as a Reliable Blood-Based Marker of Alzheimer's Disease. *Biomedicines*, 12(8), 1836.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines12081836>
170. Lear, C. A., Lear, B. A., Davidson, J. O., King, V. J., Maeda, Y., McDouall, A., Dhillon, S. K., Gunn, A. J., & Bennet, L. (2024). Dysmaturation of sleep state and electroencephalographic activity after hypoxia-ischaemia in preterm fetal sheep. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 44(8), 1376–1392.
<https://doi.org/10.1177/0271678X241236014>
171. Lembo, C., Buonocore, G., & Perrone, S. (2021). Oxidative Stress in Preterm Newborns. *Antioxidants*, 10(11), 1672. <https://doi.org/10.3390/antiox10111672>
172. Li, J., Liu, X., Chen, M., Wang, J., & Wang, X. (2021). *Values of serum CA125, NSE and 24-hour urine VMA in diagnosis and prediction of treatment of paediatric neuroblastoma*. *International Journal of Clinical Practice*, 75(12), e14932.
<https://doi.org/10.1111/ijcp.14932>

173. Li Y, Zhang Z, Mo Y, Wei Q, Jing L, Li W, Luo M, Zou L, Liu X, Meng D and Shi Y (2023). *A prediction model for short-term neurodevelopmental impairment in preterm infants*. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1166800. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1166800>
174. Liang, Z., Damianou, A., Vendrell, I., Jenkins, E., Lassen, F. H., Washer, S. J., ... Kessler, B. M. (2024). *Proximity proteomics reveals UCH-L1 as an essential regulator of NLRP3-mediated IL-1 β production in human macrophages and microglia*. *Cell Reports*, 43(5), 114152. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114152>
175. Lindblad, C., Pin, E., Just, D., Al Nimer, F., Nilsson, P., Bellander, B. M., Svensson, M., Piehl, F., & Thelin, E. P. (2021). Fluid proteomics of CSF and serum reveal important neuroinflammatory proteins in blood-brain barrier disruption and outcome prediction following severe traumatic brain injury: a prospective, observational study. *Critical care (London, England)*, 25(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03503-x>
176. Lloyd, R. O., O'Toole, J. M., Livingstone, V., Filan, P. M., & Boylan, G. B. (2021). Can EEG accurately predict 2-year neurodevelopmental outcome for preterm infants?. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 106(5), 535–541. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319825>
177. Lockhart, [ініціали/співаєт. потребують звірки]. (2023). Classification performance of the Ages and Stages Questionnaire: Influence of maternal education level. *Children*, 10(3), 449. <https://doi.org/10.3390/children10030449>
178. Marlow, N., Ni, Y., Lancaster, R., Suonpera, E., Bernardi, M., Fahy, A., Larsen, J., Trickett, J., Hurst, J. R., Morris, J., Wolke, D., & Johnson, S. (2021). No change in neurodevelopment at 11 years after extremely preterm birth. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 106(4), 418–424. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320650>
179. Martinello, K., Hart, A. R., Yap, S., Mitra, S., & Robertson, N. J. (2017). Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 102(4), F346–F358. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309639>

180. Martinsen, V., & Kursula, P. (2022). Multiple sclerosis and myelin basic protein: insights into protein disorder and disease. *Amino acids*, 54(1), 99–109. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03111-7>
181. Martinez-Biarge, M., Diez-Sebastian, J., Wusthoff, C. J., Mercuri, E., & Cowan, F. M. (2013). *Antepartum and intrapartum factors preceding neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy*. *Pediatrics*, 132(4), e952–e959. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0511>
182. Martinez-Biarge, M., & Cowan, F. M. (2025). *Hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants*. In *Neonatal brain injury: An illustrated guide for clinicians counselling parents and caregivers* (pp. 89–96). Springer Nature Switzerland. https://doi.org/10.1007/978-3-031-55972-3_7
183. Martyniuk, V. Yu., Shveikina, V. B., Znamenska, T. K., & Nikulina, L. I. (2020). *Features of pathogenesis and early diagnostic criteria of hypoxic-ischemic brain injury in newborns (Part 1)*. *International Neurological Journal*, 16(7), 6–15. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.7.2020.218241>
184. Martyniuk, V. Yu., Shveikina, V. B., Znamenska, T. K., & Nikulina, L. I. (2020). *Features of pathogenesis and early diagnostic criteria of hypoxic-ischemic brain injury in newborns (Part 2)*. *International Neurological Journal*, 16(8), 5–14. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.8.2020.221955>
185. Manzini, E., Borellini, M., Belardi, P., et al. (2024). *Factors associated with mortality and neurodevelopmental impairment at 12 months in asphyxiated newborns: A retrospective cohort study in rural Tanzania from January 2019 to June 2022*. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 24, Article 660. <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06837-w>
186. Metallinou, D., Karampas, G., Nyktari, G., Iacovidou, N., Lykeridou, K., & Rizos, D. (2022). Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker of brain injury in premature neonates. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 22(1), 46–53. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2021.6205>
187. Metallinou, D., Karampas, G., Pavlou, M.-L., Louma, M.-I., Mantzou, A., Sarantaki, A., Nanou, C., Gourounti, K., Tzeli, M., Pantelaki, N., Tzamakos, E.,

- Boutsikou, T., Lykeridou, A., & Iacovidou, N. (2024). Serum Neuron-Specific Enolase as a Biomarker of Neonatal Brain Injury-New Perspectives for the Identification of Preterm Neonates at High Risk for Severe Intraventricular Hemorrhage. *Biomolecules*, *14*(4), 434. <https://doi.org/10.3390/biom14040434>
188. Miller, S. P., & Ferriero, D. M. (2009). *From selective vulnerability to connectivity: Insights from newborn brain imaging*. *Trends in Neurosciences*, *32*(9), 496–505. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.05.010>
189. Mir, I. N., Machie, M., Clarke, R., Brown, L. S., Leon, R., Wisnowski, J. L., & Chalak, L. (2025). *Impact of fetal inflammatory response on brain MRI abnormalities in extremely preterm infants*. *Pediatric Research*, *98*, 2203–2210. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04230-7>
190. Mohammad, K., Scott, J. N., Leijser, L. M., Zein, H., Afifi, J., Piedboeuf, B., de Vries, L. S., van Wezel-Meijler, G., Lee, S. K., & Shah, P. S. (2021). *Consensus approach for standardizing the screening and classification of preterm brain injury diagnosed with cranial ultrasound: A Canadian perspective*. *Frontiers in Pediatrics*, *9*, Article 618236. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.618236>
191. Molloy, E.J., El-Dib, M., Soul, J. *et al.* Neuroprotective therapies in the NICU in preterm infants: present and future (Neonatal Neurocritical Care Series). *Pediatr Res* *95*, 1224–1236 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02895-6>
192. Morgan, C., Fetters, L., Adde, L., Badawi, N., Bancale, A., Boyd, R. N., Chorna, O., Cioni, G., Damiano, D. L., Darrah, J., de Vries, L. S., Dusing, S., Einspieler, C., Eliasson, A.-C., Ferriero, D., Fehlings, D., Forssberg, H., Gordon, A. M., Greaves, S., ... Novak, I. (2021). *Early intervention for children aged 0 to 2 years with or at high risk of cerebral palsy: International clinical practice guideline based on systematic reviews*. *JAMA Pediatrics*, *175*(8), 846–858. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0878>
193. Mulkey, S. B., & Plessis, A. D. (2018). The Critical Role of the Central Autonomic Nervous System in Fetal-Neonatal Transition. *Seminars in pediatric neurology*, *28*, 29–37. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2018.05.004>

