

**ВИЗНАЧЕННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ВАЖКИХ
ВНУТРІШНЬОШЛУНОЧКОВИХ КРОВОВИЛИВІВ
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ**

ЗМІСТ

Вступ	3
Мета та завдання роботи.....	3
Матеріали та методи проведеного дослідження.....	4
Визначення факторів ризику виникнення важких ВШК.....	6
Висновки.....	24
Перелік літературних джерел.....	25
Анотація	35

ВСТУП

За даними ВООЗ, передчасне народження дітей є однією з головних попереджуваних причин смертності дітей [1-4]. Внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) є найбільш серйозним ускладненням передчасних пологів, зокрема у новонароджених, які народилися з масою тіла <1500 г. і терміном гестації <32 тижнів, що в свою чергу призводить до розвитку патології, що асоціюються з неонатальним віком [5,6]. Згідно результатів досліджень неонатологів смертність при ВШК є високою у всьому світі й не зменшується упродовж останніх 20 років, а в когорті немовлят, які вижили у 25-50% фіксуються когнітивні та розвиткові порушення [7-11]. В Полтавській області, починаючи з 2010 р., показники летальності при ВШК серед передчасно народжених дітей також не знижуються та становлять 20-21% [12]. У передчасно народжених дітей, яких розвиваються важкий ступінь ВШК (III та IV ступінь), достовірно часто виникають довгострокові порушення розвитку, в тому числі церебральний параліч і постгеморагічна гідроцефалія [13-16]. У більше ніж 50% передчасно народжених дітей ВШК виникають протягом перших 72 години життя, у менше ніж 10% передчасно народжених ця патологія виникає після 5 дня [17,18]. У Сполучених Штатах Америки близько у 12 000 передчасно народжених дітей щорічно розвиваються ВШК [2,5], а також понад 1 млн. летальних випадків пов'язано з розвитком ускладнень передчасних пологів у новонароджених [5]. Таким чином, має вирішальне значення виявлення достовірних додаткових факторів ризику для розвитку важких ВШК у передчасно народжених дітей.

МЕТА ТА ЗАВДАННЯ РОБОТИ

Мета роботи: визначити фактори ризику які достовірно асоціюються з розвитком ВШК III – IV ступенів у передчасно народжених дітей. Завдання дослідження: структурувати знання відносно ризик-факторів, які достовірно асоціюються з ВШК важких ступенів у передчасно народжених дітей та доповнити їх даними, отриманими в ході проводимого дослідження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ПРОВЕДЕНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено мультицентрове дослідження, в яке включено 117 передчасно народжених дітей. Критеріями відбору дітей до групи дослідження стали: гестаційний вік менше 34 тижнів, маса тіла при народженні менше 2000 г. До групи дітей з важкими ВШК відносили немовлят, які мали III та IV ступінь ВШК за Papile, які діагностовано до 3 доби життя під час нейронографічного дослідження. Критеріями важкого ВШК визнано: візуалізація тромба/тромбів в шлуночку/шлуночках мозку, які займають більше ніж 50% просвіту шлуночка з його розширенням вище антральної частини чи по всьому протягу шлуночка (III ступінь ВШК) та прорив ВШК в перивентрикулярний простір - геморагічний перивентрикулярний інфаркт (IV ступінь ВШК). Нейросонографічне дослідження проводили на 3 добу життя для визначення терміну виникнення ВШК. Факторами виключення стали: наявність вроджених аномалій розвитку, маса новонародженого більше 2000 г. при народженні, лабораторно підтверджена TORCH-інфекція, діти, народжені від багатоплідної вагітності, з яких одна дитина померла. У групу з ВШК віднесено 76 передчасно народжених дітей, в контрольну групу - 41 дитину без ВШК важкого ступеню.

Дослідження проводилося на клінічних базах Полтави: перинатальний центр Полтавської обласної клінічної лікарні імені М.В. Скліфосовського, Полтавський міський клінічний пологовий будинок, Дитяча міська клінічна лікарня міста Полтави. Термін виконання дослідження 2013-2018 рр.

Методичною основою наукової роботи був комплекс сучасних методів дослідження: системного аналізу, бібліосемантичний, статистичний, клінічний, лабораторно-інструментальний. Системний аналіз використовувався для вивчення наукових джерел, розробки програми дослідження, вибору методів дослідження, аналізу усіх аспектів причин розвитку ВШК. Бібліосемантичний метод використовувався для дослідження сучасного погляду на причини, патогенез, прогнозування та попередження розвитку ВШК шляхом вивчення

наукових літературних джерел та електронних баз даних. Клінічні методи використовувалися при обстеженні дітей, під час аналізу наявності асоціацій факторів ризику та розвитку ВШК.

Усі фактори, які, ймовірно могли б індукувати розвиток ВШК розподілені на групи: анамнестичні материнські фактори (вік матері, її прегравідарний фон до початку данної вагітності, перебіг попередніх вагітностей, патологічні стани, які виникали протягом вагітності), перинатальні фактори, до яких віднесені антенатальні, інтранатальні та постнатальні фактори. Соматичний статус матері досліджувався на наявність факторів, які за особливостями патогенезу захворювання, можуть бути пов'язані з передчасним народженням та розвитком ВШК: цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, в тому числі й артеріальну гіпертензію, або ускладнення вагітності, такі як плацентарна недостатність, преєклампсія. Нами також вивчався стан дитини одразу після народження та обсяг реанімаційних заходів, особливості респіраторної та гемодинамічної підтримки. Зважаючи на сучасні дані щодо наявності взаємозв'язку між змінами у плаценті запального характеру та розвитком ВШК нами досліджено загальні запальні біомаркери: кількість лейкоцитів, відносна кількість палочкоядерних нейтрофілів з загальної кількості лейкоцитів, кількість тромбоцитів, рівень С-реактивного протеїну (СРП) та метаболічні біомаркери, що свідчать про рівень метаболізму та ураження клітин, насамперед, головного мозку: глюкоза, лактатдегідрогеназа (ЛДГ), креатинін, сечовина, рН, рСО₂, ВЕ, електроліти, аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспаратамінотрансфераза (АсАТ).

Для оброблення кількісних величин використовувалися традиційні методи параметричної (перевірка нормальності розподілу кількісних ознак з використанням критерію Колмогорова-Смірнова, перевірка рівності генеральних дисперсій з використанням критерію Фішера) та непараметричної статистики; для аналізу якісних ознак, що виражалися в основному у відсотках, були застосовані непараметричні методи. При нормальному розподілі даних використовували основні статистичні характеристики, а саме: середнє значення

(M) для визначення центральної тенденції; стандартну похибку середнього значення (m) для точності оцінки середньої, довірчий інтервал (ДІ) – для визначення 95% інтервалу середньої. Перевірка гіпотез щодо рівності генеральних середніх проводилась з використанням t-критерія Стьюдента. Визначення t-критерія дозволило знайти ймовірність того, що середні значення кількісних ознак, розраховані для різних груп, належать до однієї і тієї ж сукупності. Якщо ця вірогідність становить $p < 0,05$, то ці вибірки належать до двох різних сукупностей, оскільки їх середні значення достовірно відрізняються. Навпаки, якщо знайдена ймовірність є вищою за 0,05, то ці вибірки належать до однієї сукупності, оскільки немає достовірної різниці між їх середніми значеннями. Для ідентифікації факторів ризику, що достовірно асоціюються з розвитком ВШК у передчасно народжених, спочатку був проведений простий логістичний регресійний аналіз, при якому вивчалися зв'язки між ВШК (незалежна варіанта) та одним залежним фактором (ординарним, постійним або дихотомічним). Статистичні обчислення проводились за допомогою пакету прикладних програм STATA 11.0.

ВИЗНАЧЕННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ВАЖКИХ ВШК

Огляд літератури дозволив нам виявити сучасні ключові патофізіологічні механізми розвитку ВШК та їх несприятливих наслідків у передчасно народжених дітей, основними з яких є: передчасне народження, гіпоксія, гіперкапнія, внутрішньоутробне інфікування [3,4,19-22]. Проте, патофізіологічні механізми, що лежать в основі виникнення цих станів при поєднаній дії декількох анте-, інтра- та постнатальних факторів залишаються недостатньо з'ясованими, особливо складним є розуміння взаємодії різних метаболічних шляхів у окремого пацієнта неонатального стаціонару.

Згідно представленої табл. 1, у групі дослідження співвідношення хлопчиків і дівчаток не становило статистично значимої різниці. Хоча, за даними дослідження Spader H.S. зі співавт. та Khalessi N. Зі співавт. одержано

дані про переважну більшість серед обстежених пацієнтів, які мали ВШК тяжких ступенів, саме новонароджених чоловічої статі (65%) [4,23].

