

ФАКТОРИ РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ
СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ
ДІТЕЙ

(шифр: функціональні розлади)

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	3
Вступ.....	5
Розділ 1. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	8
Розділ 2. КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ	10
2.1. Акушерський та перинатальний анамнез передчасно народжених дітей.	10
2.2. Особливості гемодинамічної адаптації серцево-судинної системи передчасно народжених дітей.....	11
2.3. Динаміка клініко-інструментальних даних серцево-судинної системи у передчасно народжених дітей	19
Розділ 3. ФАКТОРИ РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ РОЗЛАДІВ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ.....	23
ВИСНОВКИ	25
АНОТАЦІЯ.....	26
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	29

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- БЛД – бронхолегенева дисплазія
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ГЗВАП – гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока
- ДдЛШ – кінцево-діастолічний діаметр лівого шлуночка
- ДдПШ – кінцево-діастолічний діаметр правого шлуночка
- ДЕХОКГ – доплерехокардіографія
- ДН – дихальна недостатність
- ДНМТ – дуже низька маса тіла при народженні
- ДсЛШ – кінцево-систолічний діаметр лівого шлуночка
- ЕКГ – електрокардіографія
- ЕНМТ – екстремально низька маса тіла при народженні
- ЗПСО – загальний периферичний судинний опір
- КДО – кінцево-діастолічний об'єм
- КСО – кінцево-систолічний об'єм
- ЛА – легенева артерія
- ЛГ – легенева гіпертензія
- ЛП – ліве передсердя
- ЛШ – лівий шлуночок
- НМТ – низька маса тіла при народженні
- НСГ – нейросонографія
- ПМА – передньомозкова артерія
- ПП – праве передсердя
- ПШ – правий шлуночок
- РДС – респіраторний дистрес-синдром
- СБП – симптом «білої» плями
- СІ – серцевий індекс
- СН – серцева недостатність
- ССР – серцево-судинні розлади

ССС – серцево-судинна система

Тд – час діастоли

УО – ударний об'єм лівого шлуночка

ФВ – фракція викиду

ХОК – хвилинний об'єм крові

ЦНС – центральна нервова система

ЧД – частота дихання

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШВЛ – штучна вентиляція легень

А – максимальна швидкість пізнього трансмітрального або
транстрикуспідального потоків

Е – максимальна швидкість раннього трансмітрального або
транстрикуспідального потоків

DTe – час уповільнення раннього наповнення лівого або правого
шлуночків

IVRT – час ізоволюмічного (ізоволюметричного) розслаблення

R-R – інтервал серцевого циклу електрокардіограми

SpO₂ – сатурація

ΔS – ступінь скорочування передньозаднього розміру лівого шлуночка
в систолу

V_{cf}^{-1} – швидкість циркуляторного скорочування волокон міокарда

ВСТУП

Серцево-судинна система (ССС) новонародженої дитини може бути індикатором адекватної адаптації до позаутробного життя [1]. За результатами досліджень доведено, що вплив факторів навколишнього середовища, спосіб життя і наявність соматичної патології у матері може викликати функціональні розлади з боку ССС, що можуть проявлятися як в постнатальному періоді, так і в дорослому житті [2]. Літературні дані свідчать про ряд проведених епідеміологічних досліджень, що підтверджують зв'язок між низькою масою при народженні, фактом передчасного народження та серцево-судинними захворюваннями в дорослому віці [3-5].

Статистична звітність свідчить про поширення патології ССС серед дітей, переважно за рахунок вроджених аномалій серця [6-8], в той час, як даних щодо поширеності серцево-судинної захворюваності серед когорти передчасно народжених дітей у доступній літературі не знайдено.

Встановлено, що наявність екстрагенітальної та генітальної патологій матері, ускладнень, котрі виникають під час вагітності та пологів, ССС плода та новонародженої дитини може зазнати пошкодження, що у подальшому може сприяти формуванню патологічних станів з боку кардіоваскулярної системи та впливати на функціональну здатність міокарда [9].

Щорічно приблизно 15 мільйонів дітей у світі і близько 500 тисяч дітей в Європі народжуються передчасно. Передчасно народжені діти є особливою категорією пацієнтів з притаманною їм специфічністю розвитку патологічних станів на етапах адаптації до позаутробного життя [10]. Неонатальний період характеризується як найбільш складний і напружений у аспекті пристосування до нових умов самостійного існування. Актуальною на сьогоднішній день залишається проблема адаптації ССС передчасно новонароджених дітей, у яких цей процес проходить на тлі морфофункціональної незрілості, нерідко гіпоксичного ураження

центральної нервової системи, розвитку синдрому дихальних розладів та інфекційного процесу. Складність діагностичного пошуку пов'язана з відсутністю специфічності клінічного розвитку функціональних ССР у передчасно народжених дітей, особливо зі строком гестації 22–24 тижні [11, 12], коли на перший план виходять дихальні розлади та ураження ЦНС. В останнє десятиріччя проводиться скринінгове ДЕХОКГ-обстеження новонароджених, що передбачає ранню діагностику, моніторинг та терапію виявлених відхилень у функціонуванні ССС [13-17], що можуть мати довгострокові наслідки у вигляді міокардіальної дисфункції, легеневої гіпертензії, аритмії серцевої діяльності та ін. [18]. Дані клінічні обставини проблему функціональних розладів ССС у передчасно народжених дітей становлять поряд із завданням підвищення ефективності виходжування даної категорії пацієнтів. Водночас, не вистачає стандартизованих критеріїв для визначання ризику розвитку функціональних розладів з боку ССС, що можуть бути використаними для прогнозування формування кардіоваскулярної патології, починаючи з неонатального періоду. Особливо актуальним залишається питання моніторингу морфофункціонального стану та попередження розвитку відхилень з боку функціонування ССС у даної категорії пацієнтів на першому році життя.

На сьогодні поширеною патологією у передчасно народжених дітей, які потребували штучної вентиляції легень і тривалої кисневої терапії гострої дихальної недостатності в неонатальному періоді є бронхолегенева дисплазія (БЛД), що пов'язано з морфологічною незрілістю легенів [19, 20] та може бути причиною розвитку формування кардіоваскулярної патології у майбутньому. За даними епідеміологічних досліджень, частота виникнення БЛД серед недоношених складає 85 %, серед дітей з екстремально низькою масою тіла – 44 %, а серед малюків з дуже низькою масою тіла – 41%. Основною причиною інвалідизації цих пацієнтів є легенева гіпертензія та морфофункціональні зміни з боку ССС. Легенева гіпертензія супроводжується розвитком міокардіальної дисфункції. «Легенева» серце

характеризується гіпертрофією та дилатацією правого шлуночка з можливим розвитком правошлуночкової серцевої недостатності [21-24].