194. McGowan, M. M., O'Kane, A. C., Vezina, G., Chang, T., Bendush, N., Glass, P., Gai, J., Bost, J., Everett, A. D., & Massaro, A. N. (2021). Serial plasma biomarkers of brain injury in infants with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Pediatric research*, *90*(6), 1228–1234. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01405-w>
195. McLean, G., Razak, A., Ditchfield, M., Malhotra, A., & Lombardo, P. (2026). Cranial ultrasound at 6 weeks postnatal age versus term equivalent age in high-risk preterm infants: A prospective cohort study. *Ultrasound in Medicine & Biology*, *52*(1), 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2025.09.014>
196. Nafash, M. N., Svirsky, S. E., Zeng, X., Chen, Y., Kofler, J. K., Cohen, A. D., Okonkwo, D. O., Lopez, O. L., Puccio, A. M., & Karikari, T. K. (2025). Plasma brain-derived tau: analytical and clinical validation of the first commercial immunoassay. *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 2025.07.21.25331193. <https://doi.org/10.1101/2025.07.21.25331193>
197. National Institute for Health and Care Excellence. (2021). *Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment (NG195)* <https://www.nice.org.uk/guidance/ng195>
198. National Institute for Health and Care Excellence. (2023). *Intrapartum care (NICE guideline NG235)*. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng235>
199. Neil, J. J., & Volpe, J. J. (2018). *Encephalopathy of prematurity: Clinical-neurological features, diagnosis, imaging, prognosis, therapy*. In J. J. Volpe (Ed.), *Volpe's neurology of the newborn* (6th ed., pp. 425–457). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42876-7.00016-8>
200. Necula, A. I., Stoiciu, R., Radulescu Botica, R., Durdu, C. E., & Bohiltea, R. (2025). *Neurological outcomes in late preterm infants: An updated review of recent research and clinical insights*. *Diagnostics*, *15*(12), 1514. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15121514>
201. Neubauer, V., Djurdjevic, T., Griesmaier, E., Biermayr, M., Gizewski, E. R., & Kiechl-Kohlendorfer, U. (2017). Routine Magnetic Resonance Imaging at Term-

- Equivalent Age Detects Brain Injury in 25% of a Contemporary Cohort of Very Preterm Infants. *PLOS ONE*, 12(1), e0169442. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169442>
202. Ní Leidhin, C., Paddock, M., Parizel, P. M., Warne, R. R., Shipman, P., & Lakshmanan, R. (2025). Paediatric cranial ultrasound: assessment of the preterm brain. *Insights into imaging*, 16(1), 158. <https://doi.org/10.1186/s13244-025-02030-5>
203. Nist, M. D. (2026). *Disparities in preterm infant outcomes*. *MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing*, 51(1), 50. <https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000001158>
204. Niutanen, U., Harra, T., Lano, A., & Metsäranta, M. (2020). Systematic review of sensory processing in preterm children reveals abnormal sensory modulation, somatosensory processing and sensory-based motor processing. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 109(1), 45–55. <https://doi.org/10.1111/apa.14953>
205. Nordvik, T., Schumacher, E. M., Larsson, P. G., Pripp, A. H., Løhaugen, G. C., & Stiris, T. (2022). Early spectral EEG in preterm infants correlates with neurocognitive outcomes in late childhood. *Pediatric research*, 92(4), 1132–1139. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01915-7>
206. Norman, M., Hallberg, B., Abrahamsson, T., Björklund, L. J., Domellöf, M., Farooqi, A., ... Håkansson, S. (2019). *Association between year of birth and 1-year survival among extremely preterm infants in Sweden during 2004–2007 and 2014–2016*. *JAMA*, 321(12), 1188–1199. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2021>
207. Notarbartolo, V., Badiane, B. A., Angileri, V. M., Piro, E., & Giuffrè, M. (2024). Antioxidant therapy in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: Adjuvant or future alternative to therapeutic hypothermia? *Metabolites*, 14(11), 630. <https://doi.org/10.3390/metabo14110630>
208. Obladen, M. (2018). From “apparent death” to “birth asphyxia”: A history of blame. *Pediatric Research*, 84, 787–793. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.238>
209. Ohuma, E. O., Moller, A. B., Bradley, E., Chakwera, S., Hussain-Alkhateeb, L., Lewin, A., ... Moran, A. C. (2023). *National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: A systematic analysis*. *The Lancet*, 402(10409), 1261–1271.

210. Okazaki, K., Nakamura, S., Koyano, K., Konishi, Y., Kondo, M., & Kusaka, T. (2023). *Neonatal asphyxia as an inflammatory disease: Reactive oxygen species and cytokines*. *Frontiers in Pediatrics*, 11, Article 1070743. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1070743>
211. Olsen, L., Sparsø, T., Weinsheimer, S. M., Dos Santos, M. B. Q., Mazin, W., Rosengren, A., Sanchez, X. C., Hoeffding, L. K., Schmock, H., Baekvad-Hansen, M., Bybjerg-Grauholm, J., Daly, M. J., Neale, B. M., Pedersen, M. G., Agerbo, E., Mors, O., Børghlum, A., Nordentoft, M., Hougaard, D. M., Mortensen, P. B., ... Werge, T. (2018). Prevalence of rearrangements in the 22q11.2 region and population-based risk of neuropsychiatric and developmental disorders in a Danish population: a case-cohort study. *The lancet. Psychiatry*, 5(7), 573–580. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30168-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30168-8)
212. Ong, W. J., et al. (2024). Impact of neonatal sepsis on neurocognitive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatrics*, 24, Article 4977. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04977-8>
213. Ophelders, D. R. M. G., Gussenhoven, R., Klein, L., Jellema, R. K., Westerlaken, R. J. J., Hütten, M. C., Vermeulen, J., Wassink, G., Gunn, A. J., & Wolfs, T. G. A. M. (2020). Preterm Brain Injury, Antenatal Triggers, and Therapeutics: Timing Is Key. *Cells*, 9(8), 1871. <https://doi.org/10.3390/cells9081871>
214. Orton, O., & Bilgin, A. (2024). *Maternal depression and sleep problems in early childhood: A meta-analysis*. *Child Psychiatry & Human Development*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s10578-024-01717-y>
215. Palomero-Sierra, B., Sánchez-Gómez, V., Magán-Maganto, M., Bejarano-Martín, Á., Ruiz-Ayúcar, I., de Vena-Díez, V. B., Mannarino, G. V., Díez-Villoria, E., & Canal-Bedia, R. (2025). *Early social communication and language development in moderate-to-late preterm infants: A longitudinal study*. *Frontiers in Psychology*, 16, Article 1556416. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2025.1556416>
216. Palomo, M., Moreno-Castaño, A. B., Salas, M. Q., Escribano-Serrat, S., Rovira, M., Guillen-Olmos, E., Fernandez, S., Ventosa-Capell, H., Youssef, L., Crispi, F., Nomdedeu, M., Martinez-Sanchez, J., De Moner, B., & Diaz-Ricart, M. (2023).

Endothelial activation and damage as a common pathological substrate in different pathologies and cell therapy complications. *Frontiers in Medicine*, 10, Article 1285898.

<https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1285898>

217. Pandjarova, I., Mercieca, D., Gijtenbeek, R. G., Pereira, J. O., Fantin, A., Castaldo, N., ... Aujayeb, A. (2024). *Small cell lung cancer and neuroendocrine tumours.* *Breathe*, 20(3).