Аналізуючи вплив медико-демографічних показників, нами виявлено, що маса тіла та ГВ при народженні в групі дітей, які мали ВШК III–IV ст. є значно нижчими за аналогічні показники серед немовлят, які не мали такої патології, тобто нижчі маса тіла та ГВ є достовірними факторами ризику розвитку важких ВШК.

Таблиця 1 – Демографічні характеристики обстежених дітей

Показники	Діти без ВШК, n=41	Діти з важкими ВШК, n=76	ВШ (95%ДІ)	P
Стать жіноча, n (%)	15 (38,46)	36 (47,37)	1,44 (0,66–3,16)	0,364
Маса при народженні, (г) (M±m)	1758±59,83	1037,84±43,72	1,0 (0,99–1,0)	0,000
Гестаційний вік, (тижні) (M±m)	32,08±0,30	27,07±0,27	0,44 (0,31–0,57)	0,000

Даний факт знайшов підтвердження у дослідженнях, відображених у звітах американської [24], канадської [25], та європейської [26] неонатальних мереж, які свідчать про зменшення частоти виникнення ВШК у новонароджених з більшою вагою тіла та/або ГВ при народженні [26-28]. Під час подальшого аналізу факторів ризику виникнення важких ВШК ми проаналізували перинатальні фактори ризику, що дозволило нам звести до мінімуму дію системних помилок.

Як показало дослідження, наявність у жінок ускладненого соматичного (анемія, серцево-судинні захворювання, метаболічний синдром) та репродуктивного анамнезів не асоціюється з розвитком ВШК у дітей (табл. 2). Зі станів, які ускладнюють перебіг даної вагітності, нами отримано зворотній зв'язок між наявністю у жінки плацентарної недостатності та розвитком важких ВШК у дітей (ВШ 0,33 (95% ДІ 0,13-0,85, p=0,021). Наявність зворотнього

зв'язку між вказаним станом та важкими ВШК ми пояснюємо можливо кращою верифікацією плацентарної недостатності у матері і, відповідно, своєчасно розпочатим лікуванням.

Таблиця 2 – Асоціації між материнськими та антенатальними факторами ризику розвитку важких ВШК при простому логістичному регресійному аналізі

Фактори ризику	Діти без ВШК, n(%) n=41	Діти з важкими ВШК, n(%) n=76	P	ВШ 95% ДІ	P
<i>Материнські стани та акушерський анамнез:</i>					
Вік матері:					
<20 років	1 (2,4)	8 (10,5)	0,111	4,71 (0,57-39,01)	0,151
≥35 років	6 (14,6)	9 (11,8)	0,666	0,78 (0,26-2,38)	0,667
Серцево-судинні захворювання	1 (2,4)	5 (6,58)	0,333	2,8 (0,32-24,96)	0,332
Анемія	5(12,2)	16 (21,1)	0,257	1,9 (0,623-5,70)	0,262
Метаболічний синдром	1 (2,4)	6 (7,9)	0,261	3,28 (0,35-158,8)	0,261
Репродуктивні втрати	17 (41,5)	26 (34,2)	0,375	0,69 (0,28-1,69)	0,373
<i>Ускладнення під час вагітності:</i>					
Гіпертензійний синдром	11 (26,8)	21 (27,6)	0,871	1,07 (0,42-2,88)	0,863
Плацентарна недостатність	14 (34,1)	11 (14,5)	0,018	0,33 (0,13-0,85)	0,021
Кольпіт	13 (31,7)	12 (15,8)	0,054	0,41 (0,16-1,03)	0,057
Бактеріурія	1 (2,44)	12 (15,8)	0,035	7,1 (0,93-317,5)	0,035

Натомість діти, які народились від жінок з бактеріурією, мають підвищені ризики розвитку важких ВШК (ВШ 7,1; 95% ДІ 0,93-317,5). Подібний зв'язок, але на рівні статистичної значущості ($p=0,057$), нами отримано між кольпітом у матері та виникненням важких ВШК у її дитини. Прееклампсія у матері під час вагітності, яка включена нами у гіпертензійний синдром, не пов'язана ризиком виникнення ВШК (ВШ 1,07 (95% ДІ 0,42-2,88, $p=0,863$), хоча у дослідженнях Alonso-Alconada D. та Khosravi N. такий зв'язок існує [29,30]. Досліджуючи вплив інтранатальних факторів на розвиток важких ВШК нами виявлено, що стрімкі пологи (тривалість I періоду пологів у першонароджуючих – менше 4 годин, у повторно народжуючих – менше 2 годин) збільшують ризик виникнення ВШК III-IV ст. – ВШ 7,25 (95% ДІ 1,61–32,78), $p=0,010$ (табл.3). Також виявлено асоціації між безводним періодом менше за 24 години та розвитком у дитини важкого ВШК.

Таблиця 3 – Інтранатальні фактори ризику розвитку важких ВШК при простому логістичному регресійному аналізі, n (%)

Фактори ризику	Діти без ВШК, n (%), n=41	Діти з вжкими ВШК n (%), n=76	P	ВШ 95% ДІ	P
Безводний проміжок менше 24 год	6 (14,63)	3 (3,95)	0,038	4,17 (0,82-29,6)	0,038
Відшарування плаценти	3 (7,32)	6 (7,9)	0,853	1,51 (0,26-5,11)	0,853
Хоріоамніоніт	2 (4,9)	9 (11,8)	0,249	2,5 (0,50-12,83)	0,263
Дистрес плода	4 (9,76)	5 (6,6)	0,589	0,67 (0,16- 2,86)	0,591
Кровотеча	3 (7,32)	12 (15,79)	0,191	2,38 (0,58-13,8)	0,190
Пологи стрімкі	2 (4,9)	2 (27,63)	0,003	7,4 (1,61-68,28)	0,010

Аналіз стану дітей одразу після народження засвідчив, що діти з важкими ВШК мали достовірно нижчу оцінку за шкалою Апгар як на 1-й, так і 5-й хвилинах життя (табл. 4).

Таблиця 4 – Оцінка стану дитини за шкалою Апгар та об'єм реанімаційних заходів у дітей залежно від наявності або відсутності ВШК

Показники	Діти без ВШК, n=41	Діти з важкими ВШК n=76	P	ВШ 95% ДІ	P
Оцінка за шкалою Апгар, бали:					
1 хвилина, (M±m)	5,77±0,26	4,11±0,20	0,000	0,54 (0,40 – 0,72)	0,000
5 хвилина, (M±m)	6,67±0,17	5,64±0,15	0,000	0,43 (0,27 – 0,67)	0,000
10 хвилина, (M±m)	6,63±0,22	5,59±0,24	0,007	0,35 (0,16 – 0,75)	0,007
Апгар на 5 хв. <5 балів, n(%)	1 (2,4)	10 (13,16)	0,050	6,36 (0,84-49,14)	0,052
Об'єм реанімаційних заходів:					
ШВЛ, n(%)	16 (39,02)	62 (81,5)	0,000	6,97 (2,92-16,63)	0,000
Масаж серця, n(%)	1 (2,4)	6 (7,89)	0,235	3,43 (0,39-32,31)	0,229
Адреналін, n(%)	2 (4,88)	4 (5,6)	0,928	1,08 (0,14-12,47)	0,928
0,9 % розчин NaCl, n(%)	2 (4,88)	17 (22,44)	0,014	5,62 (1,23-52,24)	0,014

Так, у дітей з важкими ВШК оцінка за шкалою Апгар на 1-й хв. становила $4,11 \pm 0,20$ бали, а у дітей без ВШК – $5,77 \pm 0,26$ бали ($p < 0,001$). При цьому, кожний додатковий бал зменшував шанси дитини мати важкі ВШК в 0,54 рази. На 5-й хвилині життя середнє значення вказаного показника у дітей з важкими ВШК становило 5,6 бали, проти 6,7 балів у дітей без проявів зазначеного стану, а кожний додатковий бал зменшував шанси дитини мати важкі ВШК в 0,43 рази. (табл. 4). Під час проведення реанімаційних заходів діти з важкими ВШК достовірно частіше, ніж діти без ВШК, потребували застосування ШВЛ та введення 0,9% розчину хлориду натрію. Що стосується інших заходів первинної реанімації, то вони застосовувались з однаковою частотою. На нашу думку, введення 0,9% розчину натрію хлориду може призводити до різкого збільшення об'єму циркулюючої крові, тим самим підвищуючи шанси дитини мати ВШК майже у 7 разів. Про вплив болюсних інфузій новонародженим фізіологічного розчину під час проведення реанімації на підвищення переднавантаження, ударного об'єму, збільшення серцевого викиду, відповідно, вказують й інші автори [31-33].