За літературними даними, близько у 11 % випадків БЛД сполучається з вродженими вадами серця та рідкісною генетичною патологією як синдром делеції хромосоми 22q11. Синдром делеції хромосоми 22q11 є нейрогенетичним синдромом і являє собою хромосомну аномалію, яка супроводжується різними вадами розвитку: дисморфія обличчя, затримка розвитку, імунодефіцит, вродженні вади серця. Захворюваність у всьому світі оцінюється приблизно 1/2000–1/4000 народжених живими [25]. В свою чергу в 77 % випадків синдром делеції хромосоми 22q11 поєднується з вадами серця, як загальний артеріальний стовбур, тетрада Фалло, дефект міжшлуночкової перетики та ін. Діагноз ставиться на підставі клінічного огляду та виявлення аномалій (наприклад, вади серця за результатами ДЕХОКГ, вади розвитку хребта за результатами рентгенографії відповідного відділу хребта). Діагноз підтверджується виявленням делеції 22q11 хромосоми за допомогою аналізу каріотипу, флюоресцентної гібридизації *in situ* (FISH), кількісної мультиплексної лігазної пробозалежної ампліфікації (MLPA) або порівняльної геномної гібридизації (aCGH) [26].

Таким чином, єдиним заходом зменшення захворюваності та інвалідизації передчасно народжених дітей є досконале вивчення особливостей адаптації ССС, факторів ризику розвитку та своєчасна діагностика ССР. На закінчення зазначимо, що прогнозування та своєчасна діагностика функціональних розладів з боку ССС відіграють центральну роль у попередженні прогресування міокардіальної дисфункції та серцевої недостатності у передчасно народжених дітей, що формують основну групу пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику серед дорослого населення.

РОЗДІЛ 1

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстеження дітей проводилось з 2016 по 2018 рік на кафедрі педіатрії № 1 та неонатології * національного медичного університету, на базі Регіонального перинатального центру, Обласного центру діагностики та лікування бронхолегеневої дисплазії у дітей в * «Обласна дитяча клінічна лікарня».

Для вирішення поставлених задач проведено обстеження за 125 передчасно народженими дітьми з періода новонародженості до 12 місяців.

Обстеження полягало у ретельному вивченні анамнестичних даних (аналіз особливостей анте- та інтранатального періодів, оцінка за шкалою Апгар), перинатального анамнезу (аналіз особливостей анте- та інтранатального періодів, оцінка за шкалою Апгар), даних об'єктивного огляду дитини (оцінка фізичного розвитку, стан та колір шкірних покривів), клінічного обстеження ССС (перкусія, аускультация, визначення ЧСС, вимір артеріального тиску, тривалість симптому «білої плями»), клінічного обстеження ЦНС, а також ДЕХОКГ-дослідження, ЕКГ.

Враховувались дані аналізу виписок із історій розвитку новонародженої дитини та історій хвороб.

Обстежено 125 передчасно народжених дітей, з них: діти з екстремально низькою масою при народженні (ЕНМТ) – $844,5 \pm 84,21$ г, зі строком гестації 24–29 тижнів ($n = 29$); новонароджені з дуже низькою масою (ДНМТ) – $1324,11 \pm 104,48$ г, 28–33 тижні гестації ($n = 28$); діти з низькою масою (НМТ) – $1857,1 \pm 118,10$ г, 31–34 тижні гестації ($n = 68$). Контрольна група – 50 здорових доношених новонароджених. Оцінка стану гемодинаміки проводилась у неонатальний період, у 6 місяців та у віці 12 місяців.

Електрокардіографія проводилась у 12 відведеннях (стандартні, посилені, відведення від кінцівок та грудні). Для візуалізації структур серця проводилась ДЕХОКГ на ультразвуковому апараті «MyLab25Gold» фірми виробника «ESAOTE» (Італія). На базі отриманих ехометричних величин проводився розрахунок показників центральної гемодинаміки: кінцево-

діастолічного (КДО), кінцево-сistolічного (КСО) об'ємів ЛШ (в мл) за формулами L.E.Teichholz et al. та Simpson [27, 28], ударний (УО) та хвилинний об'єми (ХВО), серцевий індекс (СІ), фракція викиду (ФВ), ступінь скорочення передньозаднього розміру ЛШ у систолу (ΔД) та швидкість циркуляторного скорочення волокон міокарда (V_{cf}^{-1}) визначалися за формулами, пропонуваними у посібниках з ехокардіографії [29].

За нормативні показники були прийняті дані проведених власних досліджень [30] та морфометричні показники, запропоновані у посібнику О. С. Воробйова, В. Ю. Зиміної (2015) [29].

Рівень середнього тиску у ЛА визначався за методом А. Kitabatake [31] або за градієнтом тиску трикуспідальної регургітації [32].

Верифікація діагнозу ССР перинатального періоду здійснювалася відповідно до Міжнародної статистичної класифікації хвороб 10 перегляду (1994), клас XVI, блок Р 29. [33].

Діагноз БЛД, її форма, ступінь тяжкості, період були встановлені згідно з міжнародною класифікацією хвороб Х перегляду, за критеріями Національного інституту здоров'я дітей та розвитку людини, Європейського респіраторного товариства [34, 35].

Верифікація синдрому легеневої гіпертензії проводилася відповідно з урахуванням 10 функціональних класів легеневої гіпертензії Панамської класифікації гіпертензивної судинної хвороби легенів у дітей (2011) [36].

Статистична обробка даних проводилась з використанням пакету прикладних програм SPSS Statistics 19.0 та Statistica 64 version 10.

Порівняння між основною групою та групою порівняння проводилось за допомогою методів обліку незалежних змінних. Усі дані, отримані в результаті дослідження, оброблені за допомогою методу варіаційної статистики (Є.В.Гублер, 1990) [37]. Різницю між показниками, які порівнювали, визначали достовірними, якщо значення імовірності було більше або дорівнювало 95 % ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 2

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Після народження процеси постнатальної адаптації серцево-судинної системи у передчасно народженої дитини проходять з особливостями. Вони можуть бути обумовлені постгіпоксичними змінами, які займають одне з провідних місць в структурі неонатальної патології. Наслідки цих порушень різноманітні, зберігаються тривалий час, реєструються в різні вікові періоди і можуть ставати джерелом багатьох, нерідко фатальних захворювань дітей і дорослих [38].