218. Parmentier, C. E. J., El Bakkali, L., Verhagen, E. A., Steggerda, S. J., Alderliesten, T., Lequin, M. H., van de Pol, L. A., Benders, M. J. N. L., van Bel, F., Koopman-Esseboom, C., de Haan, T. R., de Vries, L. S., & Groenendaal, F. (2024). *Brain MRI injury patterns across gestational age among preterm infants with perinatal asphyxia.* *Neonatology*, 121(5), 616–626. <https://doi.org/10.1159/000538986>

219. Paulsen, M. E., & Rao, R. B. (2022). Cerebral Effects of Neonatal Dysglycemia. *Clinics in perinatology*, 49(2), 405–426. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2022.02.008>

220. Paulsen, V., Thoresen, S. H., & Wendelborg, C. (2023). *Outcomes in adulthood among former child welfare services recipients: Findings from a Norwegian registry study covering two decades.* *European Journal of Social Work*, 26(3), 411–427. <https://doi.org/10.1080/13691457.2021.2016646>

221. Pawale, D., Fursule, A., Tan, J., Wagh, D., Patole, S., & Rao, S. (2025). *Prevalence of hearing impairment in neonatal encephalopathy due to hypoxia–ischemia: A systematic review and meta-analysis.* *Pediatric Research*, 97(3), 953–971. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03352-9>

222. Pereira, A., Balen, S. A., & Pereira, S. A. (2024). *Postnatal brain development in moderate and late preterm infants: Challenges and context-relevant interventions.* *Frontiers in Psychology*, 15, Article 1511981. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1511981>

223. Peterson, B. S., Delavari, S., Sadik, J., Ersland, L., Elgen, I. B., Sawardekar, S., ... Aukland, S. M. (2025). *Brain tissue microstructure in a prospective, longitudinal, population-based cohort of preterm and term-born young adults.* *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 66(5), 635–649. <https://doi.org/10.1111/jcpp.14069>

224. Peterson, L. S., Roy, S., Jain, V. G., Merhar, S. L., Harpster, K., Parikh, N. A., ... Cincinnati Infant Neurodevelopment Early Prediction Study (CINEPS) Investigators. (2025). *Histologic chorioamnionitis and neurodevelopment in preterm infants*. *JAMA Network Open*, 8(9), e2531158. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.31158>
225. Pietruszewski, L., Moore-Clingenpeel, M., Moellering, G. C., Lewandowski, D., Batterson, N., & Maitre, N. L. (2022). *Predictive value of the Test of Infant Motor Performance and the Hammersmith Infant Neurological Examination for cerebral palsy in infants*. *Early Human Development*, 174, 105665. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2022.105665>
226. Pignataro, G., Sacco Fernandez, M., Candelli, M., Rozzi, G., Piccioni, A., Forte, E., & Franceschi, F. (2025). Blood-Based Biomarkers for Traumatic Brain Injury: A New Era in Diagnosis and Prognosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(24), 12158. <https://doi.org/10.3390/ijms262412158>
227. Pressler, R. M., Abend, N. S., Auvin, S., Boylan, G. B., Brigo, F., Cilio, M. R., ... Hartmann, H. (2023). *Treatment of seizures in the neonate: Guidelines and consensus-based recommendations-Special report from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures*. *Epilepsia*, 64(9), 2134–2150. <https://doi.org/10.1111/epi.17658>
228. Pryzmont, M., Kościuczuk, U., & Maciejczyk, M. (2025). Biomarkers of traumatic brain injury: Narrative review and future prospects in neurointensive care. *Frontiers in Medicine*, 12, Article 1539159. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1539159>
229. Qu, Y., Jin, H., Abuduxukuer, R., et al. (2024). The association between serum S100 β levels and prognosis in acute stroke patients after intravenous thrombolysis: A multicenter prospective cohort study. *BMC Medicine*, 22, 304. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03517-6>
230. Quinn, M. K., Lee, H. C., Profit, J., & Chu, A. (2024). *Trends in retinopathy of prematurity among preterm infants in California, 2012 to 2021*. *JAMA Ophthalmology*, 142(11), 1055–1061. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2024.3476>

231. Ramljak, M., Freitas-Andrade, M., Lacoste, B., Aguilar-Valles, A., & Salmaso, N. (2025). *Glial cell interactions in neonatal hypoxic–ischemic injury*. *Glial Health Research*, 2, Article 100006. <https://doi.org/10.1016/j.ghres.2025.100006>
232. Rao, L. M., & Marcuccilli, C. J. (2017). *Seizures in the preterm neonate*. *NeoReviews*, 18(1), e52–e59. <https://doi.org/10.1542/neo.18-1-e52>
233. Razak, A., Johnston, E., Sackett, V., Clark, M., Charlton, M., Zhou, L., ... Malhotra, A. (2024). *Early neurodevelopmental assessments for predicting long-term outcomes in infants at high risk of cerebral palsy*. *JAMA Network Open*, 7(5), e2413550. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.13550>
234. Rocha-Ferreira, E., Kelen, D., Faulkner, S., Broad, K. D., Chandrasekaran, M., Kerényi, Á., ... Robertson, N. J. (2017). *Systemic pro-inflammatory cytokine status following therapeutic hypothermia in a piglet hypoxia–ischemia model*. *Journal of Neuroinflammation*, 14, Article 44. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0805-9>
235. Rothlein, R., Dustin, M. L., Marlin, S. D., & Springer, T. A. (1986). A human intercellular adhesion molecule (ICAM-1) distinct from LFA-1. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 137(4), 1270–1274.
236. Rutherford, M. A., Ramenghi, L. A., Cowan, F. M., Counsell, S. J., Maalouf, E. F., Bassi, L., ... Edwards, A. D. (2021). Magnetic resonance imaging of white matter diseases of prematurity. *Frontiers in Pediatrics*, 9, Article 724161. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.724161>
237. Salimi, F., & Farrokh, P. (2023). Recent advances in the biological activities of microbial exopolysaccharides. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 39(8), 213. <https://doi.org/10.1007/s11274-023-03668-5>
238. Sánchez-Illana, Á., Piñeiro-Ramos, J. D., Ramos-García, V., Ten-Doménech, I., Vento, M., & Kuligowski, J. (2021). Oxidative stress biomarkers in the preterm infant. *Advances in clinical chemistry*, 102, 127–189. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2020.08.011>
239. Sankaran, D., et al. (2021). Non-invasive carbon dioxide monitoring in neonates. *Journal of Perinatology*, 41, 1465–1475. <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01134-2>