Серед немовлят з важкими ВШК 36,8% ($n=28$) транспортовано із закладів II рівня у заклади III рівня надання медичної допомоги. При цьому діти з ВШК у середньому транспортувались на $5,5 \pm 2,09$ добу, а немовлята без ВШК на $3,7 \pm 0,42$ добу, $p=0,434$. Тобто, термін транспортування, за нашими даними, не асоціювався з розвитком ВШК у передчасно народжених немовлят, хоча вважаємо, що цей аспект дослідження потребує подальшого вивчення.

Подальшим кроком нашого дослідження став аналіз стану гемодинаміки у новонароджених одразу після народження та протягом перших двох діб життя. Зважаючи на те, що дітям проводився постійний гемодинамічний моніторинг, ми проаналізували максимальні та мінімальні значення різних компонентів АТ: систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ) та середнього АТ упродовж перших двох діб життя. (табл. 5).

Таблиця 5 – Стан гемодинаміки передчасно народжених немовлят, стратифікованих залежно від наявності/відсутності важкого ВШК, упродовж перших двох діб життя, $M \pm m$

Показники	Діти без ВШК, n=41	Діти з важкими ВШК, n=76	P	ВШ 95% ДІ	P
<i>Перша доба життя</i>					
САТmax, мм рт.ст.	68,85±1,57	59,43±1,66	0,0001	0,94 (0,91 – 0,98)	0,001
ДАТmax, мм рт.ст.	38,20±1,30	34,88±1,19	0,063	0,96 (0,92 – 1,00)	0,079
Середній АТ max, мм рт.ст.	49,24±1,58	44,09±1,32	0,014	0,96 (0,92 – 0,99)	0,023
САТ АТ min, мм рт.ст.	55,4±1,39	44,9±1,09	0,000	0,88 (0,83–0,93)	0,000
ДАТ АТ min, мм рт.ст.	26,04±1,01	21,4±-,94	0,002	0,92 (0,87–0,97)	0,004
Середній АТ min, мм рт.ст.	35,41±0,82	31,02±0,97	0,001	0,91 (0,86 – 0,97)	0,005
<i>Друга доба життя</i>					
САТ max, мм рт.ст.	71,41±1,53	65,11±1,54	0,005	0,95 (0,92 – 0,99)	0,010
ДАТ max, мм. рт.ст.	41,05±1,51	39,58±1,06	0,427	0,98 (0,94 – 1,03)	0,411
Середній АТ max, мм рт.ст.	51,63±1,42	48,26±1,41	0,095	0,97 (0,94 – 1,01)	0,118
САТ min, мм рт.ст.	56,37±1,11	45,61±0,90	0,000	0,81 (0,75 – 0,88)	0,000
ДАТ min, мм рт.ст.	26,59±0,91	23,30±0,80	0,008	0,92 (0,86 – 0,98)	0,013
Середній АТ min, мм рт.ст.	35,41±0,82	31,02±0,97	0,001	0,91 (0,86 – 0,97)	0,005

Оцінювання гемодинаміки одразу після народження засвідчило наявність достовірних асоціацій між зниженим АТ новонароджених та розвитком у них важких ВШК. При цьому такі тренди характерні упродовж перших двох діб життя, тобто зниження АТ, у першу чергу діастолічного, збільшує шанси дитини мати важкі ВШК. Крім того, серед немовлят з ВШК достовірно частіше, ніж серед немовлят без ВШК, діагностовано порушення з боку серцево-судинної системи: аритмію, тахікардію, гіпертензію та олігоурію (табл. 6).

Таблиця 6 – Частота виявлення порушень з боку серцево-судинної системи у передчасно народжених дітей залежно від наявності важких ВШК, n (%)

Показники	Діти без ВШК (n=41)	Діти з важкими ВШК(n=76)	P	ВШ 95% ДІ	P
Аритмія	1 (2,44)	16 (21,05)	0,003	12,8 (1,86 – 83,65)	0,027
Тахікардія	2 (4,88)	24 (31,58)	0,001	9,0 (2,01 – 40,38)	0,000
Артеріальна гіпертензія	2 (4,88)	25 (32,9)	0,000	9,36 (2,08 – 42,03)	0,000
Олігурія	4 (9,8)	30 (39,47)	0,001	6,03 (1,89 – 25,33)	0,001

Аналіз супутньої патології у передчасно народжених немовлят показав, що частота виявлення РДС III–IV ст., вродженої інфекції була майже однаковою в групах дітей з важкими ВШК та без ВШК, що дає нам можливість зробити висновок, що наявність навіть важкої супутньої патології в ранньому неонатальному періоді не асоціюється з розвитком важких ВШК у передчасно народжених немовлят (табл. 7).

Таблиця 7 – Частота супутньої патології серед дітей обстежених груп, n (%)

Показники	Діти без ВШК n=41	Діти з важким ВШК, n=76	P	ВШ 95% ДІ	P
РДС III-IV ст.	20 (51,2)	48 (63,15)	0,606	1,70 (0,22 – 12,87)	0,610
Вроджена інфекція	31 (75,6)	37 (48,68)	0,302	0,31 (0,30 – 3,17)	0,325
Сепсис	0	31 (40,8)	0,103	-	-

Про стан дитини опосередковано свідчить і частота застосування медикаментозної підтримки гемодинаміки та її тривалість. Виявлено, що застосування дофаміну зменшує шанси мати ВШК за рахунок корекції гемодинаміки та усунення коливання артеріального тиску. Як було показано вище, болюсне введення 0,9% розчину натрію хлориду під час проведення реанімаційних заходів достовірно асоціюється з розвитком важких ВШК, тому ми вважали за доцільне проаналізувати характер волюмної підтримки у обстежених дітей упродовж перших трьох діб життя. З'ясувалось, що добовий об'єм рідини у дітей з важкими ВШК був достовірно вищим за дітей без ВШК, тобто збільшення об'єму інфузії протягом перших діб життя може бути додатковим фактором ризику розвитку зазначеної патології у передчасно народжених дітей, що свідчить про необхідність застосування індивідуалізованого підходу до визначення інфузійної терапії у окремої дитини з урахуванням її персоналізованих факторів ризику (табл. 8).

Таблиця 8 – Особливості гемодинамічної та волюмноної підтримки у дітей обстежених груп залежно від наявності або відсутності важких ВШК

Показники	Діти без ВШК n=41	Діти важким ВШК, n=76	P	ВШ 95% ДІ	P
Дофамін, n (%)	18 (43,9)	3 (3,95)	0,000	0,05 (0,14-0,19)	0,000
<i>Добовий об'єм рідини, мл/кг [M±m]:</i>					
1 доба	64,3±1,3	82,6±4,82	0,000	1,06 (1,02-1,1)	0,002
2 доба	74,06±1,41	94,5±4,07	0,000	1,09 (1,04-1,15)	0,000
3 доба	89,12±1,84	100,7±4,12	0,014	1,05 (1,00-1,08)	0,014

В огляді літератури вказано про роль метаболоміків та метаболічного портрету дитини в певний проміжок часу, з метою раннього прогнозування розвитку певних станів, у нашому випадку важких ВШК, та застосування своєчасних діагностично-лікувальних технологій для попередження їх розвитку. На сьогодні є докази впливу деяких інфекційних захворювань на поглиблення перинатального пошкодження мозку [20,34,35], за рахунок активації ключових прозапальних цитокінів та інших загальних інфекційних біомаркерів, які секретуються при запаленні. Тому для визначення ролі запалення у розвитку важких ВШК нами проаналізовано рівень лейкоцитів, палочкоядерних лейкоцитів, тромбоцитів та С-реактивного білку (СРБ) у сироватці крові. Результати дослідження засвідчили, що у немовлят рівень лейкоцитів на 1 добу життя достовірно асоціювався з розвитком ВШК, проте інші маркери запалення, такі як палочкоядерний нейтрофіліоз та наявність СРБ - ні (табл. 9).