2.1. Акушерський та перинатальний анамнез передчасно народжених дітей

За даними акушерського анамнезу виявлено патологічний перебіг вагітності (загроза переривання вагітності, передчасний розрив плодових оболонок, антенатальний дистрес плода, плацентарна дисфункція) у 64,0 %, ($p = 0,0001$) породіль. У кожної четвертої жінки (24,7 %) передчасний розрив плодових оболонок сполучався з плацентарною дисфункцією.

У 17,6 % жінок була багатоплідна вагітність.

Екстрагенітальна патологія мала місце у 52,0 % жінок. Хронічний пієлонефрит в стадії загострення під час вагітності реєструвався у 14,4 % матерів. Захворювання шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, виразка шлунку та 12-палої кишки, хронічний холецистит) були у 5,8 % породіль. Виявлена однакова частота зустрічальності ендокринної патології (первинний гіпотиреоз, медикаментозно компенсований, ожиріння) та алергійних захворювань, в тому числі бронхіальна астма – у 2,9 % жінок.

Вагітність на тлі анемії легкого та середнього ступеня тяжкості мала місце у 14,4 % матерів.

Обтяжена спадковість на серцево-судинні захворювання була у 20,8 % матерів. На патологію серцево-судинної системи частіше страждали матері новонароджених дітей з екстремально низькою та низькою масою тіла при народженні.

Доведено, що наявність екстрагенітальної патології у майбутніх матерів ускладнювала перебіг вагітності у 70,9 %, $p = 0,036$ жінок.

Від першої вагітності народилися 42 (33,6 %) дитини, другої – 39 (31,2 %) малюків, від третьої та наступних вагітностей – 44 (35,2 %) новонароджених. Від перших пологів народилося 66 (52,8 %) дітей, від других – 34 (27,2 %), від третіх та наступних пологів – 25 (20,0 %) недоношених новонароджених. Пологи шляхом кесаревого розтину мали місце у 54 (50,0 %) жінок.

За шкалою Апгар на першій хвилині у 16 (12,8 %) дітей встановлено від 0 до 3 балів, що відповідало тяжкому стану дитини, обумовленому респіраторними розладами та перенесеною асфіксією під час пологів. У 98 (78,4 %) новонароджених клінічно загальний стан оцінено від 4 до 6 балів. Лише у 11 передчасно народжених дітей мали від 7 до 9 балів.

На п'ятій хвилині за шкалою Апгар 62 (49,6 %) дитини отримали 4-6 балів та 63 (50,4 %) – від 7 до 9 балів.

Про високу морфофункціональну незрілість дітей з ЕНМТ та ДНМТ на п'ятій хвилині за шкалою Апгар свідчать вірогідно вище оцінки у новонароджених з НМТ (відповідно до критерію $\chi^2 = 32,81$, $p = 0,0001$), що можна вважати фактором ризику ускладненого періоду адаптації до позаутробного життя.

Відповідно до Наказу МОЗ України № 484 від 21.08.2008 р. [40] діагноз РДС установлений у 92 (73,6 %, $p = 0,0001$) недоношених новонароджених та/або у 36 (28,0 %) – асфіксія при народженні за Наказом МОЗ України № 225 від 28.03.2014 р. [41], що мало клінічне, лабораторне та інструментальне підтвердження. Частіше (52 %) РДС реєструвався у новонароджених зі строком гестації $30,6 \pm 2,3$ тижнів. Поєднання асфіксії під

час пологів та дихальних розладів встановлено у 25,6 % пацієнтів зі строком гестації $28,4 \pm 2,7$ тижнів. Тільки дві дитини перенесли асфіксію при народженні, які мали строк гестації $30,5 \pm 4,0$ тижнів. Соматично здорові недоношені діти були народжені на $32,5 \pm 1,4$ тижні гестації.

Всім дітям після народження та в динаміці спостереження (за необхідності – щоденно) була проведена НСГ з доплерографією судин головного мозку та оцінкою стану церебральної гемодинаміки. За допомогою клінічних та інструментальних методів обстежень у 42 (33,6 %) передчасно народжених дітей встановлено факт гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС. 23 (18,6 %) дитини зі строком гестації $32,3 \pm 0,92$ тижня були соматично здорові.

За даними клінічного дослідження передчасно народжених дітей специфічних ознак дисфункції міокарда виявлено не було. Звертало увагу наявність «мармуровості» шкірних покривів у 68 (54,4 %, $p = 0,001$) новонароджених, нестійкий періоральний ціаноз у 29 (23,2 %), що свідчило про мікроциркуляторні розлади. Тахіпное мало місце у 66 (52,8 %, $p = 0,002$) малюків, в тому числі за участю допоміжної мускулатури в акті дихання у 28 (22,4 %) новонароджених, що було розцінене як прояв респіраторних та мікроциркуляторних розладів на тлі перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС.

При аускультатії серця систолічний шум реєструвався у точці проєкції ЛА у 37 (28,8 %) передчасно народжених дітей. Залежність інтенсивності шуму була оцінена від наявності ВАП, її діаметру, динаміки перебігу респіраторних розладів та середнього тиску в стовбурі легеневої артерії.

Провідними вченими доведено [42], що на перебіг перинатального періоду, процеси адаптації новонародженої дитини та її стан здоров'я, у тому числі стан ССС, може залежати від наявності екстрагенітальної патології у матері та патологічного перебігу вагітності, що в нашому дослідженні підтверджується статистично значуще високою частотою реєстрації

дисфункції міокарда в дітей, народжених від жінок з екстрагенітальною патологією ($p = 0,00001$) порівняно з новонародженими, матері яких були соматично здоровими.

Таким чином, обтяжений акушерський анамнез та наявність захворювань під час вагітності у матерів є факторами ризику формування ССР у передчасно народжених дітей у неонатальний період, що потребує динамічного спостереження, моніторингу стану ССС з метою своєчасної зміни терапевтичної тактики.

