МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ВОЛОТКО ЛЮДМИЛА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616-053.31/.36-02:616.831-001.8-005.4]-06:616.831.38-002.3-005.1-036.8:618.3/.5-06

ДИСЕРТАЦІЯ

КЛІНІКО-КАТАМНЕСТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗВИТКУ ДІТЕЙ З ПЕРИНАТАЛЬНИМ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНИМ УРАЖЕННЯМ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ, ЯКЕ УСКЛАДНИЛОСЬ ІНФЕКЦІЙНИМ ПРОЦЕСОМ

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ Л. О. Волотко

Науковий керівник – **Мартинюк В. Ю.,** кандидат медичних наук, доцент

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Волотко Л.О. Клініко-катамнестичне дослідження розвитку дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, яке ускладнилось інфекційним процесом – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», 22 «Охорона здоров'я» (наукова спеціальність 14.01.15 Нервові хвороби).

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню ранньої діагностики виникнення інфекційного процесу (менінгіт) у дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи шляхом визначення прогностично значимих параметрів та факторів, що впливають на них.

У ході роботи уточнені патогенетичні механізми формування інфекційної патології (менінгіту) у дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням (ГІУ) ЦНС у періоді новонародженості. Встановлено, що патологія другої половини вагітності та загроза її переривання сприяли більш частому виникненню менінгіту у дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, на відміну від умовно здорових новонароджених.

Показано, що ускладнений акушерський анамнез в 1,7 раза збільшує ризик виникнення гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку (ГМ) у новонароджених. Визначено, що розвиток менінгіту в 2,1 раза частіше виникає у дітей з низькою масою тіла та оцінкою за шкалою Апгар менше 5 балів. Виявлено, що гіпоксична, циркуляторна гіпоксії в 2,8 раза частіше виникали у дітей, народжених передчасно.

В роботі вперше досліджено, що високий рівень гомоцистеїну у сироватці крові новонароджених виступає як статистично значимий індикатор оксидантного стресу і предиктор розвитку менінгіту у дітей, народжених передчасно, при чому вірогідність розвитку менінгіту в 1,15 разів вище у дітей, які народилися передчасно, з високим рівнем гомоцистеїну, ніж у доношених з синдромами ураження ЦНС та в 8 разів вище ($p<0,05$) ніж у дітей, народжених у строк.

Для досягнення мети, на підставі даних комплексного клініко-неврологічного, клініко-лабораторного та інструментального обстежень, проведення кореляційного аналізу визначено прогностично значимі параметри і розроблено математичну модель прогнозування ризику виникнення інфекційної патології ГМ (менінгіт) на фоні перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ГМ.

Розроблена математична модель логістичної регресії, що дозволила з 95% вірогідністю прогнозувати виникнення вторинних інфекційних процесів (менінгіт) на фоні перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС (Se – 85,7 %, Sp – 75,0 %). Предикторна значимість розробленої моделі щодо ймовірності виникнення менінгіту у дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС була підтверджена даними ROC-аналізу.

Ключові слова: гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, менінгіт, гомоцистеїн, ROC аналіз, лінійний регресійний аналіз.

ABSTRACT

Volotko L.O. Clinical and Follow-Up Research on Child Development in Case of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Complicated by an Infection – Qualification scientific paper, manuscript.

Thesis for a Candidate Degree in Medicine (PhD): Specialty 222 – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The thesis focuses on ameliorating the early detection of infection (meningitis) emergence in children with perinatal hypoxic-ischemic central nervous system injury by determining important diagnostic parameters, predictor variables and factors in them.

The thesis ascertains the pathogenic mechanisms of infectious pathology (meningitis) in neonates with perinatal hypoxic-ischemic central nervous system injury. The late pregnancy pathology and the threatened miscarriage have been found to cause the occurrence of meningitis and ventriculitis in neonates with perinatal hypoxic-ischemic central nervous system injury more frequent, than that in given healthy newborns.

The presence of a complicated obstetric history has been shown to significantly increase (1.7-fold) the possibility of hypoxic-ischemic brain damage in newborns. The progress of meningitis has been found to be developed 2.1 as often in underweight babies and in those having Apgar scores lower than 5. Hypoxic and circulatory hypoxias have been found to occur 2.8 as often in premature children.

The studies have shown that a high serum homocysteine level in the newborns is a novel statistically significant indicator of oxidative stress and a novel predictor of meningitis in premature babies, along with this the probability of meningitis being developed is 1.15 higher in premature babies with a high serum homocysteine level than that in full-term infants with the CNS injury, and 8 times higher ($p < 0.05$) than that in full-term infants.