Таблиця 9 – Асоціації між важкими ВШК та загальними запальними біомаркерами у передчасно народжених дітей при простому регресійному логістичному аналізі, $M \pm m$

Показники	Діти без ВШК, n=41	Діти з важким ВШК, n=76	P	ВШ 95% ДІ	P
Лейкоцити (10^9 /л),	10,72±0,65	16,59±1,58	0,001	1,12 (1,03 – 1,22)	0,006
Лейкоцити $\geq 15 \times 10^9$ /л (n/%)	6 (15,79)	27 (42,86)	0,004	3,99 (1,46-10,92)	0,007
Палочкоядерні нейтрофіли, (%)	8,92±0,66	9,37±0,87	0,685	1,01 (0,95 – 1,09)	0,717
Тромбоцити, (10^9 /л)	188,7±5,27	191,95±10,2 3	0,777	1,0 (0,99 – 1,01)	0,813
СРБ, (мг/л)	6,35±0,25	11,46±3,48	0,155	1,15 (0,88 – 1,50)	0,350

Вивчення метаболічних біомаркерів розвитку важких ВШК виявило достовірно вищий рівень креатиніну у сироватці крові серед дітей з ВШК, порівняно з дітьми без вказаного стану (90,27 проти 69,49 мкмоль/л, $p=0,002$), при цьому, збільшення рівня креатиніну на 1 одиницю збільшує шанси дитини мати важких ВШК в 1,03 рази (табл. 10).

Визначені асоціації ми пов'язуємо наявними науковими даними щодо зменшення тубулярної секреції креатиніну через нирки при ацидозі, який виникає при гіпоксії плода [36-38]. Таким чином, підвищення креатиніну у новонароджених опосередковано може бути маркером важкості ацидозу та свідчити про тривалість ацидемії у плода.

Таблиця 10 – Асоціації між ВШК та загальними метаболічними біомаркерами у новонароджених на 1 добу життя при простому регресійному логістичному аналізі, (M±m)

Показники	Діти без ВШК, n=41	Діти з важкими ВШК, n=76	P	ВШ 95% ДІ	P
Глюкоза, (ммоль/л)	3,49±0,21	6,39±1,03	0,009	1,5 (1,11-1,91)	0,007
Сечовина, (ммоль/л)	5,14±0,46	8,79±1,29	0,010	1,17 (1,01-1,36)	0,036
Натрій, (ммоль/л)	139,3±0,08	140,6±1,4	0,446	1,03 (0,96-1,11)	0,444
Креатинін, (мкмоль/л)	69,5±3,47	90,3±4,51	0,001	1,03 (1,01-1,05)	0,004
АЛТ (Мод/л)	17,6±5,47	28,5±3,93	0,119	1,03 (0,99-1,06)	0,160
АСТ (Мод/л)	27,76±7,5	40,2±6,37	0,288	1,03 (0,97-1,09)	0,288
pH, (венозна кров)	7,3±0,023	7,3±0,033	0,348	0,19 (0,01-11,68)	0,363
pH менше за 7,0 (n/%)	4(9,75)	19 (25,0)	0,047	3,0 (0,91-13,34)	0,047
pCO ₂ , (венозна кров), мм.рт.ст.	31,8±2,51	40,3±4,30	0,100	1,04 (0,99-1,09)	0,126
BE, (венозна кров), ммоль/л	9,48±0,70	9,4±0,89	0,913	1,01 (0,86-1,19)	0,910

Також нами виявлено достовірно вищий рівень глюкози у передчасно народжених немовлят з важкими ВШК, ніж у немовлят без зазначеного стану, що зумовлено скоріш за все проявом вродженого (внутрішньоутробного) інфікування дитини. У дітей з важкими ВШК рівень сечовини на 1 добу життя був достовірно вищим за рівень у немовлят без важких ВШК (8,79 ммоль/л проти 5,14 ммоль/л, p=0,036), що є маркером, з одного боку, гіпоксії печінки а з іншого, – наявних катаболічних процесів в організмі плода. Слід відмітити, що саме рівень глюкози у крові та сечовини формують основний внесок у

формування осмотичного тиску крові, що за даними літератури асоціюється з розвитком важких ВШК у передчасно народжених дітей [15,39]. Також, ми виявили достовірний зв'язок між рН менше за 7,0 на першу добу життя та розвитком важких ВШК.

Отже, дослідження показало, що при простому регресійному аналізі існує достовірний зв'язок між розвитком ВШК та низкою чинників, зокрема, масою тіла та ГВ при народженні, наявністю плацентарної недостатності, бактеріурією у матері, стрімкими пологам та безводним проміжком більше за 24 години. На формування важких ВШК також впливає стан дитини відразу після народження, насамперед, оцінка за шкалою Апгар, проведення ШВЛ та введення фізіологічного розчину хлориду натрію під час проведення реанімаційних заходів, а також стан гемодинаміки, як підвищення АТ, так і його зниження, у більшій мірі діастолічного АТ. Нами ідентифіковано метаболічні біомаркери розвитку ВШК, так як одержано достовірні зв'язки між розвитком останніх та рівнем у сироватці крові низки метаболічних біомаркерів – глюкози (ВШ 1,5), сечовини (ВШ 1,17), креатиніну (ВШ 1,03), рН менше за 7,0 (ВШ 3,0) та загального інфекційного маркера – кількості лейкоцитів (ВШ 1,12), тобто речовин, які свідчать про інфікування, гіпоксію і, як наслідок, підвищений осмотичний тиск у крові. Також нами виявлено достовірні асоціації між розвитком важких ВШК та отриманим добовим об'ємом рідини з розрахунку на кг маси тіла упродовж перших двох діб життя.

Дослідження продемонструвало, що основними чинниками розвитку важких ВШК при множинному логістичному регресійному аналізі є введення фізрозчину під час проведення реанімаційних заходів (ВШ 16,73), підвищення артеріального тиску (ВШ 32,3) та рівень лейкоцитів $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ (ВШ 17,6), а чинниками, що знижують розвиток вказаної патології – більший гестаційний вік (ВШ 0,28) та безводний період більше за 24 години (ВШ 0,001).

Керуючись результатами, одержаними в результаті проведеного дослідження, а також, висновками попередніх досліджень зарубіжних науковців та обзорів бази Cochraine, основні фактори ризику виникнення ВШК

III–IV ступеня у передчасно народженої дитини представлені в табл. 11, при цьому кожному з факторів ризику надано певний клас та рівень достовірності, згідно засад доказової медицини:

- А рівень: наявність великих подвійних сліпих досліджень, а також дані, отримані при мета-аналізі кількох рандомізованих контрольованих досліджень;

- В рівень: наявність невеликих рандомізованих контрольованих досліджень, в яких статистичні розрахунки проводяться на обмеженій кількості пацієнтів;

- С рівень: наявність нерандомізованих клінічних досліджень на обмеженій кількості пацієнтів;

- D рівень: висновки запропоновані та затверджені групою експертів консенсусу з певної проблеми.

I клас – наявність > 2 досліджень проведених в окремих, незалежних клініках;

II клас – наявність ≥ 1 дослідження з підтвердженим результатом.

Таблиця 11 – Фактори ризику виникнення важких ВШК у передчасно народжених дітей, класифіковані згідно рівнів та класів доказовості

№	Характеристика	Рівень доказовості
<i>Пренатальні фактори</i>		
1	Лікування неплідності з використанням стероїдів (особливо збереження вагітності, що настала in vitro)	B II [2,40,41]
2	Хоріоамніоніт	B I [14,19,42-47]
3	Бактерійурія під час вагітності*	C II [20,34,48]
4	Прееклампсія*	B II [29,30]
5	Передчасний розрив навколоплідних оболонок	B II [14,46]
6	Відсутність антенатального введення стероїдів (менше 2 введень)	B I [49-54]
8	Безводний проміжок менше 24 годин*	C II [44,53]

№	Характеристика	Рівень доказовості
<i>Інтранатальні фактори</i>		
1	Тривалі пологи	В II [1,2,55]
2	Стрімкі пологи*	С II [1,2,55]
3	Гіпоксія, асфіксія	А I [36-38]
<i>Постнатальні фактори</i>		
1	Гестаційний вік дитини менше за 32 тижні, мала маса тіла при народженні	А I [2,13,56-60]
2	Проведення первинної реанімації (інтубація трахеї)*	С II [26,40,61,62]
3	Болюсне введення натрію хлориду під час проведення заходів первинної реанімації*	ВІ [31-33]
4	Болюсне введення розчину соди	В II [54,63]
5	Штучна вентиляція легенів; асинхронність дихання немовляти з апаратом ШВЛ	А I [26,40,61,62,64,65]
6	Гіпотермія новонароджених	В II [66,67]
7	Травматичні маніпуляції	АII [66,68,69]
8	Часта санація ендотрахеальної трубки	С II [41]
10	Ранній неонатальний сепсис	А II [19,21,22]
11	Респіраторний дистрес-синдром	В II [41,55,64,65,70,71]
12	Внутрішньоутробна інфекція	В II [19,21,22]
13	Наявність гемодинамічно значимого ВАП	В I [13,66,72-75]
14	Пізнє інфікування*	С II [20,34,48]
15	Коливання артеріального тиску *	С II [40,57,74,76,77]
17	Метаболічний ацидоз	В II [3,78]
18	Підвищення осмотичного тиску*	С II [46,63,79,80]
19	Рівень лейкоцитів $\geq 15 \times 10^9/\text{л}^*$	С II [34,48]

№	Характеристика	Рівень доказовості
20	Зниження рівня тромбоцитів $>150 \times 10^9/\text{л}$	В I [19,21,81-85]
21	Введення гіперосмолярних розчинів та препаратів крові	В II [41,63,84]
22	Підвищення ДОР на I добу життя*	В I [64,81,84-87]
23	Використання інотропів	В I [46,63,79,80]
Примітка. * результати власного дослідження		

Наше дослідження дозволило з'ясувати основні кореневі причини та патогенетичні механізми розвитку несприятливих наслідків важких ВШК, основними з яких є передчасне народження, гіпоксія та раннє інфікування внаслідок множинної дії анте- та інтранатальних чинників, а також низки чинників, що асоціюється з якістю надання медичної допомоги новонародженим у постанатальному періоді.