На сьогоднішній день цільова ехокардіографія є необхідним кроком у ранній діагностиці міокардіальної дисфункції шлуночків серця у новонароджених з груп перинатального ризику, де передчасно народжені діти займають перше місце по розвитку ускладнень з боку ССС. ДЕХОКГ – це інформативний, доступний та неінвазивний метод, який дозволяє виявити пацієнтів з доклінічною стадією серцевої недостатності, оцінити гемодинамічний статус пацієнта, у тому числі в динаміці спостереження та дозволяє визначитися з терапевтичним напрямом [39].

2.2. Особливості гемодинамічної адаптації серцево-судинної системи передчасно народжених дітей

З метою вивчення механізмів гемодинамічної адаптації передчасно народжених дітей, проведено ЕКГ та ДЕХОКГ-обстеження з визначенням лінійних розмірів камер серця та магістральних судин, оцінки показників центральної гемодинаміки з розрахунком параметрів, що характеризують функціональний стан міокарда.

За даними ЕКГ-дослідження у неонатальний період у передчасно народжених дітей виявлено синусова тахікардія у 56,8 %, $p = 0,04$, передсердна екстрасистоля у 18,4 % новонароджених, у 32 % малюків реєструвалося

порушення процесів реполяризації шлуночків серця у вигляді сплюснення сегмента ST або депресії сегмента ST нижче ізолінії більше ніж 1,5 мм та у 10,4 % новонароджених мав місце неповний блок правої ніжки гілки Гіса.

Особливості перебігу вагітності, стан здоров'я матері, скорочення періоду внутрішньоутробного розвитку визначає атипові риси перебігу періоду післяпологової адаптації передчасно народженої дитини. Структурно-функціональна незрілість органів та систем має відбиток на ефективності роботі ССС. Типи центральної гемодинаміки, що реєструвалися у ранній неонатальний період у передчасно народжених дітей репрезентовано на діаграмі (рис. 2.1).

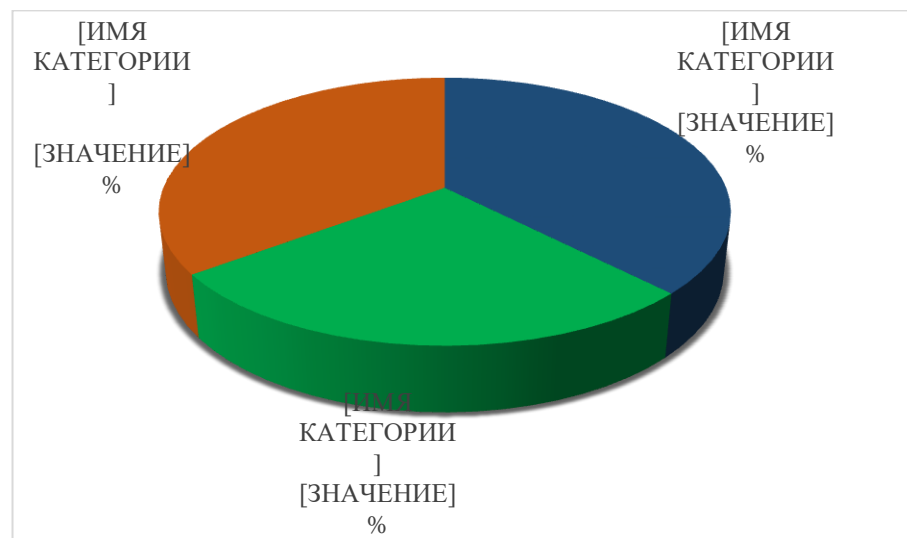


Рис. 2.1. Типи центральної гемодинаміки у передчасно народжених дітей

Після народження на етапі переходу від внутрішньоутробного життя до позаутробного відбуваються процеси перерозподілу гемодинамічного навантаження на камери серця, що відбивається на типі центральної гемодинаміки. Лівий шлуночок функціонально не підготовлений на збільшене об'ємне навантаження, що має відбиток на його функціональному стані. Висока частота зустрічальності гіпокінетичного типу свідчить про напруження компенсаторних можливостей ССС.

Статистичний аналіз показав, що тип центральної гемодинаміки залежить від лінійних розмірів ЛШ (ДдЛШ $r = +0,77$, $p = 0,0001$, та ПШ (ДдПШ $r = +0,30$, $p = 0,02$), а також від функціональної здатності задньої стінки ЛШ залежить величина СІ ($r = +0,36$, $p = 0,04$). Значуще зниження СІ ($p \leq 0,01$) у передчасно народжених дітей у порівнянні з контрольною групою доношених новонароджених свідчить про ускладнений перебіг післяпологової адаптації на фоні розвитку РДС та асфіксії після народженні з незрілістю вегетативних ланок ЦНС. В той же час, високий судинний периферичний опір у дітей з ЕНМТ ($9840,0 \pm 5158,1$ дин \times с \times см $^{-5}$) та у новонароджених з ДНМТ ($7266,0 \pm 3176,1$ дин \times с \times см $^{-5}$, $p = 0,03$) спрямований на збереженням достатнього рівня артеріального тиску.

Морфологічні зміни камер серця у обстежуваних новонароджених наведено у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Морфофункціональні зміни камер серця у передчасно народжених дітей у неонатальний період

Ознаки	Ранній неонатальний період (1–7 доба життя) (n = 96)		Пізній неонатальний період (8–28 доба життя) (n = 29)		p
	абс.	%	абс.	%	
1	2	3	4	5	6
Дилатація порожнини ЛШ	19	19,8	4	13,8	0,34
Дилатація порожнини ПШ	96	100	7	24,1	0,00001
Дилатація порожнини ЛП	20	20,8	5	12,2	0,39
Дилатація порожнини ПП	9	7,2	3	10,3	0,38
Підвищення середнього тиску у стовбурі ЛА	66	68,7	17	58,6	0,31

Продовження табл. 2.1					
1	2	3	4	5	6
Підвищення скоротливої здатності міокарда ЛШ	10	10,4	1	3,4	0,29
Зниження скоротливої здатності міокарда ЛШ	15	15,6	9	31,0	0,14
Зниження скоротливої здатності міокарда ПШ	32	33,3	7	24,1	0,27

Примітки: абс. – кількість спостережень.