In the furtherance of this goal, having based on the analysis of complete clinical neurological, clinical laboratory and instrumental studies, as well as the conducted correlation analysis, we have ascertained the predictor variables and developed a mathematical model for predicting the risk of infectious complications (meningitis) against the background of perinatal hypoxic-ischemic central nervous system injury.

The developed logistic regression model allowed us to predict the emergence of secondary infection (meningitis) against the background of perinatal hypoxic-ischemic central nervous system injury (Se – 85.7%, Sp – 75.0%) at the 95% credible level. The predictive value of the developed model concerning the meningitis

emergence in children with perinatal hypoxic-ischemic central nervous system injury has been substantiated by ROC analysis.

Key words: hypoxic-ischemic central nervous system injury, meningitis, homocysteine, ROC analysis, linear regression analysis.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Indicators of nitrosative and oxidative stress as non-invasive markers of bacterial meningitis in preterm infants / G.O. Lezhenko, O.Y. Pashkova, A.V. Abramov, & L.O. Volotko. *Child`s health (Zdorov`e rebenka).* 2019. Vol. 14, 3, 14-17 *(Здобувачем проведено статистичну обробку результатів та підготовку статті до друку).*

2. Diagnostic significance of S100 protein and phospholipase A2 in bacterial injures of CNS in premature infants / Gennadiy Lezhenko, Olena Pashkova, Kateryna Samoylyk, & Liudmyla Volotko. *Biological Markers and Guided Therapy* (Bulgaria). 2020. Vol. 7,1, 1-15 *(Здобувачем проведено обстеження хворих, літературний пошук, статистична обробку та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).*

3. Volotko L.O. Clinical-anamnestic characteristic of first-year children with CNS hipoxyc-ischemic injury. *Запорожский медицинский журнал*. 2020. Т. 22. №. 5. С. 617–621.

4. Volotko L.O. Neurosonographic study of children with hypoxic-ischemic brain injury. *Science Review.* RS Global, Poland. 2020. Vol. 4 (31), 7-11.

5. Волотко Л.О. Математичний аналіз оцінки рівня гомоцистеїну у сироватці крові, як предиктора розвитку менінгіту у новонароджених з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020. Т. 5. № 6 (28). С. 102–109.

6. Пат. №137340 Україна МПК (G01N33/50(2006.01)). Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у передчасно народжених новонароджених / Мартинюк В.Ю., Леженко Г.О., Волотко Л.О. № u2019 04986, 10.05.2019, опуб. 10.10.2019, бюл. № 19 *(Автору належить участь у розробці патенту, узагальнення результатів).*

7. Пат. №137635 Україна МПК (2019.01)G01N33/00G01N33/50(2006.01). Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у новонароджених, що народилися передчасно / Мартинюк В.Ю., Леженко Г.О., Волотко Л.О. № u2019 04976, 10.05.2019, опуб.25.10.2019, бюл. № 20 *(Авторка брала участь у розробці патенту й узагальненні результатів).*

8. Волотко Л.О. Проблема своєчасної діагностики та ранньої реабілітації у дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку. *«Соціальна педіатрія та реабілітологія»:* тези. Матеріали 12-го Міжнародного Українсько-Баварського симпозіуму. Кропивницький, 2018. С. 47–48.

9. Волотко Л.О. Вміст нітротирозину у сироватці крові передчасно народжених дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, яке ускладнилось інфекційним процесом. *«Здобутки та перспективи розвитку перинатальної неврології в Україні»:* тези. Київ, 2019. С. 12–13.

10. Volotko L.O. Data from a laboratory study of children with hypoxic-ischemic brain damage. *Integration of scientific bases into practice:* theses. International Science Group. Stockholm, 2020. P. 216–217.