Кожний період має свої фактори ризику розвитку важких ВШК та їх несприятливих наслідків передчасно народженої дитини, але фактори, які можуть стати індуктором ВШК в антенатальному, інтранатальному та перинатальному періодах не мають значного самостійного впливу на перебіг раннього неонатального періода, а сукупна їх дія може призвести до розвитку ВШК чи виникнення несприятливих наслідків зазначеної патології.

Антенатальне застосування глюкокортикостероїдів, особливо у разі очікуваного народження передчасно народженої дитини з малим гестаційним віком, стабілізують судини гермінантного матриксу у передчасно народжених дітей [49-54], зменшують частоту виникнення РДС, який також є фактором ризику виникнення тяжких ВШК у передчасно народжених дітей з масою тіла при народженні <1500 г. Застосування глюкокортикостероїдів у разі відсутності попередньої антенатальної профілактики ефективно лише у разі наявності проміжку між початком лікування та пологамі не менше 24 години [59, 88, 89].

Позитивний ефект від застосування глюкокортикостероїдів полягає в утриманні артеріального тиску та церебрального кровотоку на достатньому рівні, внаслідок запобігання гіпотонії у передчасно народжених дітей одразу після пологів [90], а також, в індукції синтезу сурфактанту та запобіганні РДС, що в подальшому мінімізує частоту застосування ШВЛ у новонароджених з низькою масою тіла при народженні.

Науковцями розглядаються заходи, які спрямовані на зменшення внутрішньоутробної та інтранатальної гіпоксії новонародженого – застосування токолітичної терапії з метою пролонгування вагітності до 32–34 тижнів, або, у разі неможливої пролонгації, використання кесарського розтину, як щадний метод родорозрішення для передчасно народженої дитини, враховуючи, що більшість ускладнень в пологах, які асоціюються з розвитком тяжких ВШК (випадіння петель пуповини та дрібних частин плода, стрімкі пологи та неможливість забезпечення адекватного церебрального кровотоку) [91, 92].

Використання охоронного режиму в пологах та подальшому виходжуванні передчасно народжених дітей, особливо з масою тіла при народженні <1000 г, розглядалася неодноразово в літературних джерелах, та даний блок не втрачає своєї актуальності в проведенні профілактичних заходів щодо подальшого розвитку тяжких ВШК у передчасно народженої дитини.

Своєчасне та раціональне проведення реанімаційних заходів первинної реанімації має за мету впровадження індивідуального підходу до кожної передчасно народженої дитини, обережне і зважене використання кожного з заходів первинної реанімації, адже, згідно проведених досліджень, нами виявлено, що застосування ШВЛ мішком Амбу збільшує ймовірність виникнення тяжкого ВШК у 7 рази, а проведення внутрішньовенного болюсного введення розчину натрію хлориду – в 5,7 рази.

У передчасно народжених дітей з ВАП, згідно даних ехокардіоскопії, реєструється зниження середньої та діастолічної швидкості та флюктуючий тип церебрального кровотоку У ранньому неонатальному періоді шунтування крові по ВАП є передумовою збіднення кровотоку головного мозку, доведені

асоціації між діаметром ВАП та зниженням системного кровотоку протягом перших 5 годин життя [75, 93]. У передчасно народжених дітей закриття ВАП нестероїдними протизапальними засобами використовують як для профілактики РДС, так і для профілактики ВШК (в тому числі й тяжких або прогресування ВШК I–II ступеню в більш тяжкий ступінь). Дія індометацину полягає в неспецифічному інгібуванні лізоформ циклооксигенази-1 та циклооксигенази-2, що, в свою чергу, знижує синтез простагландинів. Ці ефекти індометацину використовують для попередження виникнення ВШК, а також для дозрівання мембран судин термінального матриксу. Так, згідно досліджень Luque M.J. зі співавт. та Ertan A.K. з співавт., у немовлят, які отримували індометацин в ранньому неонатальному періоді, частота та тяжкість ВШК була значно нижчою [54, 94]. Не дивлячись на те, що під час використання внутрішньовенного ібупрофену отримані аналогічні результати відносно закриття ВАП, не було отримано результатів, які б свідчили про зниження частоти виникнення ВШК у передчасно народжених дітей.

Моніторинг системної гемодинаміки, з подальшою корекцією гіпотонії новонародженого, має за мету забезпечення адекватного мозкового кровотоку. Згідно наших досліджень, гіпотонія протягом перших 3 діб життя збільшує розвиток тяжкого ВШК у передчасно народженої дитини, а зниження MAP 1-ої доби достовірно асоціюється з розвитком ВШК-індукованої вентрикулодилатації з подальшим розвитком гідроцефалії ($p = 0,053$).

Забезпечення респіраторної підтримки необхідно проводити з огляду на ГВ та загальну незрілість легеневої тканини передчасно народженого, високий ризик виникнення РДС в даній когорті дітей, зважаючи на попит кисню та високу метаболічну потребу незрілого мозку, а також ламкість судин зародкового ретикулуму та недосконалість механізмів ауторегуляції церебрального кровотоку, нестабільність венозного тиску під час проведення механічної вентиляції легень, особливо у випадках десинхронізації пацієнта з апаратом ШВЛ [64, 65], чи використання режимів вентиляції з позитивним тиском [61, 75].

Передчасно народжені діти з масою тіла при народженні <2500 г мають високий ризик виникнення кровотечі та тяжких ВШК, особливо протягом першої доби життя [90]. На сьогодні прийнято вважати кількість тромбоцитів $150 \times 10^9/\text{л}$ як неонатальну тромбоцитопенію, асоційовану з виникненням ВШК у передчасно народжених. Дослідженням von Lindern J.S. та співавт. повідомлялось що тромбоцитопенія з пороговим рівнем тромбоцитів - $150 \times 10^9/\text{л}$ достовірно збільшує частоту виникнення ВШК у новонароджених та проведення профілактики ВШК шляхом трансфузії концентрату тромбоцитів у разі виявлення порогових значень кількості тромбоцитів [83]. Подальшими дослідженнями були запропоновані більш ліберальні протоколи замісної терапії при неонатальній тромбоцитопенії [90, 92].

Згідно проведених нами досліджень виявлено, що рівень тромбоцитів у передчасно народжених дітей з основної групи знижався на 6 добу, досягаючи мінімальних значень $116,24 \pm 11,1 \times 10^9/\text{л}$, що достовірно асоціюється з летальним фіналом у разі наявності у передчасно народженої дитини ВШК III–IV ступеня ($p=0,001$). Згідно дослідження Coen R.W. неонатальна тромбоцитопенія у передчасно народжених дітей з важкими ВШК спостерігалась на 3-тю добу дослідження, досягаючи мінімальних значень $114,4 \times 10^9/\text{л}$, що асоціювалось з летальністю. Повідомляється, що корекцію неонатальної тромбоцитопенії можна вважати вдалою, у разі проведення трансфузії «дорослих» (зрілих) тромбоцитів [83]. Існуючі рекомендації, щодо проведення замісної терапії неонатальної тромбоцитопенії (трансфузії аферезу тромбоцитів донора) рекомендованоу разі кількості тромбоцитів $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$, коли виникає активна кровотеча, окрім того, очікування рівня тромбоцитів $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$ для відповідності до існуючих рекомендацій, може бути занадто пізним для попередження виникнення ВШК та захисту зародкового матриксу.