Зменшення показників скоротливої здатності міокарда – фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) = $61,8 \pm 7,2$ % та фракції викиду правого шлуночка (ФВ ПШ) = $60,7 \pm 7,2$ %, $p=0,03$ за методом Simpson, зареєстровано у новонароджених з екстремально низькою масою при народженні та строком гестації від 24 до 28 тижнів, що є фактором ризику прогресування міокардіальної дисфункції та розвитку серцевої недостатності.

Аналіз показників діастолічної функції шлуночків серця свідчить про нормалізацію трансмітрального та транстрикуспідального потоків у пізній неонатальний період. На другому тижні життя статистично значущо визначалося превалювання швидкості раннього трансмітрального потоку ($E = 49,9 \pm 18,2$ см/с, $p = 0,03$), порівняно з раннім неонатальним періодом ($E = 42,5 \pm 14,8$ см/с). Адже, у зв'язку з пролонгацією легеневої гіпертензії у 64,0 %, $p = 0,0001$ дітей процес нормалізації передсердного компонента обох шлуночків проходив протягом перших трьох місяців життя. Важливим моментом була наявність залежності типу центральної гемодинаміки від швидкості раннього діастолічного наповнювання ЛШ у дітей з ЕНМТ ($r = +0,48$, $p = 0,01$) та НМТ ($r = +0,34$, $p = 0,01$), що опосередковано свідчило наповнювання ЛШ залежно від функціонального стану ВАП. Результатом

вище зазначених змін було підвищення СІ до нормальних значень, тобто реєстрація еукінетичного типу центральної гемодинаміки.

Характерним для І типу діастолічної дисфункції ЛШ було зменшення відношення $E/A < 1,0$ ($E/A = 0,71 \pm 0,07$ ум. од.), подовження часу уповільнення раннього діастолічного наповнення ($DTe\ 59,19 \pm 8,0$ мс) та значення часу ізоволюмічного розслаблення ($IVRT\ 49,01 \pm 4,12$ мс). Даний тип діастолічної дисфункції був притаманний передчасно народженим дітям з пізньою облітерацією ВАП. Встановлений невизначений тип діастолічної дисфункції шлуночків серця характеризувався нестабільністю графіки атріовентрикулярних потоків у різних серцевих циклах, що, на наш погляд, залежало від ступеня легеневої гіпертензії. Встановлено, що тип діастолічної дисфункції залежить від терміну гестації та підтверджується кореляційним зв'язком між строком гестації та співвідношенням E/A ЛШ ($r = +0,34$, $p = 0,001$) та E/A ПШ ($r = +0,32$, $p = 0,04$). Клінічно та прогностично важливим є залежність типу центральної гемодинаміки від швидкості раннього діастолічного наповнювання ЛШ у новонароджених з ЕНМТ ($r = +0,46$, $p = 0,01$) та НМТ ($r = +0,39$, $p = 0,01$), що свідчить про зростання швидкості наповнювання ЛШ у міру закриття ВАП і, як наслідок – підвищення СІ та зміна гемодинамічного режиму. Взаємозв'язок гіпокінетичного типу центральної гемодинаміки з наповнюванням ЛШ ($E\ r = +0,37$, $p = 0,01$, $A\ r = +0,38$, $p = 0,01$) та адекватністю забезпечення кровопостачання за рахунок ХОК ($r = +0,71$, $p = 0,0001$) можна вважати несприятливим фактором, що може призвести у подальшому до прогресування міокардіальної дисфункції та розвитку серцевої недостатності.

За результатами ДЕХОКГ-дослідження тимчасова міокардіальна дисфункція встановлена у 82,4 %, ($p=0,0001$) передчасно народжених дітей, з них у 56,3% новонароджених, матері яких страждали на соматичну патологію ($p=0,047$). У 73,6 %, ($p=0,001$) передчасно народжених дітей встановлена діастолічна дисфункція шлуночків серця, що також мала тимчасовий характер на етапі гемодинамічної адаптації з урахуванням морфофункціональної

незрілості міокарда. Ізольованої систолічної дисфункції шлуночків серця становлено не було. У пізній неонатальний період відбувалося зменшення дисфункції міокарда до 54,4 %, що свідчило про закінчення процесу гемодинамічної адаптації та стабілізації гемодинаміки.

Таким чином, можна зазначити, що реєстрація високого відсотку міокардіальної дисфункції у передчасно народжених дітей обумовлена особливостями морфофункціональної незрілості міокарда та розцінити як тимчасову «перехідну» на етапі гемодинамічної адаптації.

2.3. Динаміка клініко-інструментальних даних серцево-судинної системи у передчасно народжених дітей

Тільки в процесі динамічного спостереження з ДЕХОКГ-моніторингом можлива верифікація нозологічних форм серцево-судинних захворювань, які мають доклінічні неспецифічні прояви дезадаптації ССС.

За період динамічного спостереження за передчасно народженими дітьми в 1, 6, та 12 місяців визначалась позитивна динаміка збоку соматичного стану та психо-неврологічного розвитку.

Передчасно народжені діти мали поєднання перинатального ураження ЦНС (43.8 %) та соматичної патології. У двох дітей в процесі катamnестичного спостереження встановлено бронхолегенева дисплазія, розвиток якої мав відбиток на функціональному стані міокарда.

Перелік патологічних станів, пов'язаних з ССС, що були характерними для передчасно народжених дітей, надано у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Структура серцево-судинної патології у передчасно народжених дітей
у першому триместрі життя

Серцево-судинна патологія	Кількість спостережень, (n = 57)	
	абс.	%
1	2	3
Вторинна кардіоміопатія	4	7,4
Тривале персистування ВАП з ЛГ	4	7,4
Тривале персистування ВАП без ЛГ	20	35
Порушення ритму серця	3	5,3

Для дітей з ЕНМТ та ДНМТ було притаманне тривале збереження підвищеного середнього тиску в ЛА ($30,2 \pm 4,1$ мм рт ст), що обумовлено особливостями процесу розвитку легень та високим судинним опірм легневих судин.

Найбільш виражені зміни з боку камер серця та магістральних судин мали діти з ЕНМТ та малим строком гестації. У віці від 1 до 3 місяців у 14,0 % дітей зберігалось помірне підвищення середнього тиску у стовбурі ЛА ($24,0 \pm 0,69$ мм рт. ст.) за відсутності достовірної візуалізації ВАП за даними ДЕХОКГ, що супроводжувалося порушенням діастолічної функції шлуночків серця.