240. Sarnat, H. B., Flores-Sarnat, L., Fajardo, C., Leijser, L. M., Wusthoff, C., & Mohammad, K. (2020). Sarnat Grading Scale for Neonatal Encephalopathy after 45 Years: An Update Proposal. *Pediatric neurology*, *113*, 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.08.014>
241. Sarnat, H. B., & Sarnat, M. S. (1976). Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Archives of neurology*, *33*(10), 696–705. <https://doi.org/10.1001/archneur.1976.00500100030012>
242. Schneider, J., & Miller, S. P. (2019). *Preterm brain injury: White matter injury*. In J. J. Volpe (Ed.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 162, pp. 155–172). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00007-8>
243. Shu, J., Liu, L., Yuan, M., Ma, M., & Yang, J. (2025). *Paradigm shifts in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy therapeutics: A four-decade bibliometric exploration of emerging therapeutic dimensions (1985–2024)*. *Frontiers in Pediatrics*, *13*, Article 1611345. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1611345>
244. Siebert, J. R., & Osterhout, D. J. (2021). Select neurotrophins promote oligodendrocyte progenitor cell process outgrowth in the presence of chondroitin sulfate proteoglycans. *Journal of neuroscience research*, *99*(4), 1009–1023. <https://doi.org/10.1002/jnr.24780>
245. Singla, R., Sidaras, C., & Patel, J. K. (2025). Biomarkers in Cardiac Arrest: A Narrative Review. *Therapeutic advances in pulmonary and critical care medicine*, *20*, 29768675251346014. <https://doi.org/10.1177/29768675251346014>
246. Sjöbom, U., Westin, V., Hellgren, G., Åkerblom, A., Domellöf, M., Hallberg, B., & Nilsson, S. (2025). *Neurofilament light is associated with intraventricular hemorrhage and retinopathy of prematurity in extremely preterm infants*. *Pediatric Research*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03428-9>
247. Sjöbom, U., Westin, V., Hellgren, G., Åkerblom, A., Hallberg, B., Domellöf, M., ... & Nilsson, S. (2021). *Association of neurofilament light concentration with retinopathy of prematurity and neurodevelopmental outcomes at 2 years of age in preterm infants*. *JAMA Network Open*, *4*(4), e214138. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.4138>

248. Song, I. G., Lim, J. W., Chang, Y. S., & the Korean Neonatal Network. (2025). Improved Outcomes of Very Low Birth Weight Infants in Korea: 2015–2016 vs. 2021–2022 From the Korean Neonatal Network. *Journal of Korean Medical Science*, 40(39), e258. <https://doi.org/10.3346/jkms.2025.40.e258>
249. Song, J., Yue, Y., Sun, H., Cheng, P., Xu, F., Li, B., Li, K., & Zhu, C. (2023). Clinical characteristics and long-term neurodevelopmental outcomes of leukomalacia in preterm infants and term infants: a cohort study. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 15(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s11689-023-09489-7>
250. Spinillo, A., Dominoni, M., Mas, F. D., Cesari, S., Fiandrino, G., & Gardella, B. (2023). Placental fetal vascular malperfusion, neonatal neurologic morbidity, and infant neurodevelopmental outcomes: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 229(6), 632–640.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.06.014>
251. Stephens, C. M., Proietti, J., Mathieson, S. R., Livingstone, V., McNamara, B., McSweeney, N., O'Mahony, O., Walsh, B. H., Murray, D. M., & Boylan, G. B. (2025). Epilepsy following neonatal encephalopathy-Future directions. *Epilepsia open*, 10(2), 656–657. <https://doi.org/10.1002/epi4.70011>
252. Stoll, B. J., Hansen, N. I., Bell, E. F., Walsh, M. C., Carlo, W. A., Shankaran, S., ... Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2015). *Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012*. *JAMA*, 314(10), 1039–1051. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10244>
253. Su, Z., Huang, W., Meng, Q., Jia, C., Shi, B., Fan, X., Cui, Q., Chen, J., & Wu, F. (2022). Mothers with hypertensive disorders of pregnancy increased risk of periventricular leukomalacia in extremely preterm or extremely low birth weight infants: A propensity score analysis. *Frontiers in pediatrics*, 10, 978373. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.978373>
254. Tefr Faridová, A., Heřman, H., Danačíková, Š., Svoboda, J., & Otáhal, J. (2023). Serum biomarkers of hypoxic-ischemic brain injury. *Physiological research*, 72(S5), S461–S474. <https://doi.org/10.33549/physiolres.935214>

255. Tetorou, K., Sisa, C., Iqbal, A., Dhillon, K., & Hristova, M. (2021). Current Therapies for Neonatal Hypoxic-Ischaemic and Infection-Sensitised Hypoxic-Ischaemic Brain Damage. *Frontiers in synaptic neuroscience*, *13*, 709301. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2021.709301>
256. Thompson, R. J., Doran, J. F., Jackson, P., Dhillon, A. P., & Rode, J. (1983). PGP 9.5-A new marker for vertebrate neurons and neuroendocrine cells. *Brain Research*, *278*(1–2), 224–228. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(83\)90241-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(83)90241-X)
257. Tinggaard, J., Pedersen, S. V., Larsen, M. L., Jensen, A. K., Greisen, G., Hansen, B. M., & Hoei-Hansen, C. E. (2025). *The risk of epilepsy after neonatal seizures*. *Developmental Medicine & Child Neurology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/dmcn.16255>
258. Toorell, H., Carlsson, Y., Hallberg, B., O’Riordian, M. N., Walsh, B. H., O’Sullivan, M. P., Boylan, G. B., Zetterberg, H., Blennow, K., Murray, D., & Hagberg, H. (2024). *Neuro-specific and immuno-inflammatory biomarkers in umbilical cord blood in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy*. *Neonatology*, *121*(1), 25–33. <https://doi.org/10.1159/000533473>
259. Toorell, H., Zetterberg, H., Blennow, K., Sävmán, K., & Hagberg, H. (2018). *Increase of neuronal injury markers Tau and neurofilament light proteins in umbilical blood after intrapartum asphyxia*. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *31*(18), 2468–2472. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1344964>
260. Trickett, J., Bernardi, M., Fahy, A., Lancaster, R., Larsen, J., Ni, Y., Suonpera, E., Wolke, D., Marlow, N., & Johnson, S. (2022). Neuropsychological abilities underpinning academic attainment in children born extremely preterm. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, *28*(6), 746–767. <https://doi.org/10.1080/09297049.2021.2014433>
261. Tsao, P.-C. (2023). Pathogenesis and Prevention of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, *66*(3), 228–238. <https://doi.org/10.3340/jkns.2022.0288>
262. U.S. Food and Drug Administration. (2018). *FDA authorizes marketing of first blood test to aid in the evaluation of concussion in adults*.

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-first-blood-test-aid-evaluation-concussion-adults>

263. Valentini, N. C., de Borba, L. S., Panceri, C., Smith, B. A., Procianoy, R. S., & Silveira, R. C. (2021). *Early detection of cognitive, language, and motor delays for low-income preterm infants: A Brazilian cohort longitudinal study on infant neurodevelopment and maternal practice*. *Frontiers in Psychology*, 12, Article 753551. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.753551>
264. Van Steenwinckel, J., Bokobza, C., Laforge, M., Shearer, I. K., Miron, V. E., Rua, R., ... Gressens, P. (2024). *Key roles of glial cells in the encephalopathy of prematurity*. *Glia*, 72(3), 475–503. <https://doi.org/10.1002/glia.24474>
265. Vargas Caicedo, V., de la Plaza San Frutos, M., Sosa Reina, M. D., Garcia Arrabe, M., Salniccia, F., Reina Aguilar, C., & Estrada Barranco, C. (2024). *Effects of mechanical ventilation on neurodevelopment at 12 months in preterm low birth weight pediatric patients: A systematic review*. *Frontiers in Pediatrics*, 12, 1363472. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1363472>
266. Vezhnovets, T. A., Korotkyi, O. V., Gurianov, V. G., Paryi, V. D., Orabina, T. M., Pysariev, A. O., & Marushko, Y. V. (2024). Predicting fertility, neonatal and perinatal mortality, and stillbirths for evaluation of the needs for perinatal care in the future post-war reconstruction of Ukraine. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 77(4), 716–723. <https://doi.org/10.36740/WLek202404116>
267. Villamor-Martinez, E., Fumagalli, M., Mohammed Rahim, O., Passera, S., Cavallaro, G., Degraeuwe, P., Mosca, F., & Villamor, E. (2018). Chorioamnionitis Is a Risk Factor for Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in physiology*, 9, 1253. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01253>
268. Vizin, T., & Kos, J. (2015). Gamma-enolase: a well-known tumour marker, with a less-known role in cancer. *Radiology and oncology*, 49(3), 217–226. <https://doi.org/10.1515/raon-2015-0035>
269. Volosovets, O., Abaturon, A. E., Beketova, G. V., Zabolotko, V. M., Rudenko, N. G., Kryvopustov, S., Volosovets, A., Loginova, I. O., & Korkh, L. M. (2022). *Birth*