ВИСНОВКИ

1. При простому регресійному аналізі доведено достовірні асоціації між розвитком ВШК та низкою перинатальних чинників: передчасного

народження – зв’язок з ГВ (ВШ 0,44; $p=0,000$), відсутності антенатальної гормональної підготовки – зв’язок з безводним періодом < 24 год. (ВШ 4,17; $p=0,05$); гіпоксичної/асфіксичної події – зв’язок з оцінкою за шкалою Апгар на 5 хв. (ВШ 0,43; $p=0,000$); проведенням ШВЛ під час первинної реанімації (ВШ 6,97; $p=0,000$); введенням 0,9 % розчину натрію хлориду (так/ні; ВШ 5,62; $p=0,014$), з рівнем креатиніну (ВШ 1,03, $p=0,004$); ацидозу – зв’язок з $pH < 7,0$ на 1 добу життя (ВШ 3,0, $p=0,047$); порушення гемодинаміки зв’язок з діастолічним AT_{min} (ВШ 0,92; $p=0,004$); епізодами артеріальної гіпертензії (ВШ 9,36; $p=0,000$), дії стресорних факторів – зв’язок зі стрімкими пологами (ВШ 7,4; $p=0,010$); вродженого інфікування – зв’язок з бактерійурією у матері під час вагітності (ВШ 7,1, $p=0,035$); лейкоцитами $\geq 15 \times 10^9$ /л (ВШ 3,99; $p=0,006$); рівнем глюкози (ммоль/л; ВШ 1,5; $p=0,007$).

2. З’ясовано основні кореневі причини та патогенетичні механізми розвитку несприятливих наслідків важких ВШК, основними з яких є передчасне народження, гіпоксія та раннє інфікування внаслідок множинної дії анте- та інтранатальних чинників, а також низки чинників, що асоціюється з якістю надання медичної допомоги новонародженим у постанатальному періоді.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ballabh P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. Clin Perinatol. 2014 Mar;41(1):47-67.
2. Szpecht D, Szymankiewicz M, Nowak I, Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation—retrospective analysis of risk factors. Childs Nerv Syst. 2016; 32: 1399–1404.
3. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N, Horwood LJ, Volpe JJ. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012 Jul;87(1):F37-41.

4. Khalessi N, Farahani Z, Shariat M, Rezaeizadeh G. Risk Factors of Intracranial Hemorrhage in Premature Neonates. *Acta Medica Iranica*, 2014;52(9):687-9.
5. Kochanek KD, Kirmeyer SE, Martin JA, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2009. *Pediatrics* 2012;129:338e48.
6. Артџомова НС. Епидемиологія внутрішньошлуночкових крововиливів у передчасно народжених дітей, що народились в Полтавській області протягом 2006-2014 рр. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії* 2015;Т 15,3-1(51):62-66.
7. Шунько ЄЄ, Пясецька НМ, Яблонь ОС, Лакша ОТ. Недоношені (передчасно народжені) діти. Вінниця: Нова книга. 2016, с. 1152.
8. Christian EA, Jin DL, Attenello F, Wen T, Cen S, Mack WJ et al. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000–2010. *J Neurosurg Pediatr*. 2016 Mar;17(3):260-9.
9. Whitelaw A, Aquilina K. Management of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012 May; 97(3): 229-3.
10. Tripathi T, Dusing S. Long-term neurodevelopmental outcomes of infants born late preterm: a systematic review. *Research and Reports in Neonatology*. 2015; 2015(5) Pages 91-111.
11. Ріга ОО. Відкриті питання катамнестичного спостереження за новонародженими груп ризику. Частина 1. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2013; Т.ІІІ, 2(8): 118-124.
12. Kalyzka OO, Artomova NS, Gasyk NI, Tsvirenko SM, Pochylko VI. The dynamics of the incidence of intraventricular hemorrhages and their outcomes among prematurely born children of the poltava region in 2007-2016. *Wiadomosci lekarskie*. 2017; 70(3 pt 1): 493-498.
13. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics*. 2014 Jan;133(1):55-62.

14. Zhao M, Dai H, Deng Y, Zhao L. Risk Factor for Cerebral Palsy in Moderate to Late Preterm Infants: a System Review and Meta-analysis, *Sci Rep.* 2016; 6: 38853.
15. Akmal DM, Razek ARAA, Musa N, El-Aziz AGA. Incidence, risk factors and complications of hyperglycemia in very low birth weight infants. *Egyptian Pediatric Association Gazette.* 2017; 65(3): 72-79.
16. Tripathi T, Dusing S. Long-term neurodevelopmental outcomes of infants born late preterm: a systematic review. *Research and Reports in Neonatology.* 2015; 2015(5) Pages 91-111.
17. Pascal A, Govaert P, Oostra A, Naulaers G, Ortibus E, Van den Broeck C. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol.* 2018; 60:342-55.
18. Lekic T, Klebe D, Poblete R, et al. Neonatal brain hemorrhage (NBH) of prematurity: translational mechanisms of the vascular-neural network. *Curr Med Chem.* 2015;22(10):1214–1238.
19. Szpecht D, Wiak K, Braszak A, Szymankiewicz M, Gadzinowski J, Wawid J. Role of selected cytokines in the etiopathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *Childs Nerv Syst.* 2016; 32(11): 2097–103.
20. Ferreira RC, Mello Kátia RR, Silva KS. Neonatal sepsis as a risk factor for neurodevelopmental changes in preterm infants with very low birth weight. *Jornal de Pediatria.* 2014; 90(3): 293-9.
21. Adler I, Batton D, Betz B, et al. Mechanisms of injury to white matter adjacent to a large intraventricular hemorrhage in the preterm brain. *J Clin Ultrasound* 2010; 38(5):254-8.
22. Sood BG, Shankaran S, Schelonka RL, Saha S, Benjamin DK Jr, Sánchez PJ, et al. Cytokine Profiles of Preterm Neonates with Fungal and Bacterial Sepsis. *Pediatr Res.* 2012; 72(2): 212–20.
23. Spader H.S., Hertzler D.A., Kestle J.R., Riva-Cambrin J. Risk factors for infection and the effect of an institutional shunt protocol on the incidence of ventricular access device infections in preterm infants. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics.* 2015; 15: 156-160.
24. Canadian Neonatal Network. CNN 2013 Annual Report. [accessed on 1 April 2015]. Available at <http://www.canadianneonatalnetwork.org/portal/>

25. EuroNeoNet. Annual Report for VLGAI and Individual Report for Each Unit Participating in the EuroNeoNet Project, YEAR 2011. [accessed on 1 April 2015]. Available at http://www.euroneonet.eu/Paginas/Publicas/euroNeo/euroNeoNet/ennet_documents.htm.
26. Radic JA, Vincer M, McNeely PD. Temporal trends of intraventricular hemorrhage of prematurity in Nova Scotia from 1993 to 2012. *J Neurosurg Pediatr.* 2015 Jun;15(6):573-9.
27. Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;9:242-58.
28. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010 Sep;126(3):443-56.
29. Alonso-Alconada D, Hilario E, Álvarez FJ. Apoptotic cell death correlates with ROS overproduction and early cytokine expression after hypoxia-ischemia in fetal lambs. *Reprod. Sci.* 2012;19(7): 754-63.
30. Khosravi N, Badamchi A, Khalesi N, Tabatabaee A, Naghdalipour M, Asgarian R. Measurement of interleukin-6 (IL-6) and erythropoietin (EPO) in umbilical cords of preterm infants with intraventricular hemorrhage in two hospitals in Tehran. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Aug;30(15):1847-50.
31. Volpe JJ. *Neurology of the newborn.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2008. 1094 p.
32. Wu TW, Azhibekov T, Seri I. Transitional Hemodynamics in Preterm Neonates: Clinical Relevance. *Pediatrics & Neonatology.* 2016; 57(1): 7-18.
33. McGovern M, Miletin J. Cardiac Output Monitoring in Preterm Infants. *Front Pediatr.* 2018; 6: 84.
34. Goswami I, Lodha A, Dalglish S, Mohammad K. Early Onset Escherichia coli Sepsis and Severe Intraventricular Hemorrhage in Extremely Premature Infants: Cases Series and Literature Review. *Acad J Ped Neonatol.* 2017; 3(3): 1-6.