11. Volotko L.O. Data from an instrumental study of children with hypoxic-ischemic brain damage. *Eurasian scientific congress:* theses. Barcelona, 2020. P. 34–36.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ 10
ВСТУП..... 11
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ (МЕНІНГІТ) У ДІТЕЙ З ПЕРИНАТАЛЬНИМ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНИМ УРАЖЕННЯМ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ (огляд літератури) 19
1.1. Розповсюдженість гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС серед новонароджених дітей 19
1.2. Патогенетичні механізми виникнення гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС та розвитку інфекційних ускладнень (вторинний менінгіт) 22
1.3. Особливості імунного статусу дітей з інфекційним процесом головного мозку (менінгіт), який розвинувся на фоні ГІУ ЦНС 34
1.4. Сучасні аспекти ранньої реабілітації новонароджених і дітей раннього віку з органічним ураженням нервової системи..... 40
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 48
2.1. Об’єкт та дизайн дослідження 48
2.2. Методи дослідження 49
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ З ІНФЕКЦІЙНИМ ПРОЦЕСОМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ (МЕНІНГІТ) НА ФОНІ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОГО УРАЖЕННЯ ЦНС 58
3.1. Клініко-неврологічна характеристика дітей з інфекційним процесом (менінгіт) на фоні гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС 58
3.2. Основні клінічні синдроми у дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, яке ускладнилось інфекційним процесом(менінгіт) 64
3.3. Дані інструментального дослідження дітей з інфекційним процесом (менінгіт) на тлі ГІУ ЦНС 68

РОЗДІЛ 4. ДАНІ ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ДІТЕЙ З ІНФЕКЦІЙНИМ ПРОЦЕСОМ (МЕНІНГІТ) НА ФОНІ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОГО УРАЖЕННЯ ЦНС 71
4.1. Аналіз даних лабораторних досліджень крові дітей з інфекційним процесом (менінгіт) на фоні ГІУ ЦНС 71
4.2. Аналіз даних лабораторних досліджень СМР дітей з інфекційним процесом (менінгіт) на фоні ГІУ ЦНС 97
РОЗДІЛ 5. КАТАМНЕСТИЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА СОМАТИЧНИМ І НЕВРОЛОГІЧНИМ СТАНОМ, ФІЗИЧНИМ І НЕРВОВО-ПСИХІЧНИМ РОЗВИТКОМ ДІТЕЙ З ІНФЕКЦІЙНИМ ПРОЦЕСОМ (МЕНІНГІТ), ЯКИЙ РОЗВИНУВСЯ НА ФОНІ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОГО УРАЖЕННЯ ЦНС 102
РОЗДІЛ 6. УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ 106
ВИСНОВКИ 118
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 120
Додаток А Акти впровадження
Додаток Б Список опублікованих автором наукових праць за темою дисертації
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

ЦНС – центральна нервова система;

НС – нервова система;

ГІУ ЦНС – гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи;

ГІІ – гострий ішемічний інсульт;

ГМ – головний мозок;

ВМК – внутрішньомозковий крововилив;

ВШК – внутрішньошлуночковий крововилив;

ГГЦ – гіпергомоцистеїнемія;

ГІЕ – гіпоксично-ішемічна енцефалопатія;

СМР – спинномозкова рідина;

IgA – імуноглобулін А;

IgM – імуноглобулін М;

IgG – імуноглобулін G;

ПВЛ – перивентрикулярна лейкомаляція;

ОЛ – олігодентроцити;

NMDA-рецептор – іонотропний рецептор глутамату, який зв’язує N-метил-D-аспартат;

HCY, ГЦ – гомоцистеїн;

NO – оксид азоту;

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів;

GluR – глутамат-рецептор;

H2O2 – перекис водню.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Станом на 01.01.2018 р. в Україні зареєстровано 161 594 дитини з обмеженнями життєдіяльності, що складає 2 %. За останні 3 роки цей показник у дітей збільшився на 3,5 % [43], зокрема за рахунок хвороб нервової системи – на 9% [21]. Хвороби нервової системи посідають друге місце серед причин обмежень життєдіяльності в дитячому віці [21]. Перинатальні ураження нервової системи складають до 65–75 % усіх захворювань нервової системи у дітей та призводять до обмежень життєдіяльності як у доношених(35–40 %), так і дітей, які народилися передчасно(40–60 %) [27, 56].

Найпоширенішим серед чинників, які призводять до ураження нервової системи у перинатальному періоді, є гіпоксія [8, 58], на розвиток якої впливає більшість несприятливих чинників під час вагітності і пологів [6, 16]. Гіпоксія в перинатальному періоді залишається однією з провідних причин дитячої смертності і обмежень життєдіяльності, переважно за рахунок ураження центральної нервової системи (ЦНС), дихальної системи, органів зору, слуху, з можливим формуванням надалі дитячого церебрального паралічу (ДЦП), структурної епілепсії, затримок розумового розвитку, гідроцефалії [16, 43]. Аналіз даних анамнезу, клінічного обстеження, співставлення особливостей перебігу вагітності, результатів генетичного обстеження є ключовим у підтвердженні правильного клінічного діагнозу [65] та прогнозуванні розвитку хвороби, її ступеня тяжкості та віддалених наслідків.