- rate, perinatal mortality and infant mortality in Ukraine: Evolution from 1991 to 2021 and current risks. *Child's Health*, 17(7), 315–325. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.7.2022.1535>
270. Volpe, J. J. (2019). Dysmaturation of Premature Brain: Importance, Cellular Mechanisms, and Potential Interventions. *Pediatric Neurology*, 95, 42–66. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.016>
271. Volpe, J. J. (2018). *Neurology of the newborn* (6th ed.). Elsevier.
272. Volpe, J. J. (2012). Neonatal encephalopathy: An inadequate term for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Annals of Neurology*, 72(2), 156–166. <https://doi.org/10.1002/ana.23647>
273. Wassink, G., Harrison, R., Dhillon, S., Bennet, L., & Gunn, A. J. (2022). Neurobiomarkers in neonatal encephalopathy. *Developmental Neuroscience*, 44, 331–343. <https://doi.org/10.1159/000522617>
274. Weil, M.-T., Möbius, W., Winkler, A., Ruhwedel, T., Wrzos, C., Romanelli, E., ... Simons, M. (2016). *Loss of myelin basic protein function triggers myelin breakdown in models of demyelinating diseases*. *Cell Reports*, 16(2), 314–322. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.06.008>
275. Weingarten, M. D., Lockwood, A. H., Hwo, S.-Y., & Kirschner, M. W. (1975). *A protein factor essential for microtubule assembly*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72(5), 1858–1862. <https://doi.org/10.1073/pnas.72.5.1858>
276. Wellmann, S., Murray, D. M., & Kyng, K. J. (2023). *Editorial: Biomarkers of neonatal brain injury*. *Frontiers in Pediatrics*, 11, 1271564. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1271564>
277. Winter, E. L., Caemmerer, J. M., Trudel, S. M., deLeyer-Tiarks, J., Bray, M. A., Dale, B. A., & Kaufman, A. S. (2025). Correction: Winter et al. (2023). Does the Degree of Prematurity Relate to the Bayley-4 Scores Earned by Matched Samples of Infants and Toddlers across the Cognitive, Language, and Motor Domains? *Journal of Intelligence* 11: 213. *Journal of Intelligence*, 13(8), 91. <https://doi.org/10.3390/jintelligence13080091>

278. World Health Organization. (2018). *WHO recommendations: Intrapartum care for a positive childbirth experience*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260178>
279. World Health Organization. (2023). *Preterm birth*. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
280. World Health Organization. (2023, May 9). *152 million babies born preterm in the last decade*. <https://www.who.int/news/item/09-05-2023-152-million-babies-born-preterm-in-the-last-decade>
281. World Health Organization, UNICEF, UNFPA, & partners. (2023). *Born too soon: A decade of action on preterm birth* (Executive summary). <https://pmnch.who.int/docs/librariesprovider9/meeting-reports/born-too-soon-2023-executive-summary-en.pdf>
282. Yang, Z., Xu, H., Sura, L., Arja, R. D., Patterson, R. L., Rossignol, C., Albayram, M., Rajderkar, D., Ghosh, S., Wang, K., & Weiss, M. D. (2023). *Combined GFAP, NFL, Tau, and UCH-L1 panel increases prediction of outcomes in neonatal encephalopathy*. *Pediatric Research*, 93(5), 1199–1207. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-01994-0>
283. Yu, W.-H., Chu, C.-H., Lin, Y.-C., Chen, R.-B., Iwata, O., & Huang, C.-C. (2022). *Early-life respiratory trajectories and neurodevelopmental outcomes in infants born very and extremely preterm: A retrospective study*. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 64(10), 1246–1253. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15234>
284. Zasada, M., Karcz, P., Olszewska, M., et al. (2025). *Cerebral magnetic resonance spectroscopy: Insights into preterm brain injury*. *Journal of Perinatology*, 45, 194–201. <https://doi.org/10.1038/s41372-024-02172-2>
285. Zhang, Y., Li, J., Wang, X., Liu, X., & Chen, M. (2024). *Clinical value of neuron-specific enolase in the diagnosis and prognosis of small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis*. *Thoracic Cancer*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.70026>
286. Zhao, Y., Liu, G., Liang, L., Yu, Z., Zhang, J., Zheng, H., & Dai, L. (2022). Relationship of plasma MBP and 8-oxo-dG with brain damage in preterm. *Open*

- medicine (Warsaw, Poland)*, 17(1), 1674–1681. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0566>
287. Zhou, Y., Li, J., Zhang, Y., Wang, X., Chen, S., & Liu, Y. (2023). *The role of neuroinflammation in neonatal hypoxic–ischemic brain injury*. *Frontiers in Immunology*, 14, Article 1102126. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1102126>
288. Zhu, J., et al. (2025). *Association of early hyperglycemia with morbidity and mortality in extremely preterm infants*. *BMC Pediatrics*, 25, 6035. <https://doi.org/10.1186/s12887-025-06035-3>
289. Ziemka-Nalecz, M., Janowska, J., Strojek, L., Jaworska, J., Zalewska, T., Frontczak-Baniewicz, M., & Sypecka, J. (2018). *Impact of neonatal hypoxia–ischaemia on oligodendrocyte survival, maturation and myelinating potential*. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 22(1), 207–222. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13309>
290. Ziobro, J., Pilon, B., Wusthoff, C. J., Benedetti, G. M., Massey, S. L., Yozawitz, E., ... Shellhaas, R. A. (2024). *Neonatal seizures: New evidence, classification, and guidelines*. *Epilepsy Currents*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/15357597241253382>

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Яблонь, О.С., Бондаренко, Т.В., Власенко, В.О., Бедрій, Н.М., Шовкопляс, Н.А. (2022) Ураження головного мозку у передчасно народжених дітей – пацієнтів відділення інтенсивної терапії новонароджених. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 12(1(43), 4-8.

<https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.1>

Яблонь О.С. – адміністрування проєкту.

Бондаренко Т.В. – участь у зборі та первинній систематизації клінічних даних.

Бедрій Н.М. – участь у статистичній обробці даних.

Шовкопляс Н.А. – приймала участь у обстеженні хворих.

2. Яблонь, О.С., Власенко, В.О. (2023) Сепсис-асоційоване ураження нервової системи в передчасно народжених дітей із дуже малою масою тіла. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*, 3(95), 66-70.

<https://doi.org/10.15574/PP.2023.95.66>

Яблонь О.С. – адміністрування проєкту.

3. Яблонь, О.С., Власенко, В.О. (2025) Віддалені наслідки ураження головного мозку у передчасно народжених дітей. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 15(2), 49-53.

<https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.2.56.2025.7>

Яблонь О.С. – адміністрування проєкту.

4. Власенко, В.О. (2025) Діагностична і прогностична цінність маркерів UCH-L1 та NEFL для ураження головного мозку передчасно народжених дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*, 3(147), 20-28. .