35. Gopel W, Hartel C, Ahrens P, et al. Interleukin-6-174-genotype, sepsis and cerebral injury in very low birth weight infants. *Genes Immun.* 2006; 7(1): 65-68.
36. Hasarı YAB, Zubarioglu AU, Bulbul A, Sinan H. Neonatal Kidney Injury. *JAREM.* 2013; 3: 53-9.
37. Antonucci R, Porcella A, Piloni MD. Perinatal asphyxia in the term newborn. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2014;3(2):e030269.
38. Коробка О. В. Острое поражение почек у доношенных новорожденных после асфиксии и роль полиморфизма *ACE, AGT2R1, ENOS* генов в его развитии. *Современная педиатрия.* 2016; 4(76): 109-112.
39. Bermick J, Dechert RE, Sarkar S. Does hyperglycemia in hypernatremic preterm infants increase the risk of intraventricular hemorrhage? *J Perinatol.* 2016 Sep;36(9):729-32.
40. Pekcevik Y, Pasinli A, Ozer EA, Erdogan N. Risk Factors of Germinal Matrix Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants. *Iran J Pediatr.* 2014 Apr; 24(2): 191–197.
41. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics.* 2013 May; 111(5 Pt 1):590-5.
42. Moscuza F, Belcari F, Nardini V, Bartoli A, Domenici C, Cuttano A, et al. Correlation between placental histopathology and fetal/neonatal outcome: chorioamnionitis and funisitis are associated to intraventricular haemorrhage and retinopathy of prematurity in preterm newborns. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27:319-23.
43. Piro E. Germinal matrix hemorrhage-intraventricular hemorrhage: pathogenesis and outcomes. *Ital J Pediatr.* 2015; 41(Suppl 1): 31.
44. Erdemir G, Kultursay N, Calkavur S, Zekio O, Koroglu OA, Cakmak B, et al. Histological Chorioamnionitis: Effects on Premature Delivery and Neonatal Prognosis. *Pediatrics & Neonatology.* 2013; 54(4): 267-74.
45. Shatrov JG, Birch SC, Lam LT, Quinlivan JA, McIntyre S, Mendz GL. Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116:387–92.

46. Lu H, Wang Q, Lu J, Zhang Q, Kumar P. Risk Factors for Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants Born at 34 Weeks of Gestation or Less Following Preterm Premature Rupture of Membranes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Apr;25(4):807-12.
47. Khosravi N, Badamchi A, Khalesi N, Tabatabaee A, Naghdalipour M, Asgarian R. Measurement of interleukin-6 (IL-6) and erythropoietin (EPO) in umbilical cords of preterm infants with intraventricular hemorrhage in two hospitals in Tehran. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Aug;30(15):1847-50.
48. Saki MR. Intraventricular Haemorrhage in Premature Infants and its Association with Pneumothorax. *Acta Medical Iranica* 2012; 50: 473-6.
49. Wang JY, Amin AG, Jallo GL, Ahn ES. Ventricular reservoir versus ventriculosubgaleal shunt for posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: infection risks and ventriculoperitoneal shunt rate. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics.* 2014; 14: 447–54.
50. Wei AC, Catalano R, Profit J, Gould JB, Lee HC. Impact of Antenatal Steroids on Intraventricular Hemorrhage in Very Low Birth Weight Infants. *J Perinatol.* 2016 May; 36(5): 352–6.
51. Chollat C, Sentilhes L, Marret S. Fetal Neuroprotection by Magnesium Sulfate: From Translational Research to Clinical Application. *Front. Neurol.*, [Internet]. 2018. [cited 16 April 2018]. Available from: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00247>.
52. Almeida BA, Rios LT, Araujo EJ, Nardoza LM, Moron AF, Martins MG. Antenatal corticosteroid treatment for the prevention of peri-intraventricular haemorrhage in preterm newborns: a retrospective cohort study using transfontanelle ultrasonography. *J Ultrason.* 2017 Jun; 17(69): 91–5.
53. Babnik J, Stucin-Gantar I, Kornhauser-Cerar L, Sinkovec J, Wraber B, Derganc M. Intrauterine inflammation and the onset of peri-intraventricular hemorrhage in premature infants. *Biol Neonate.* 2006; 90(2):113-21.
54. Ertan AK, Tanriverdi HA, Meier M, Schmidt W. Perinatal risk factors for neonatal intracerebral hemorrhage in preterm infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Jul; 127(1):29-34.

- 55.Limbrick DD Jr, Mathur A, Johnston JM, Munro R, Sagar J, Inder T, et al.: Neurosurgical treatment of progressive posthemorrhagic ventricular dilation in preterm infants: a 10-year single-institution study. *J NeurosurgPediatr.* 2010; 6:224-30.
- 56.Jensen EA, Foglia EE, Dysart KC, Simmons RA, Aghai ZH, Cook A, Greenspan JS, DeMauro SB.Adverse effects of small for gestational age differ by gestational week among very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 May 5. pii: fetalneonatal-2017-314171.
- 57.St Peter D, Gandy C, Hoffman SB. Hypotension and Adverse Outcomes in Prematurity: Comparing Definitions.*Neonatology.* 2017;111(3):228-33.
- 58.Adams-Chapman I, Heyne RJ, DeMauro SB, Duncan AF, Hintz SR, Pappas A, et al.Neurodevelopmental Impairment Among Extremely Preterm Infants in the Neonatal Research Network.*Pediatrics.* 2018;141(5): e20173091.
- 59.Locatelli A, Andreani M, Pizzardi A, et al. Antenatal variables associated with severe adverse neurodevelopmental outcome among neonates born at less than 32 weeks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152(2):143-7.
- 60.Sarkar S, Bhagat I, Dechert R, Schumacher RE, Donn SM.Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: comparison of risk factors and short-term neonatal morbidities between grade 3 and grade 4 intraventricular hemorrhage.*Am J Perinatol.* 2009 Jun;26(6):419-24.
- 61.Radic JA, Vincer M, McNeely PD. Outcomes of intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in a population-based cohort of very preterm infants born to residents of Nova Scotia from 1993 to 2010. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics.* 2015; 15(6): 80-8.
- 62.Aly H, Hammad TA, Essers J, et al. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? *Brain Dev.* 2012; 34(3):201-5.
- 63.Lee J, Lee JA, Choi CW, Kim EK, Kim BI, Choi JH. Risk Factors for Periventricular-Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants. *J Korean Med Sci .* 2010 Mar; 25 (3): 418-24.
- 64.Hinojosa-Rodríguez M, Harmony T, Carrillo-Prado C, Van Horn JD, Irimia A, Torgerson C, Jacokes Z. Clinical neuroimaging in the preterm infant: Diagnosis and prognosis. *Neuroimage Clin.* 2017 Aug 14;16:355-68.

65. Isayama T, Chai-Adisaksopha C, McDonald SD. Noninvasive Ventilation With vs Without Early Surfactant to Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2015 Aug; 169(8): 731-9.
66. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, Zemlin M, Duppré P, Ebrahimi-Fakhari D, Wagenpfeil S, Heckmann M, Mildemberger E, Hilgendorff A, Flemmer AW, Frey G, Meyer S. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev.* 2018 Jan; 116:1-8.
67. Szpecht D, Nowak I, Kwiatkowska P, Szymankiewicz M, Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born from 23 to 26 weeks of gestation: Retrospective analysis of risk factors. *Adv Clin Exp Med.* 2017 Jan-Feb; 26(1):89-94.
68. Mohamed MA, Aly H. Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010; 95(6):F403–7.
69. Ranger M, Grunau RE. Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain. *Pain Manag.* 2014 Jan; 4(1): 57–67.
70. Albertine KH. Brain injury in chronically ventilated preterm neonates: collateral damage related to ventilation strategy. *Clin Perinatol.* 2012 Sep; 39(3): 727-40.
71. Helwich E, Rutkowska M, Bokinić R, Gulczyńska E, Hożejowski R. Intraventricular hemorrhage in premature infants with Respiratory Distress Syndrome treated with surfactant: incidence and risk factors in the prospective cohort study. *Dev Period Med.* 2017; 21(4):328-35.
72. Ahn SY, Shim SY, Sung IK. Intraventricular Hemorrhage and Post Hemorrhagic Hydrocephalus among Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea. *J Korean Med Sci.* 2015 Oct; 30 Suppl 1:S52-8.
73. Kong XY, Xu FD, Wu R, Wu H, Ju R, Zhao XL [et al.]. Neonatal mortality and morbidity among infants between 24 to 31 complete weeks: a multicenter survey in China from 2013 to 2014. *BMC Pediatr.* 2016; 16: 174.