Основною причиною розвитку перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС є неадекватне постачання кисню до головного мозку, внаслідок поєднання гіпоксемії та ішемії [5]. Гіпоксія призводить до порушення окислювальних процесів і розвитку ацидозу, зниження енергетичного балансу нейронів, надлишку збуджуючих нейромедіаторів, порушень метаболізму. В умовах гіпоксії зростає перекисне окислення ліпідів з накопиченням агресивних вільних радикалів, гідроперекису, що деструктивно впливають на мембрани

нейронів [16]. У пацієнтів з ГІУ ЦНС нерідко приєднується інфекційна патологія, передусім бактеріальний менінгіт, який суттєво ускладнює прогноз захворювання. До чинників ризику інфекційно-запальних захворювань, в тому числі і менінгіту, відносяться гестаційний вік менше 32 тижнів, масу тіла менше 1500 г, внутрішньоутробне інфікування, безводний проміжок більш ніж 12 годин, передчасний розрив навколоплідних оболонок, важку перинатальну гіпоксію, оцінка за шкалою Апгар менше 5 балів, перебування у відділенні реанімації і інтенсивної терапії понад 5 діб, необхідність застосування інвазивних методів лікування (штучна вентиляція легенів, катетеризація судин більше 3 діб, зондування шлунку більше 7 діб) [116]. У структурі захворювань дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням НС, яке ускладнилось інфекційним процесом (вторинний менінгіт) зберігається високий рівень летальності [8, 134]. При цьому до 80 % всіх випадків захворювання гнійним менінгітом припадає на частку передчасно народжених [50, 53].

Відомо, що саме ендотеліальна дисфункція є головною патогенетичною ланкою низки захворювань, а зміни рівня гомоцистеїну – одним із маркерів дисфункції ендотелію [1]. Гомоцистеїн становить собою замінну цитотоксичну та нейротоксичну амінокислоту, яка присутня в усіх клітинах організму та в плазмі крові, як продукт реакції трансметилування метіоніну [110]. Враховуючи, що порушення утилізації гомоцистеїну призводять до накопичення в організмі продуктів окислення гомоцистеїну та розвитку патологічних ефектів, до швидкої травматизації клітин ендотелію та розвитку їх дисфункції, описана роль гомоцистеїну при гіпертонії, атеросклерозі, інших хворобах нервової системи [44, 45, 71, 110], а в окремих літературних джерелах – і при патології плоду. Надлишок гомоцистеїну також може індукувати каскад подій у нейронах гіпокампу, продукція та накопичення якого відбувається у відповідь на виникнення гострого бактеріального менінгіту в ЦНС, досягаючи токсичного рівня [110]. Дослідження і вивчення патологічних механізмів перинатального ішемічного ушкодження ГМ допоможе оптимізувати лікування та зменшити тяжкість ураження ГМ.

Таким чином, проблема розвитку інфекційної патології (менінгіту) на фоні ГІУ ЦНС у новонароджених та їх рання діагностика є недостатньо визначеною, у зв'язку з чим її аналіз буде мати практичну та теоретичну цінність.

Зв'язок роботи з науковою програмою, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт НУОЗ України імені П.Л.Шупика МОЗ України і є фрагментом наукової роботи кафедри дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації (Клініко-катамнестичне дослідження розвитку дітей з перенесеним ураженням нервової системи перинатальному періоді) та є самостійним науковим дослідженням (№ держреєстрації 0118U001019). Автор є відповідальним виконавцем.

Мета і задачі дослідження.

Мета роботи – удосконалення ранньої діагностики виникнення інфекційного процесу (менінгіт) у дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи шляхом визначення прогностично значущих параметрів та факторів, що впливають на них

Для досягнення поставленої мети сформульовано наступні **задачі**:

1. Вивчити фактори ризику формування гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку в пре-, інтра- та постнатальному періоді, уточнити їх прогностичне значення щодо виникнення вторинних інфекційних процесів (менінгіт) у періоді новонародженості.

2. Дослідити клініко-неврологічні характеристики дітей з інфекційними ураженнями головного мозку (менінгіт), які виникли на фоні гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС.

3. Провести лабораторне дослідження з визначенням біохімічних і нейроімунологічних показників та проаналізувати їх прогностичне значення у дітей з інфекційною патологією головного мозку, що виникла на фоні гіпоксично-ішемічного ураження.

4. Вивчити та проаналізувати показники інструментального дослідження (нейросонографія, очне дно) у дітей з інфекційною патологією головного мозку в порівнянні з групою умовно здорових дітей.