[https://doi.org/10.15574/SP.2025.3\(147\).2028](https://doi.org/10.15574/SP.2025.3(147).2028)

5. Токарчук, Н.І., Власенко, В.О. (2025) Катамнестичне спостереження передчасно народжених дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку: клінічні результати. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 15(3), 58-62.

<https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.3.57.2025.8>

Токарчук Н.І. – адміністрування проєкту.

6. Токарчук, Н.І., Власенко, В.О. (2025) Рання діагностика гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 25(4), 98-102.

<https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.98>

Токарчук Н.І. – адміністрування проєкту.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

7. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 138346, Україна. «Нейрофіламент легкого ланцюга (NEFL) як маркер ураження мозку гіпоксично-ішемічної етіології у передчасно народжених дітей» / Власенко В.О., Токарчук Н.І. Заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № с202505422; заявлено 9.06.2025; зареєстровано 29.07.2025.

Токарчук Н.І. – адміністрування проєкту.

8. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 138347, Україна. «Убіквітин карбокситермінальна гідролаза Л-1 (UCH-L1) як маркер ураження головного мозку гіпоксично-ішемічної та сепсис-асоційованої етіології у передчасно народжених дітей» / Власенко В.О., Токарчук Н.І. Заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № с202505425; заявлено 9.06.2025; зареєстровано 29.07.2025.

Токарчук Н.І. – адміністрування проєкту.

9. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 138681, Україна. «Шкала оцінки показників психомоторного розвитку передчасно народжених

дітей віком до 1 року» / Власенко В.О., Токарчук Н.І. Заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № с202505955; заявлено 30.06.2025; зареєстровано 18.08.2025.

Токарчук Н.І. – адміністрування проєкту.

Наукові праці, які засвідчують апробацію дисертації:

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

Яблонь О.С. – адміністрування проєкту.

Бондаренко Т.В. – приймала участь у статистичній обробці даних.

Назарчук Н.М. – приймала участь у зборі та первинній систематизації клінічних даних.

11. Власенко В.О. Варіації неврологічної патології серед дуже передчасно народжених дітей. *Матеріали ХХ Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023»*, Вінниця, 21-22 квітня 2023 р., С. 590.

12. Власенко В.О. Віддалені наслідки сепсис-асоційованої енцефалопатії у передчасно народжених дітей. *Матеріали ХХІ Науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024»*, Вінниця, 17 травня 2024 р., С. 25.

13. Власенко В.О. Роль маркерів UCH-L1 та NEFL у діагностиці ураження головного мозку передчасно народжених дітей. *Матеріали ХХІІ Студентської наукової конференції з міжнародною участю «Перший крок у науку – 2025»*, Вінниця, 17-18 квітня 2025 р., С. 371.

14. Власенко В.О. Маркери ранньої діагностики сепсис-асоційованого ураження головного мозку у передчасно народжених дітей. *Матеріали Наукової конференції молодих вчених ВНМУ*, Вінниця, 19 травня 2025 р.

15. Власенко В.О. Рання діагностика гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей. *Future of Science: Innovations*

and Perspectives: Proceedings of VIII International Scientific and Practical Conference, Стокгольм, 16-18 червня 2025 р., С. 60-62.

16. Власенко В.О., Токарчук Н.І. Особливості психомоторного розвитку передчасно народжених дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку. *IV International Scientific and Practical Conference «Innovation and Development in World Science»*, Цюрих, 2-4 лютого 2026 р., С. 24-25.

Токарчук Н.І. – адміністрування проєкту.

17. Власенко В.О., Токарчук Н.І.. Вплив тривалої штучної вентиляції легень на рівень $uch-11$ у сироватці крові передчасно народжених дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку. *III International scientific and practical conference «European science and innovation congress»*, Барселона, 9-11 лютого 2026 р., С. 21-22

Токарчук Н.І. – адміністрування проєкту.

Апробація результатів дисертації:

- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні медичні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті», присвяченої пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резніка (Одеса, 2022) – *стендова доповідь*.
- IV Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика «Здоров'я жінки та дитини: нові виклики сьогодення та можливості» (Полтава, 2022) – *доповідь*.
- XXI Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2024» (Вінниця, 2024) – *доповідь*.
- Наукова конференція молодих вчених ВНМУ (Вінниця, 2025) – *доповідь*.
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «VII Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика» (Полтава, 2025) – *доповідь, стендова доповідь*.

ДОДАТОК Б

ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Проректор ЗВО з науково-педагогічної роботи
 та післядипломної освіти
 ВНМУ ім. М.І. Пирогова
 д.мед.н., професор Олександр НАЗАРЧУК

„ 19 ” 01 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «UCH-L1 та NEFL як біомаркери гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей».
2. Установа – розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56,
3. Розроблювачі: Власенко Вікторія Олександрівна; Токарчук Надія Іванівна
4. Джерело інформації:
 Власенко В.О. (2025). Діагностична і прогностична цінність маркерів UCH-L1 та NEFL для ураження головного мозку передчасно народжених дітей. *Modern Pediatrics. Ukraine*, (3 (147)), 20-28. [https://doi.org/10.15574/SP.2025.3\(147\).2028](https://doi.org/10.15574/SP.2025.3(147).2028)
 Свідectво про реєстрацію авторського права на твір № 138347 «Убіквітини карбокситермінальна Л1 (UCH-L1) як маркер ураження головного мозку гіпоксично-ішемічної та сепсис-асоційованої етіології у передчасно народжених дітей»
 Автори: Власенко Вікторія Олександрівна, Токарчук Надія Іванівна
5. Базова установа, яка проводить впровадження:
 Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1
6. Результати застосування методу: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри педіатрії №1
7. Строк впровадження: 2025-2026 навчальні роки.
8. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:
 Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо діагностики гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей.
9. Зауваження та пропозиції: рекомендується для впровадження в науково-педагогічну роботу ВНМУ ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1.
 Затверджено на засіданні кафедри від 12.12.2025 (Протокол №6)
10. Відповідальний за впровадження:
 В.о. завідувача кафедри,
 к.мед.н., доцент кафедри педіатрії №1

Валентина АНТОНЕЦЬ

„ЗАТВЕРДЖУЮ”



Проректор ЗВО з науково-педагогічної
роботи та післядипломної освіти
ВНМУ ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., професор Олександр НАЗАРЧУК

„26” „12” 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «UCH-L1 та NEFL як біомаркери гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей».

2. Установа – розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, 21013 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56,

3. Розроблювачі: Власенко Вікторія Олександрівна; Токарчук Надія Іванівна

4. Джерело інформації: стаття

Токарчук, Н., Власенко, В. (2025). Рання діагностика гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 25(4), 98-102. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.98>

5. Базова установа, яка проводить впровадження:

Кафедра педіатрії, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова та неонатологічні відділення КП «Хмельницька міська дитяча лікарня» Хмельницької міської ради.

6. Результати застосування методу: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри педіатрії, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

7. Строк впровадження: 2025-2026 навчальні роки.

8. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання лікарів та інтернів щодо діагностики

гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей.

9. Зауваження та пропозиції: рекомендується для впровадження в науково-педагогічну роботу кафедри педіатрії, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

10. Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри ПАГ ФПО

ВНМУ ім. М.І.Пирогова, д.мед.н., проф.