У 100 % передчасно народжених дітей, у яких реєструвалося тривале персистування ВАП без ознак легеневої гіпертензії, у віці 3 місяців реєструвалася облітерація протоки та нормалізація показників трансмітрального та транстрикуспідального потоків.

Встановлені у неонатальний період порушення ритму серця у вигляді передсердної екстрасистолії, синусової аритмії мали доброякісний перебіг з нормалізацією серцевого ритму до 6-місячного віку.

У процесі катамнестичного спостереження від 1 місяця життя до 12 місяців паспортного віку відбулося зменшення частоти міокардіальної дисфункції з 70,2 % до 14,0 %.

Визначено, що у 70,2 %, $p = 0,0001$ передчасно народжених дітей з 5–6 місяця фактичного віку визначається нормалізація швидкісних та часових показників, що свідчить про нормалізацію діастолічної функції, у 24,6 % пацієнтів – до 6-8 місяця біологічного віку.

Ураховуючи наявність кардіальних проблем у передчасно народжених дітей, яким проводиться скринінгове обстеження ССС з метою виявлення ССР та виключення вродженої кардіальної патології у ранній неонатальний період, наводимо витяг з історії хвороби дитини Л.

Клінічне спостереження 1.

Хлопчик Л., який знаходився під диспансерним наглядом * обласної клінічної дитячої лікарні.

Відомо, що дитина народилась від I вагітності, що проходила на тлі еклампсії у матері. Пологи відбулися передчасно (35-36 тижнів гестації) шляхою кесарева розтину. Маса тіла при народженні складала 2600 г. На момент пологів матері було 26 років, батьку – 27 років. Впродовж раннього неонатального періоду в дитини були діагностовані: природжена вада серця (дефект міжшлуночкової перетинки, відкрита артеріальна протока) та вроджені вади кістково-м'язової системи (природжена розщелина верхньої губи зліва, повне розщеплення твердого і м'якого піднебіння, викривлення носової перетинки). При ультразвуковій діагностиці тимус не візуалізувався, що стало підставою для проведення подальших досліджень з метою виключення вродженого імунодефіциту та генетично детермінованим захворюванням.

У віці 2 місяці проведена радикальна корекція ВВС. Післяопераційний період ускладнився пневмонією, яка супроводжувалась торпідним перебігом та стійким синдромом бронхіальної обструкції. Це стало підставою для

проведення поглибленого діагностичного пошуку аномалії будови трахеобронхіального дерева і первинного імунodefіцита.

Бронхоскопічне дослідження підтвердило наявність бронхомаліяції. Окрім виявлених мальформацій у дитини спостерігалися асиметрія обличчя під час посмішки або плачу, аурикулярні аномалії та характерні риси обличчя, такі як нависання повік і широке перенісся. При повторній ультразвуковій діагностиці тимус не візуалізувався, за даними імунограми виявлений Т-клітинний імунodefіцит. Отримані дані дали підставу припустити наявність синдрому делеції 22q11.2, що було підтверджено методом *FISH*: виявлена типова делеція 22q11.2 – LCR22A.

Дитині були проведені поетапні радикальні операції краніофасціальних аномалій в один та два роки. Сім'я хлопчика обізнана в необхідності консультації генетика при плануванні наступних вагітностей.

Таким чином, наявність дисфункції міокарда у неонатальний період, особливо її сполучення з вродженими вадами серця та вродженою патологією, свідчить про актуальність питання скринінгового дослідження ССС у дітей з малим строком гестації та динамічного моніторингу функціонального стану міокарда.

РОЗДІЛ 3

ФАКТОРИ РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ РОЗЛАДІВ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Актуальним залишається визначення взаємозв'язку між гестаційним віком і факторами ризику серцево-судинних захворювань у старшому віці. За даними провідних вчених, низька маса тіла при народженні, передчасні пологи пов'язані з підвищеним ризиком розвитку кардіоваскулярної патології в більш пізньому віці [43].

Аналіз анамнестичних даних та статистична обробка отриманих даних виявило, що найбільш вагомими факторами ризику розвитку функціональних розладів у передчасно народжених дітей є обтяжений сімейний анамнез, в тому числі за кардіальною патологією ($\chi^2 = 45,2$, $p=0,0001$), перебування когось з членів родини на диспансерному обліку в кардіолога ($\chi^2 = 7,3$, $p=0,03$), гестоз під час вагітності ($\chi^2 = 10,0$, $p=0,02$) та неналежне виконання вагітною жінкою рекомендацій лікаря ($\chi^2 = 17,7$, $p=0,01$).

За результатами дослідження встановлено, що факторами ризику розвитку серцево-судинних розладів у передчасно народжених дітей були загроза передчасних пологів, що підвищувала частоту реєстрації міокардіальної дисфункції до 91,2%, ($p=0,04$), передчасний розрив плодових оболонок у 67,2%, ($p=0,01$), наявність екстрагенітальної патології у 50,4% матерів, що ускладнювало перебіг вагітності у 71,4%, ($p=0,04$) жінок, екстремально низька маса при народженні ($p=0,001$). Виявлено залежність між наявністю кардіальної патології в жінки та зареєстрованою дисфункцією міокарда ($p=0,02$) у дитини в ранній неонатальний період.

При детальному опитуванні та за результатами проведеного статистичного аналізу виявлено, що в сім'ях тих матерів, які мали неприємні відчуття у ділянці серця та вживали лікарські засоби, статистично частіше хтось з членів родини перебував на диспансерному обліку в кардіолога ($\chi^2 = 7,1$, $p = 0,026$), а також встановлено зв'язок між болем у ділянці серця та

наявністю вогнищ хронічних інфекції ($\chi^2 = 35,5, p = 0,0001$). У породіль, які мали неприємні відчуття або біль у ділянці серця, статистично частіше вагітність проходила з гестозом першої чи другої половини ($\chi^2 = 10,1, p = 0,017$).

Можна зробити висновки, що проведене дослідження дозволило виявити чинники, що можуть впливати на функціональний стан ССС дітей з груп перинатального ризику, до якої віднесено передчасно народжених дітей. Виявлення функціональних розладів з боку ССС у передчасно народжених дітей свідчить про необхідність урахування факторів ризику формування кардіоваскулярної патології в дитячій популяції, починаючи з неонатального періоду.