5. На підставі даних комплексного клініко-неврологічного, клініко-лабораторного та інструментального досліджень визначити прогностично значущі параметри і розробити математичну модель прогнозування ризику виникнення інфекційної патології (менінгіт) у дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС.

Об'єкт дослідження – інфекційна патологія (менінгіт) у дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС.

Предмет дослідження – пре- та перинатальні чинники, клініко-неврологічні характеристики, показники інструментального (нейросонографія, дослідження очного дна) та лабораторного (біохімічні, нейроімунологічні) досліджень.

Методи дослідження. Клінічні (дані об'єктивного обстеження, акушерського анамнезу), лабораторні (біохімічні, загально клінічні), метод імуноферментного аналізу (визначення гомоцистеїну,нітротирозину, протеїну S100, фосфоліпази А2), інструментальні (нейросонографія, обстеження очного дна), методи математичної статистики (параметричні, непараметричні, кореляційний аналіз, розрахунок відносного ризику, побудова рівняння логістичної регресії, ROC-аналіз,побудова множинної лінійної регресії). У роботі дотримано принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), GCP (1996 р.), Гельсінкську декларацію Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Дозвіл на дослідження наданий комісією експертів з питань етики НМАПО імені П.Л. Шупика (протокол № 11 від 04.12.2017 р.). Статистичну обробку всіх здобутих результатів проводили з використанням ліцензійного пакету програм Statistika 13.0 (StatSoftInc, серійний номер JPZ8041382130ARCN10-J) та MS Excel із обчисленням

середнього арифметичного (M), середнього квадратичного відхілення (σ) та середніх помилок (m). Взаємозв'язок між окремими показниками оцінювали за допомогою методів парної кореляції Пірсона. Для оцінки відмінностей показників у групах, які порівнювали, використовували t–критерій Стюдента. Достовірність різниці порівнюваних величин вважали значущою у випадку $p<0,05$.

Наукова новизна отриманих результатів.

Уперше проведено визначення вмісту гомоцистеїну, нітротирозину, фосфоліпази А2, пептиду S100 у передчасно народжених дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, яке ускладнилось інфекційним процесом (менінгіт).

У роботі уточнено патогенетичні механізми розвитку інфекційної патології (менінгіту) у дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС. Встановлено, що у новонароджених з ГІУ ЦНС, на відміну від здорових дітей контрольної групи, характерна наявність в анамнезі вагітності патології другої її половини та загроза переривання вагітності. Контингент хворих основної групи відрізнявся від групи порівняння превалюванням передчасно народжених дітей та їх низькими показниками за шкалою Апгар.

У дисертації вперше показано, що високий рівень гомоцистеїну у сироватці крові новонароджених дітей може розглядатись як статистично значимий індикатор оксидантного стресу і предиктор розвитку менінгіту у передчасно народжених дітей, причому вірогідність розвитку інфекційної патології (менінгіту) у передчасно народжених дітей з високим рівнем гомоцистеїну – в 1,15 раза вище, ніж у доношених із синдромами ураження ЦНС і в 8 разів вище ($p<0,05$), ніж у відносно здорових дітей, народжених у строк.

Вперше, на підставі даних комплексного дослідження клініко-неврологічних, клініко-лабораторних, інструментальних характеристик та їх кореляційних взаємовідносин при інфекційній патології ГМ у новонароджених

(менінгіт) розроблено математичну модель прогнозування ризику виникнення інфекційних ускладнень на фоні гіпоксично-ішемічного ураження.

Практичне значення одержаних результатів.

Полягає в тому, що на галузевому рівні результати дослідження стали підґрунтям для розробки методів ранньої діагностики гнійного менінгіту у передчасно народжених новонароджених:

1) Патент на корисну модель №137340 «Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у передчасно народжених новонароджених». Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 10.10.2019. Бюл. №19. Номер заявки: u2019 04986.

2) Патент на корисну модель №137635 «Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у новонароджених, що народилися передчасно». Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 25.10.2019. Бюл. №20. Номер заявки: u2019 04976.

Запропоновано визначення вмісту фосфоліпази А2 в сироватці крові новонароджених в якості діагностичного маркера перинатального ураження ЦНС незалежно від причини її виникнення.

Обґрунтована необхідність включення в план комплексного обстеження новонароджених з ГІУ ЦНС визначення в сироватці крові рівня гомо цистеїну та нітротирозину.