 Лариса ПИПА

«Затверджую»
 Проректор Закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи Буковинського
 державного медичного університету, доцент
 Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
 _____ 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 3

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** «Значення біомаркерів UCH-L1 та NEFL при гіпоксично-ішемічному ураженні головного мозку у передчасно народжених дітей».
- 2. Установа – розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56,
- 3. Розроблювач:** Власенко Вікторія Олександрівна
- 4. Джерело інформації:** стаття
 Токарчук Н. І., Власенко В. О. (2025) Early diagnosis of hypoxic-ischemic brain injury in preterm infants // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 25(4), 98-102. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.98>
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:**
 Буковинський державний медичний університет, кафедра педіатрії, неонатології та перинатальної медицини.
- 6. Результати застосування методу:** матеріали використовуються в освітньому процесі кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини.
- 7. Строк впровадження:** 2025-2026 навчальні роки.
- 8. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:**
 Використання результатів наукових досліджень в освітньому процесі дозволяє розширити знання студентів щодо діагностики гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей.
- 9. Зауваження та пропозиції:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну роботу профільних кафедр медичних університетів України в системі додипломної та післядипломної освіти.
- 10. Відповідальний за впровадження:** Професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, д.мед.н., професор Годованець Ю.Д.

Завідувач кафедри педіатрії, неонатології
 та перинатальної медицини
 Буковинського державного медичного університету
 д.мед.н., професор



Юрій НЕЧИТАЙЛО

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Медичний директор

КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна

лікарня «ВОР»

Оксана МОРАВСЬКА



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Значення біомаркерів UCH-L1 та NEFL при гіпоксично-ішемічному ураженні головного мозку у передчасно народжених дітей».

2. Установа – розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56,

3. Розроблювач: Власенко Вікторія Олександрівна

4. Джерело інформації: стаття

Власенко В.О. (2025). Діагностична і прогностична цінність маркерів UCH-L1 та NEFL для ураження головного мозку передчасно народжених дітей. *Modern Pediatrics. Ukraine*, (3 (147)), 20-28. [https://doi.org/10.15574/SP.2025.3\(147\).2028](https://doi.org/10.15574/SP.2025.3(147).2028)

5. Базова установа, яка проводить впровадження:

КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної Ради».

6. Результати застосування методу: матеріали використовуються в лікувальній роботі ВАІТН КНП «Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні Вінницької обласної Ради».

7. Строк впровадження: 2025-2026 навчальні роки.

8. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: Використання результатів наукових досліджень у лікувальному процесі дозволяє розширити діагностику гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей.

9. Зауваження та пропозиції: рекомендується для впровадження в лікувальну роботу КНП «Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні Вінницької обласної Ради».

10. Відповідальний за впровадження:

Завідувач ВАІТН

Костянтин БЕРЦУН

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Медичний директор

КМУ «Міська дитяча клінічна лікарня»

Дмитро БІЛОУС

« 5 20 2025 » 5757 01 2026 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Значення біомаркерів UCH-L1 та NEFL при гіпоксично-ішемічному ураженні головного мозку у передчасно народжених дітей».

2. Установа – розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56,

3. Розроблювач: Власенко Вікторія Олександрівна

4. Джерело інформації: стаття

Власенко В.О. (2025) Діагностична і прогностична цінність маркерів UCH-L1 та NEFL для ураження головного мозку передчасно народжених дітей // *Modern Pediatrics. Ukraine*, (3 (147)), 20-28.

Токарчук Н. І., Власенко В. О. (2025) Early diagnosis of hypoxic-ischemic brain injury in preterm infants // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 25(4), 98-102.

5. Базова установа, яка проводить впровадження:

КМУ «Міська дитяча клінічна лікарня»

6. Результати застосування методу: матеріали використовуються в лікувальній роботі КМУ «Міська дитяча клінічна лікарня»

7. Строк впровадження: 2025-2026 навчальні роки.

8. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:

Використання результатів наукових досліджень у лікувальному процесі дозволяє розширити діагностику гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей.

9. Зауваження та пропозиції: рекомендується для впровадження в лікувальну роботу КМУ «Міська дитяча клінічна лікарня»

10. Відповідальний за впровадження:


Мігалчан Алевтина Борисівна

Підпис завідувача відділенням

Алевтина МІГАЛЧАН

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

В. Власенко
В. Сидоренко
В. Мисирев



2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Значення біомаркерів UCH-L1 та NEFL при гіпоксично-ішемичному ураженні головного мозку у передчасно народжених дітей».

2. Установа – розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56,

3. Розроблювач: Власенко Вікторія Олександрівна

4. Джерело інформації:

1. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 138346 «Нейрофіламент легкого ланцюга (NEFL) як маркер ураження мозку гіпоксично-ішемичної етіології у передчасно народжених дітей»
Автори: Власенко Вікторія Олександрівна, Токарчук Надія Іванівна
2. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 138347 «Убіквітин карбокситермінальна Л-1 (UCH-L1) як маркер ураження головного мозку гіпоксично-ішемичної та сепсис-асоційованої етіології у передчасно народжених дітей»
Автори: Власенко Вікторія Олександрівна, Токарчук Надія Іванівна

5. Базова установа, яка проводить впровадження:

КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня» Житомирської обласної Ради

6. Результати застосування методу: матеріали використовуються в лікувальній роботі відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії новонароджених КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня» Житомирської обласної Ради

7. Строк впровадження: 2025-2026 навчальні роки.

8. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: Використання результатів наукових досліджень у лікувальному процесі дозволяє розширити діагностику гіпоксично-ішемичного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей.

9. Зауваження та пропозиції: рекомендується для впровадження в лікувальну роботу відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії новонароджених КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня» Житомирської обласної Ради

10. Відповідальний за впровадження: *Клишинець Тетяна Іванівна*

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Медичний директор



КП «Хмельницький міський перинатальний центр» Хмельницької міської Ради

Ірина Королук

15 " 01 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Значення біомаркерів UCH-L1 та NEFL при гіпоксично-ішемічному ураженні головного мозку у передчасно народжених дітей».

2. Установа – розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56

3. Розроблювач: Власенко Вікторія Олександрівна

4. Джерело інформації:

1. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 138346 «Нейрофіламент легкого ланцюга (NEFL) як маркер ураження мозку гіпоксично-ішемічної етіології у передчасно народжених дітей»
Автори: Власенко Вікторія Олександрівна, Токарчук Надія Іванівна
2. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 138347 «Убіквітин карбокситермінальна L1 (UCH-L1) як маркер ураження головного мозку гіпоксично-ішемічної та сепсис-асоційованої етіології у передчасно народжених дітей»
Автори: Власенко Вікторія Олександрівна, Токарчук Надія Іванівна

5. Базова установа, яка проводить впровадження:

КП «Хмельницький міський перинатальний центр» Хмельницької міської Ради

6. Результати застосування методу: матеріали використовуються в лікувальній роботі КП «Хмельницький міський перинатальний центр» Хмельницької міської Ради

7. Строк впровадження: 2025-2026 навчальні роки.

8. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: Використання результатів наукових досліджень у лікувальному процесі дозволяє розширити діагностику гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей.

9. Зауваження та пропозиції: рекомендується для впровадження в лікувальну роботу КП «Хмельницький міський перинатальний центр» Хмельницької міської Ради

10. Відповідальний за впровадження:

медичний директор КП «Хмельницький міський перинатальний центр»
Хмельницької міської Ради



Вікторія Яник

ДОДАТОК В

Шкала психомоторного розвитку Гріффітс. 1-й рік життя.