Отже, отримані дані пропонується використовувати для прогнозування ризику розвитку серцево-судинних розладів у передчасно народжених дітей з урахуванням особливостей акушерського та перинатального анамнезу.

ВИСНОВКИ

1. У науковій роботі наведене теоретичне узагальнення та запропоновано варіант вирішення наукової задачі сучасної педіатрії, сутність якої полягає у підвищення ефективності діагностики серцево-судинних розладів у передчасно народжених дітей
2. Аналіз акушерського та перинатального анамнезу передчасно народжених дітей виявив патологічний перебіг вагітності у 64,0 %, ($p = 0,0001$) породіль, у 24,7 % жінок передчасний розрив плодових оболонок, наявність екстрагенітальної патології у 52,0 % та обтяжену спадковість за кардіальною патологією у 20,8 % матерів.
3. Особливостями гемодинамічної адаптації серцево-судинної системи передчасно народжених дітей є: розвиток гіпокінетичного типу центральної гемодинаміки у 37,6 % дітей, залежність типу центральної гемодинаміки залежить від лінійних розмірів ЛШ та ПШ, функціональної здатності задньої стінки ЛШ, високий судинний периферичний опір у дітей з ЕНМТ та ДНМТ та тимчасова міокардіальна дисфункція встановлена у 82,4%, ($p=0,0001$).
4. Прогностичними критеріями ранньої діагностики функціональних розладів серцево-судинної системи у передчасно народжених дітей є: загроза передчасних пологів, передчасний розрив плодових оболонок, екстрагенітальна патологія матері, наявність кардіальної патології в жінки, екстремально низька маса дитини при народженні.

АНОТАЦІЯ

Актуальність теми. Функціональні серцево-судинні розлади перинатального періоду – актуальна проблема неонатології та педіатрії в зв'язку з ризиком формування кардіоваскулярної патології у дорослому віці. Остаточної статистики розповсюдженості ССР у доношених новонароджених та новонароджених з груп перинатального ризику у доступній літературі не зустрілося, що робить проблему своєчасної діагностики функціональних розладів та їх виходів на першому році життя актуальною.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики серцево-судинних розладів у передчасно народжених дітей шляхом співставлення особливостей акушерського та перинатального анамнезу з наявністю міокардіальної дисфункції у новонароджених у неонатальний період та визначення прогностичних критеріїв розвитку кардіоваскулярної патології.

Задачі дослідження:

1. Провести аналіз акушерського та перинатального анамнезу передчасно народжених дітей.
2. Виявити особливості гемодинамічної адаптації серцево-судинної системи передчасно народжених дітей та провести їх порівняльний аналіз з клініко-анамнестичними предикторами розвитку серцево-судинних розладів.
3. Визначити прогностичні критерії ранньої діагностики функціональних розладів серцево-судинної системи у передчасно народжених дітей.

Об'єкт дослідження: серцево-судинні розлади.

Предмет дослідження: серцево-судинні розлади перинатального періоду, електрокардіографічні, доплеоехокардіографічні дані.

Методи дослідження: анамнестичні; клінічні; інструментальні; статистичні.

Публікації. *****

Загальна характеристика роботи. Своєчасна діагностика функціональних розладів з боку ССС у передчасно народжених дітей на

етапах гемодинамічної адаптації новонароджених є заходом, що попереджує розвиток кардіоваскулярних ускладнень у віддалений період. Метою нашого дослідження було підвищення ефективності діагностики ефективності діагностики серцево-судинних розладів у передчасно народжених дітей. Ретельне вивчення акушерського та перинатального анамнезу дозволило виявити фактори ризику формування кардіоваскулярної патології у передчасно народжених дітей. Динамічне дослідження ССС виявило морфофункціональні особливості становлення центральної гемодинаміки на етапі гемодинамічної адаптації. Отримані дані можуть бути використаними для прогнозування ризику розвитку серцево-судинних розладів у передчасно народжених дітей з урахуванням особливостей акушерського та перинатального анамнезу

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Батман Ю. А. Особенности ранней экстренной адаптации новорожденных, извлеченных оперативным путем от матерей с отслойкой плаценты // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. 2013.Т. III, № 3(9). С. 37–43.
2. Capra L, Tezza G, Mazzei F, Boner AL. The origins of health and disease: the influence of maternal diseases and lifestyle during gestation. / *Ital J Pediatr.* 2013;39:7. doi:10.1186/1824-7288-39-7
3. Лавренюк И.И., Ледяев М.Я., Герасимова А.С. Очень низкая и экстремально низкая масса тела при рождении как фактор риска возникновения артериальной гипертензии. / Апрельские чтения: сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции, посвященной памяти проф. Пиккель М.В. 2013. С. 76-81.
4. Persistence of cardiac remodeling in preadolescents with fetal growth restriction / S. I. Sarvari, M. Rodriguez-Lopez, M. Nuñez-Garcia [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017. Vol. 10, № 1. 9 p. e005270.
5. Cardiovascular risk factors in adolescents born preterm. / M. Sipola-Leppänen, M. Vääräsmäki, M. Tikanmäki [et al.] // *Pediatrics.* 2014; 134; e1072.
6. Congenital heart disease: molecular genetics, principles of diagnosis and treatment / M. Muenke, P.S. Kruszka, C. A. Sable [et al.]. Basel, Karger. 2015. P. 28–45. <https://doi.org/10.1159/000375203>.
7. Incidence of congenital heart disease: the 9-year experience of the guangdong registry of congenital heart disease, China / Y. Qu, X. Liu, J. Zhuang [et al.] // *PLoSOne.* 2016. Vol. 11 (7). e0159257. doi: 10.1371/journal.pone.0159257.
8. Волосовець О. П. Стан надання медичної допомоги дітям з кардіоревматологічною патологією // *Здоровье ребенка.* 2015. № 5 (65). С. 125–136.
9. Морфофункціональні особливості серцево-судинної системи плодів і новонароджених від матерів з ускладненою вагітністю: основні здобутки

Харківської школи патологоанатомів / А. Ф. Яковцова, В. Д. Марковський, І. В. Сорокіна [та ін.] // *Pathologia*. 2015. №1 (33). P. 12–16.

10. Передчасно народжені діти: сучасний погляд на постнатальну адаптацію та стан здоров'я у ранньому віці / В. І. Похилько, Г. М. Траверсе, С. М. Цвіренко [та ін.] // *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 1(2). С. 22–27.