74. Rhee CJ, Kibler KK, Easley RB, Andropoulos DB, Czosnyka M, et al. The Diastolic Closing Margin Is Associated with Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants. *Acta Neurochir Suppl.* 2016;122:147-50.
75. Clyman R.I. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Perinatol.* 2013; 37(2): 102-7.
76. Vesoulis ZA, Ters NE, Foster A, Trivedi SB, Liao SM, Mathur AM. Response to dopamine in prematurity: a biomarker for brain injury? *J Perinatol.* 2016 Jun;36(6):453-8.
77. Ishiguro A. Perfusion monitoring and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Int.* 2017 Jul;59(7):759-63.
78. Власюк ВВ. Классификация внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных в Международной статистической классификации болезней. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16(3). 246-8.
79. Christensen RD. Associations between "early" red blood cell transfusion and severe intraventricular hemorrhage, and between "late" red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 2012 Aug;36(4):283-9.
80. García-Pasquel MJ, Iglesias-Leboreiro J, Bernardez-Zapata I. Correlation between the use of sodium bicarbonate and intraventricular hemorrhage in preterms. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015 Jul-Aug;53(4):512-7.
81. Soul JS, Hammer PE, Tsuji M, Saul JP, Bassan H, Limperopoulos C, Disalvo DN, Moore M, Akins P, Ringer S, Volpe JJ, Trachtenberg F, du Plessis AJ. Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. *Pediatr Res.* 2007;61:467-73.
82. Reubsæet P, Brouwer AJ, van Haastert IC, Brouwer MJ, Koopman C, Groenendaal F, de Vries LS. The Impact of Low-Grade Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage on Neurodevelopmental Outcome of Very Preterm Infants. *Neonatology.* 2017;112(3):203-10.
83. von Lindern JS, Hulzebos CV, Bos AF, Brand A, Walther FJ, Lopriore E. Thrombocytopenia and intraventricular haemorrhage in very premature

- infants: a tale of two-cities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012 Sep; 97(5):F348-52.
84. Shahid S, Dutta S, Symington A, Shivananda S. Standardizing Umbilical Catheter Usage in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2014; 133(6): e1742-52.
85. Lekic T, Klebe D, Poblete R, Krafft PR, Rolland WB, Tang J, et al. Neonatal Brain Hemorrhage (NBH) of Prematurity: Translational Mechanisms of the Vascular-Neural Network. *Curr Med Chem.* 2015; 22(10): 1214–38.
86. Rhee CJ, Fraser CD, Kibler K, Easley RE, Andropoulos DB, Czosnyka M., et al. The ontogeny of cerebrovascular pressure autoregulation in premature infants. *J Perinatol.* 2014 Dec; 34(12): 926–31.
87. Vesoulis ZA, Mathur AM. Cerebral Autoregulation, Brain Injury, and the Transitioning Premature Infant. *Front Pediatr.* 2017; 5: 64.
88. Bonanno G, Wapner RJ. Antenatal Corticosteroids in the Management of Preterm Birth: Are we back where we started? *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012 Mar; 39(1): 47–63.
89. Ballabh P. Pathogenesis and Prevention of Intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol.* 2014; 41(1): 47–67.
90. Coen R. W. Preventing germinal matrix layer rupture and intraventricular hemorrhage. *Front. Pediatr.* 2013; 1: 1-4.
91. Подлевских ТС, Попова ИВ, Токарев АН, Беляков ВА. Клинико-диагностическая характеристика внутрижелудочковых кровоизлияний в неонатальном периоде. *Детская больница.* 2012; 1: 36-9.
92. Фадеева УВ, Баутина ТВ, Кунегина ЕН. Прогнозирование результатов внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных. *Український медичний альманах.* 2010; 13(4): 214-6.
93. Sosenko IR, Fajardo MF, Claire N, et al. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. *J. Pediatr.* 2012; 160: 929.
94. Luque MJ, Tapia JL, Villaruel L, Marshall G, Musante G, Carlo W, et al. A risk prediction model for severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants and the effect of prophylactic indomethacin. *J Perinatol.* 2014 Jan; 34(1): 43-8

Анотація

ВИЗНАЧЕННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ВАЖКИХ ВНУТРІШНЬОШЛУНОЧКОВИХ КРОВОВИЛИВІВ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Актуальність. Прогрес розвитку перинатальної медицини призвів до постійного збільшення виживаємості передчаснонароджених малюків, які народилися з екстремально низькою масою тіла. Згідно досліджень American Academy of Pediatric 2017 та 2018 року, згідно яких частота виникнення внутрішньошлуночкових крововиливів (ВШК) у передчасно народжених дітей з екстремально низькою масою тіла становить 73-80% випадків, близько 18% з яких – ВШК III-IV ступеня. Наявність гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи у передчасно народжених дітей суттєво впливає на показники летальності, так, згідно даних Gessyng Perynatology Regystr 2016 – 2018 років наявність у передчасно народженої дитини ВШК важкого ступеню є однією з причин розвитку важких когнітивних та рухових порушень у новонароджених з низькою масою тіла при народженні, а також пов'язано в високим ризиком виникнення летального випадку в даній когорті. дослідження фахівців з неонатальної медицини визначили ряд факторів ризику, які асоціюються з розвитком ВШК, але немає структуризації робіт, які виявляють асоціації чинників ризику розвитку важких внутрішньошлуночкових крововиливів у передчасно народжених дітей.

Метою даного дослідження слугувало виявлення факторів, які достовірно асоціюються з розвитком ВШК важкого ступеню у передчасно народжених немовлят.

Матеріали та методи. Проведено мультицентрове дослідження з залученням перинатальних стаціонарів Полтавської області. В дослідження відібрано групу зі 117 передчасно народжених дітей, з яких 76 передчасно народжених дітей з ВШК III-IV ступеню за даними нейросонографії та 41 дитину без ВШК. Критеріями для відбору в досліджувану групу слугували:

гестаційний вік 35–24 тижні, маса тіла при народженні менше 2000 г, відсутність генетичних дефектів та вроджених вад розвитку, наявність у дитини нейросонографічних підтверджених даних ВШК III – IV ст.; з дослідження виключені новонароджені, які мали вроджені вади розвитку та генетично обумовлені дефекти, пологові травми.

В групах дослідження визначались материнські фактори ризику (перебіг вагітності та пологів (в т.ч. попередніх), інфекційний статус матері), неонатальні параметри пацієнтів з досліджуваних груп (застосування реанімаційних заходів в пологовій залі, проведення ШВЛ (параметри та тривалість), проведення сурфактант-замісної терапії, наявності у дитини відкритого артеріального протока (ВАП), артеріальна гіпер- та гіпотензія, клінічні ознаки внутрішньоутробного інфікування, наявності у дитини синдрому дихальних розладів, пневмотораксу, неонатального сепсису).

Для ідентифікації факторів ризику, що достовірно асоціювалися з розвитком ВШК у передчасно народжених, проводився простий та складний логістичний регресійний аналіз, при якому вивчалися зв'язки між ВШК (незалежна варіанта) та одним залежним фактором (ординарним, постійним або дихотомічним). Статистичні обчислення проводились за допомогою пакету прикладних програм STATA 11.0.

Результати досліджень. При дослідженні факторів ризику з даних акушерського анамнезу та частоти застосування заходів первинної реанімації новонароджених достовірних даних про їх вплив на перебіг захворювання немає. Виявлено, що основними чинниками розвитку важких ВШК при множинному логістичному регресійному аналізі є введення фізрозчину під час проведення реанімаційних заходів (ВШ 16,73), підвищення артеріального тиску (ВШ 32,3) та рівень лейкоцитів $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ (ВШ 17,6), а чинниками, що знижують розвиток вказаної патології – більший гестаційний вік (ВШ 0,28) та безводний період більше за 24 години (ВШ 0,001). Нами ідентифіковано метаболічні біомаркери розвитку ВШК, так як одержано достовірні зв'язки між розвитком останніх та рівнем у сироватці крові низки метаболічних біомаркерів – глюкози (ВШ 1,5),

сечовини (ВШ 1,17), креатиніну (ВШ 1,03), рН менше за 7,0 (ВШ 3,0) та загального інфекційного маркеру – кількості лейкоцитів (ВШ 1,12), тобто речовин, які свідчать про інфікування, гіпоксію і, як наслідок, підвищений осмотичний тиск у крові. Отримано достовірні асоціації між розвитком важких ВШК та отриманим добовим об'ємом рідини з розрахунку на кг маси тіла упродовж перших двох діб життя.

На підставі отриманих даних в ході проведеного дослідження та узагальнення даних попередніх досліджень зарубіжних науковців та обзорів бази Cochraine, основні фактори ризику виникнення ВШК III–IV ступеня у передчасно народженої дитини створено таблицю з розподілом факторів ризику відносно їх впливу в різні терміни життя плоду/новонародженого, при цьому кожному з факторів ризику надано певний клас та рівень достовірності, згідно засад доказової медицини.

Висновки. З'ясовано основні кореневі причини та патогенетичні механізми розвитку несприятливих наслідків важких ВШК в різні періоди, основними з яких є передчасне народження, гіпоксія та раннє інфікування внаслідок множинної дії анте- та інтранатальних чинників, а також низки чинників, що асоціюється з якістю надання медичної допомоги новонародженим у постанатальному періоді.