Аналіз результатів комплексного дослідження клініко-неврологічних, клініко-лабораторних та інструментальних характеристик та встановлення кореляційної залежності між ними дав змогу запропонувати алгоритм дій щодо діагностики ризику виникнення інфекційної патології (менінгіт) у дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження використовується у навчальному процесі відділення психоневрології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук’янової НАМН України. Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність відділень патології новонароджених,

інфекційних відділень (КНП «Запорізька обласна лікарня» ЗОР, м. Запоріжжя, КНП «Чернівецька обласна клінічна дитяча лікарня», ЧОР, м. Чернівці, КП «Дитяча міська клінічна лікарня міської ради», м. Полтава, КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня №1», м. Київ, КНП «Херсонська обласна дитяча клінічна лікарня», ХОР, м. Херсон, КНП «Житомирська обласна клінічна дитяча лікарня» ЖОР). Кількість актів впровадження 14.

Особистий внесок здобувача.

Дисертантом самостійно проведено інформаційний пошук та проаналізовано літературні дані з теми наукової роботи, розроблено дизайн дослідження, проведенно підбір пацієнтів. Авторка написала всі розділи дисертації, виконала статистичну обробку результатів, аналіз і узагальнення отриманих результатів, підготувала виступи на конференціях, а також наукові статті та тези. Спільно з науковим керівником сформульовано та науково обґрунтовано основні положення та висновки дисертаційної роботи.

Апробація матеріалів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи були представлені на

II Національному конгресі «Актуальні питання перинатальної неврології» (Київ, 2019), V Міжнародній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук» (Миколаїв, 2020), міжнародній конференції « Integration of scientific bases into practice». International Science Group (Stockholm, Sweden, 2020), науковому конгресі «Eurasian scientific congress» (Barcelona, Spain, 2020).

Апробація дисертаційної роботи відбулась 01.06.2021 року (протокол №5) на засіданні кафедри дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації НУОЗ України імені П.Л. Шупика МОЗ України.

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт, з них 5 статей (3 – у наукових фахових виданнях України, 1 з яких входить до наукометричної бази Web of Science, та 2 – у журналах держав ЄС (Польща, Болгарія) та 4 тез доповідей (2 –у наукових фахових виданнях України, 2 – в іноземних виданнях

(Іспанія, Швеція). 7 робіт виконано одноосібно. Отримано 2 патенти України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація викладена на 160 сторінках, складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, розділів власних досліджень, розділу узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків та списку літератури з 203 джерел (з яких 133 латиницею, 70 кирилицею) та додатків. Робота ілюстрована 18 рисунками та 25 таблицями.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ (МЕНІНГІТ) У ДІТЕЙ З ПЕРИНАТАЛЬНИМ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНИМ УРАЖЕННЯМ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ (огляд літератури)

1.1. Розповсюдженість гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС серед новонароджених дітей

Згідно з даними галузевої статистики МОЗ України, спостерігається зростання показника дитячої інвалідності. За останні три роки даний показник у дітей в цілому збільшився на 3,5 % [47, 48], зокрема за рахунок хвороб нервової системи – на 9 % [21].

Станом на 01.01.2018 р. в Україні зареєстровано 156 000 дітей з обмеженням життєдіяльності, що складає 2 %.

Патологія нервової системи знаходиться на одному з перших місць серед хвороб, які призводять до обмежень життєдіяльності у дитячому віці та є причиною розвитку дитячої інвалідності майже в 100 тисяч дітей [47, 21].

Більшість захворювань НС, що призводять до обмежень життєдіяльності та дезадаптації дітей, зумовлені дією перинатальних факторів [4, 47].

Перинатальні ураження нервової системи складають до 65–75 % усіх захворювань нервової системи в дитячому віці [27] та ведуть до обмежень життєдіяльності як серед доношених новонароджених (15–30%), так і серед передчасно народжених (40–60%), у тому числі серед дітей, народжених з екстремально низькою масою тіла [27, 194, 195].

Найпоширенішим серед чинників, які призводять до ураження нервової системи у перинатальний період, є гіпоксія [8, 34, 61], до розвитку якої призводить дія більшості несприятливих факторів як під час вагітності, так і пологів [16, 194, 195].

Основною причиною розвитку неонатальної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії є неадекватне постачання кисню до головного мозку, внаслідок поєднання гіпоксемії та ішемії [5]. Перинатальна гіпоксія залишається однією з провідних причин дитячої смертності та обмежень життєдіяльності – переважно за рахунок ураження центральної нервової системи (ЦНС), дихальної системи, органів зору і слуху, з формуванням надалі дитячого церебрального паралічу (ДЦП), симптоматичної епілепсії, затримок розвитку, гідроцефалії [16, 43].