11. Evans K. Cardiovascular transition of the extremely premature infant and challenges to maintain hemodynamic stability // *J Perinat Neonatal Nurs*. 2016. Vol. 30 (1). P. 68–72.

12. Survival and major morbidity of extremely preterm infants: a population-based study / J. G. Anderson, R. J. Baer, J. C. Partridge [et al.] // *Pediatrics*. 2016. Vol. 138, № 1. P. 1–11.

13. Dogan M. T. The association of birth weight with cardiovascular risk factors in early childhood // *Cardiology in the Young*. Cambridge University Press: 52nd Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), 9–12 May, Athens, Greece, 2018. Vol. 28, Suppl. 1.P278.S. 169.

14. Rao P. Syamasundar, Dharmapuri V. Perinatal cardiology: a multidisciplinary approach. 2015. 600 p.

15. Варіанти ураження міокарда у новонароджених в ранньому неонатальному періоді / Г. С. Сенаторова, М. О. Гончарь, А. Д. Бойченко [та ін.] // *Матеріали XI Конгресу педіатрів України*. Київ, 7-9.10.2015. Київ, 2015. С. 86.

16. Гончарь М. О., Бойченко А. Д. Сучасний підхід до діагностики серцево-судинних розладів у новонароджених з груп перинатального ризику у неонатальний період // *Здоров'я ребенка*. 2018. № 1. С. 104–107.

17. The relationship between birth weight and blood pressure in childhood: a population-based study / SD. Steinhorsdottir, SB. Eliasdottir, OS. Indridason [et al.] // *Am J Hypertens*. 2013. Vol. 26(1). P. 76–82.

18. Evidence of echocardiographic markers of pulmonary vascular disease in asymptomatic infants born preterm at one year of age. / Levy PT., Patel MD., Choudhry S. [et al.] // *J Pediatr.* 2018. 197: 48-56. e2.
19. Баз'як Я.Н., Жибловська К.И. Роль судинного ендотеліального фактора росту в патогенезі пухлин. // *Експериментальна онкологія.* 2012. № 1. С. 25–27.
20. Bancalari E.H., Jobe A.H. The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology. // *J Pediatr.* 2012. № 161. P. 585–588.
21. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia / D.H. Kim, H.S. Kim, C.W. Choi [et al.] // *Neonatology.* 2012. № 101. P. 40–46.
22. Волосовец А.П., Абатуров А.Е. Молекулярно-генетические механизмы развития и современные методы лечения легочной артериальной гипертензии у детей. // *Здоровье ребенка.* 2010. Т. 2, № 23. С. 147–150.
23. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension / R.T. Schermuly, H.A. Ghofrani, M.R. Wilkins [et al.] // *Nat Rev Cardiol.* 2011. № 8. P. 443–455.
24. Осложнения бронхолегочной дисплазии: легочная гипертензия и легочное сердце. / Овсянников Д. Ю., Зайцева Н. О., Шокин А. А. // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* №2. 2014. С. 38-48.
25. Congenital heart disease affects local gyrification in 22q11.2 deletion syndrome. / Schaer M, Glaser B, Cuadra MB. [et al.] // *Dev Med Child Neurol.* 2009; 51 (9): 746-753. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03281.x.
26. Truncus arteriosus communis: report of three cases and review of literature. / Poaty H., Pelluard F., André G. [et al.] // *Afr Health Sci.* 2018 Mar;18(1):147-156. doi: 10.4314/ahs.v18i1.19.
27. Teichholz L. E., Kreulen T., Herman M. V. Problems of echocardiographic volume determination: echocardiographic-angiographic correlation in presence of absence of asynergy. // *Am. J. Cardiol.* 1976. Vol. 37, № 1. P. 7–11.

28. Simpson P. Stimulation of hypertrophy of cultured neonatal rat heart cells through an alpha 1-adrenergic receptor and induction of beating through an alpha 1- and beta 1-adrenergic receptor interaction. Evidence for independent regulation of growth and beating // *Circ Res.* 1985. Vol. 56. P. 884–894.

29. Воробьев А. С., Зимина В. Ю. Эхокардиография у детей и взрослых. Руководство для врачей. СпецЛит. 2015. 592 с.

30. Морфометричні показники серця у передчасно народжених дітей за даними ехокардіографії / А. Д. Бойченко, О. О. Ріга, А. В. Сенаторова, В. В. Меркулов // *Здоровье ребенка.* 2011. № 3 (30). С. 116–118.

31. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique / A. Kitabatake, M. Inoue, M. Asao [et al.] // *Circulation* 1983. Vol. 68 (2). P. 302-309.

32. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis / E. Bossone, A. D'Andrea, M. D'Alto [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* 2013. Vol. 26. P. 1–14.

33. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Всемирная организация здравоохранения, Женева, 1995. 697 с.

34. Eber E. Paediatric respiratory medicine / E. Eber, F. Midulla – Hermes, 2013. – 710 с.

35. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: A systematic review and meta-analysis / V. Manja, S. Lakshminrusimha, D.J. Cook [et al.] // *JAMA Pediatr.* 2015. № 169. P. 332–340.

36. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama. 2011. / M.J. Cerro, S. Abman, G. Diaz [et al.] // *Pulm Circ.* 2011. Vol. 1, № 2. P. 286–298.

37. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. Л.: Медицина, 1990. 171с.

38. Виноградова И.В., Краснов М.В. Постнатальная адаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных с экстремально низкой массой тела. // Вестник Чувашского университета. 2010. № 3. 63-69.
39. Tissot C., Muehlethaler V., Sekarski N. Basics of functional echocardiography in children and neonates // Front Pediatr. 2017. Vol. 5. Article 235. 13 p. doi: 10.3389/fped.2017.00235.
40. Наказ МОЗ України № 484 від 21.08.2008 р. «Клінічний протокол надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами».
41. Наказ МОЗ України № 225 від 28.03.2014 р. «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні».
42. Класифікація ризиків перинатального періоду життя ново-народжених / О. С. Коваленко, Г. С. Лепьохіна, О. Ю. Азархов, С. М. Злепко // Довкілля та здоров'я. 2016. № 4. С. 52–55.
43. Effect of preterm birth on growth and cardiovascular disease risk at school age. / S. Inomata, T. Yoshida, U. Koura [et al.] // Pediatr Int. 2015. 57(6):1126-30. doi: 10.1111/ped.12732.