Місяць життя	Моторика	бал	Соціальна адаптація	бал	Слух і мова	бал	Зір і руки	бал	Здатність до гри	бал
1	Піднімає підборіддя в положенні на животі	1	Короткочасно фіксує погляд на предметі	1	Здрагається від різких звуків	1	Слідкує очима за яскравими джерелами світла	1	Стискає пальці мами/лікаря	1
	Відштовхується ногами від рук обстежуючого	2	Заспокоюється на руках	2	Заспокоюється при зверненні до неї	2	Розглядає кільце або іграшку	2	Реагує на рідних генералізованими рухами	2
	Утримує голівку впевнено декілька секунд	3	Радіє купанню	3	Гулить більше, плаче менше	3	Дивиться на предмет, розташований чітко перед ним	3	Тягне руки до рота	3

2	Піднімає голову в положенні на животі	4	Посміхається	4	Слухає та реагує на брязкальця	4	Слідкує за брязкальцем (іграшкою) по горизонталі	4	Енергійно рухає верхніми кінцівками	4
3	Енергійно «брикається»		Впізнає маму	5	Гулить, відтворює голосні звуки	5	Слідкує за брязкальцем (іграшкою) по вертикалі	5	Реагує на батьків: тягне голівку до них	5
4	Під час купання активно відштовхується ніжками	6	Гулить при зверненні	6	Шукає очима джерело звуку	6	Переводить погляд з предмета на предмет	6	Утримує палочку, іграшку	6
	Піднімає голову в положенні на спині	7	Слідкує поглядом за рухами оточуючих	7	Слухає музику	7	Слідкує за брязкальцем (іграшкою) по колу	7	Грається своїми пальчиками	7

Перевертається з боку на спину	8	Реагує на погляд посмішкою або гулінням	8	Відтворює 2 і більше звуки	8	Спостерігає за предметом, підвішеним на мотузці	3	Розглядає предмети на більшій відстані	8
Випрямляє руки та ноги в лежачому положенні	9	Проявляє різні емоції до отчуючих	9	Шукає очима подразник, повертаючи голову	9	Стискає іграшку, коли її кладуть в руку	9	Чинить опір при спробі забрати іграшку	9
Піднімає голову та грудну клітку в положенні на животі	10	Чинить опір при спробі дорослого протидіяти, нервує	10	Голосно сміється, аж до писку	10	Поглядом супроводже та розглядає нові предмети	10	Стискає кубик і утримує його	10
Тривало утримує голівку у	11	Радіє, насолоджується коли з ним граються	11	Точно повертає голівку в сторону дзвінка	11	Тягеться до іграшки і активно хапає її	11	Б'є кубиком по іншому дещо хаотично	11

	вертикальному положенні										
	Підіймає голівку та плечі в положенні на спині	12	Перестає плакати за умови початку розмови з ним	12	Слухає мелодичні звуки		12	Тягне іграшку в рот	12	Відштовхує іграшку	12
5	Перекачується з боку на бік	13	Повертає голову в напрямку людини, яка говорить чи співає	13	Гулить и заспокоюється при звуках музики або шумах		13	Хватає іграшку при коливанні	13	Проявляє інтерес к различным коробочкам	13
	Грається з великими пальцями ніг	14	Намагається сісти самостійно, коли йому допомагають	14	Лепече, звертаючись до оточуючих		14	Намагається зупинити іграшку при коливанні	14	Бере кубик зі столу	14

6	З'являється елемент повзання-підгинає колінця	15	Тримає ложку	15	Маніпулює іграшки	15	Вивчає стіл руками	15	Утримує два кубика	15
	Сидить значною незначною підтримкою зі чи	16	Тягнеться, щоб взяли на руки	16	Відтворює 4 і більше різноманітних звуки	16	Грається з брязкальцем, трясє його і розглядає	16	Захоплює коробку	16
7	Перевертається з спини на живіт і навпаки	17	П'є з чашки	17	«Відповідає», коли його звать	17	Намагається будь яким способом дотягнутися і дістати іграшку	17	Маніпулює кубиками	17
	Перша поява крокових рухів – танцювальні елементи тілом	18	Маніпулює чашкою та ложкою	18	Двоскладове лепетання	18	Слідкує за падаючими предметами	18	Дістає і бере предмет	18

	Намагається активно повзати	19	Обожнює своє відображення в дзеркалі розглядає деталі	19	Кричить, щоб привернути до себе увагу	19	Стукає предметами, вивчаючи їх	19	Перекладає іграшки з руки в руку	19
8	Короткочасно сидить самостійно	20	Розрізняє знайомих та незнайомих	20	Прислуховується до розмови оточуючих	20	Слідкує, як хтось малює на папері	20	Кидає один кубик, щоб взяти інший	20
	Більш чітка реакція крокування - ставить одну ніжку на іншу	21	Швидко реагує на зміну ситуації та оточення	21	Відтворює співучі звуки	21	Міцно утримує коливальні іграшки	21	Грається одразу двома предметами	21
9	Крутиться на місці на підлозі (більш ускладнений	22	Плаче при спробі забрати іграшку	22	Фразове лепетання – понад 4 склади	22	«Часткова» спеціалізація-застосування великого та	22	Жмакає папір	22

	варіант повзання)						вказівного пальців				
	Може самостійно сидіти на підлозі	23	Намагається тримати чашку, коли п'є	23	Говорить «ма-ма», «та-та»		23	Захоплює більш дрібні предмети (кубики 2х2, кульки)	23	Перевертає чашку, щоб найти іграшку	23
	Намагається повзати вперед і назад	24	Знімає шапку	24	Реагує та фіксується на цоканні стрілки годинника		24	Розгойдує висячі іграшки	24	Б'є іграшками по поверхні (стіл)	24
10	Стоїть підтримкою	з 25	Реагує на своє відображення в дзеркалі: сміється, грається, жестикулює	25	Махає головою, «так» або «ні»		25	Грається підвішеними іграшками	з 25	Стукає двома іграшками одна до іншої	25

	Впевнено сидить в кріслі	26	Махає ручкою, говорячи «па-па»	26	Говорить 1-2 слова	26	Свідомо кидає предмети	26	Піднімає кришку з коробки	26
	Піднімається самостійно, тримаючись за щось	27	Проявляє свою любов	27	Лепече складами з емоційним забарвленням	27	Повна спеціалізація великого та решти пальців рук	27	Заходить сховану іграшку	27
	Може довго стояти, тримаючись за опору	28	Бере все в рот, смокче свій палець на руці	28	Усвідомлено грається брязкальцем	28	Може вказувати на предмет рукою або пальцем	28	Намагається дістати кубик із коробки	28
	Повноцінне повзання на «четвереньках»	29	Свідомо грається з чашкою та ложкою, правильно	29	Реагує на музику, спів, може танцювати	29	Виявляє цікавість до іграшок з механізмами	29	Утримує три кубики	29

			підносить ло рота							
12	Переступає самостійно по периметру ліжечка	30	Виконує на прості інструкції (типу «дай мені»)	30	Тривало лепече, особливо наодинці	30	Може тримати олівець і тикати ним в папір, намагаючись малювати	30	Виймає іграшки з коробки і складає назад	30
	Ходить за ручку	31	Хлопає в долоньки	31	Говорить в межах 1-3 слова	31	Калякає на папері або пісочку	31		31

Зведена таблиця балів:

Місяці	Сума балів	Місяці	Сума балів	Місяці	Сума балів	Місяці	Сума балів
1	5-15	4	30-60	7	85-95	10	125-130
2	20	5	65-70	8	100-105	11	135-145
3	25	6	75-80	9	110-120	12	150-155