Гіпоксично-ішемічне ураження (ГІУ) головного мозку, яке є наслідком гіпоксії, посідає перше місце в структурі перинатальних ушкоджень ЦНС та потребує своєчасної кваліфікованої медичної допомоги. Тяжке ГІУ головного мозку є найбільш частою причиною смертності і формування дитячої інвалідності [95, 98, 123]. Помірне або тяжке ГІУ головного мозку зустрічається приблизно від 1 до 8 на 1000 новонароджених у розвинених країнах і приблизно 26 випадків на 1000 новонароджених – у країнах з низьким рівнем життя, та є важливою причиною летальності або захворюваності на хвороби нервової системи в періоді новонародженості та дитинстві [131, 177]. Зарубіжні дані літератури вказують, що у значної кількості малюків з гіпоксично-ішемічними ураженнями мозку у подальшому розвивається стійкий неврологічний дефіцит [133, 153]. Найбільш актуальне ГІУ головного мозку серед передчасно народжених дітей: за даними R.M. Joseph, T.M. O'Shea, E.N. Allred (2017), щонайменше у 5 % немовлят, що народилися в термін до 32 тижнів гестації та 19 % немовлят, що народилися до 28 тижнів, розвивається церебральний параліч [123]. ДЦП домінує в структурі причин дитячої інвалідності в світі серед хвороб нервової системи. Показники формування цієї патології вкрай варіабельні залежно від терміну гестації: у групі передчасно народжених, менше 28 тижнів – до 15–30 %, з 28 до 31 тижня 6,2 %, з 32–36 тижня – 0,7 %, у доношених новонароджених – 0,1 % випадків [139, 149, 162].

Недоношеність відіграє провідну роль у формуванні рівня дитячої смертності [52]. За даними ВООЗ, смертність серед дітей з масою при

народженості до 2500 г, становить 14 на 1000. З них близько 2/3 померлих припадає на дітей з масою тіла при народженні менше 1500 г [52]. Крім того, приблизно 50 % випадків церебрального паралічу діагностується саме серед передчасно народжених [98, 123].

Гіпоксично-ішемічні мозкові ураження у новонароджених – один із головних чинників ризику розвитку різноманітних тяжких неврологічних захворювань. ГІУ, які відбуваються в анте-, пре- та інтранатальному періодах, впливають на процеси диференціювання окремих клітин і нервової тканини в цілому, що глибоко пошкоджує процес дозрівання головного мозку в майбутньому. Гестаційний вік новонародженого – надзвичайно важливий показник, що є однією з головних змінних у визначенні невропатологічної картини ГІУ головного мозку. Розуміння патогенезу ГІУ головного мозку плода та новонародженого стало можливим завдяки даним сучасних лабораторних та клінічних досліджень [166, 167].

За даними М.А. Васильєвої, В.Е. Потапової (2017), приблизно у 50 % випадків гіпоксично-ішемічне ураження нервової системи супроводжується внутрішньошлуночковими крововиливами (ВШК) [8], які залишаються однією з найсерйозніших проблем [34, 74, 197] і однією з основних причин неонатальної летальності, адже не менш ніж у однієї третини померлих новонароджених на секції виявляють ВШК [8]. За даними МОЗ України, ВШК і субарахноїдальні крововиливи посідають II місце (12,5 %) серед причин смертності новонароджених у закладах охорони здоров’я [21]. Приблизно 90 % випадків ВШК відбувається упродовж трьох діб після народження [117]. У 27 % випадків ВШК спостерігаються у дітей з екстремально низькою масою тіла при народженні [76]. При цьому у цих дітей в 48 % випадків ВШК розвивається упродовж перших 6 годин після народження, а в 38 % випадків – через 24 години після народження [75].

У пацієнтів з ГІУ ЦНС нерідко відбувається приєднання інфекційної патології, у тому числі й бактеріального менінгіту, що ускладнює прогноз захворювання. До чинників ризику розвитку таких інфекційно-запальних

захворювань відносять: гестаційний вік менше 32 тижнів, маса тіла при народженні до 1500 г, внутрішньоутробне інфікування, безводний проміжок понад 12 годин, передчасний розрив навколоплідних оболонок, важка перинатальна гіпоксія, зниження оцінки за шкалою Апгар менше 5 балів, перебування у відділенні реанімації і інтенсивної терапії понад 5 днів, необхідність застосування інвазивних методів лікування [143]. У структурі захворювань дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням НС, яке ускладнилось інфекційним процесом (вторинний менінгіт), зберігається високий рівень летальності [8, 134]. А також, до 80 % усіх випадків захворювання гнійним менінгітом у періоді новонародженості припадає на передчасно народжених дітей [50].

1.2. Патогенетичні механізми виникнення гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС та розвитку інфекційних ускладнень (вторинний менінгіт)

Розуміння патогенетичних механізмів неонатального ішемічного ушкодження ГМ допоможе оптимізувати лікування та знизити ступінь ураження ГМ. В основі патогенезу гіпоксичного ураження головного мозку можна виділити два етапи, які визначають тактику, обсяг і своєчасність лікування, що безпосередньо впливає на подальший результат [22]:

• фаза ішемії з переважанням некротичних процесів в ішемізованих ділянках;

• фаза реперфузії — від 2 до 6 годин після перенесеної гіпоксії, що характеризується переважанням процесів апоптозу клітин, які виходять за ішемічні ділянки.

Тривалість другої фази визначає період «терапевтичного вікна», впродовж якого за умови адекватної та своєчасної спеціалізованої медичної допомоги більша доля змін може мати зворотній характер [100].

Фетоплацентарна недостатність, що супроводжується порушенням загальної і церебральної гемодинаміки новонародженого, є ведучою в ланці

формування церебральної ішемії з подальшим розвитком енергетичного дефіциту і лактатацидозу, фокальною ішемією й ексайтотоксичністю [66]. Гіпоксемія та ацидоз викликають значні розлади в гемо-, нейро- і ліквородинаміці, сприяючи виникненню гіпоперфузії головного мозку. Визначальним чинником формування вегетовісцеральних порушень, що призводять до розвитку неврологічного дефіциту, як у постнатальному періоді, так і у віддалених періодах онтогенезу, є гіпоксичне ураження діенцефальних структур довгастого мозку з порушенням нейроендокринної регуляції. Іншим механізмом розвитку тяжких соматовегетативних порушень є внутрішньошлуночкові крововиливи, типові для перинатальних уражень мозку у дітей з екстремально низькою масою тіла.

Відомо, що клітини головного мозку найбільш чутливі до субстратно-кисневої недостатності [64]. Наслідки ішемії мозку, ступінь її деструктивної дії залежить від ступеня тяжкості та тривалості зниження церебральної гемодинаміки. У низці досліджень було виявлено, що при зниженні мозкового кровотоку до 50–55мл / 100 г тканини за хвилину (при нормі 75–100мл / 100г тканини за хвилину) спостерігається зниження синтезу білка, розосередження рибосом, селективна експресія генів [35, 70], а при зниженні кровотоку до 35мл / 100г за хвилину – спостерігається активація анаеробного гліколізу, розвиток лактат-ацидозу та набряк мозку [35, 70].

Основні фактори, що визначають формування ГІУ ЦНС, розподіляють на три основні групи. До першої групи слід зараховувати шкідливу дію агентів, пов’язаних з патологічним перебігом вагітності, аномаліями розвитку і внутрішньоутробними захворюваннями ЦНС, що реалізують свій негативний потенціал антенатально. Друга група – це фактори, що діють інтранатально, тобто залежать від процесів, які розвинулись у головному мозку дитини під час пологів. Третя група – постнатальні екзо- і ендогенні механізми, що призводять до альтерації центральної нервової системи [16, 61].

Тяжке гіпоксично-ішемічне ураження, як у передчасно народжених, так і у доношених новонароджених пов’язане, як правило, з пошкодженням сірої

речовини мозку, що може стати причиною розвитку церебрального паралічу [61, 98, 123]. Менш тяжкі прояви ГІУ можуть призводити до внутрішньошлуночкових крововиливів та ураження білої речовини мозку у перивентрикулярній зоні, особливо серед передчасно народжених [17, 98]. На відміну від доношеного плода, в якого ГІУ ЦНС призводить до травми кори та судом, ГІУ головного мозку у передчасно народжених дітей переважно призводять до селективних пошкоджень білої речовини [196]. У передчасно народжених дітей перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ) є поширеним типом ушкодження білої речовини головного мозку, що призводить до порушення мієлінізації. Період часу найбільшої схильності до виникнення ПВЛ у плода знаходиться між 24 та 32 тижнями вагітності, коли біла речовина заповнюється переважно премієлінізуючими олігодендроцитами,– це як попередники олігодендроцитів (ОЛ), так і незрілі ОЛ [160]. Існує дві основні причини, відповідальні за перинатальне ушкодження білої речовини: церебральна ішемія / реперфузія у передчасно народжених дітей в поєднанні зі схильністю до порушеної ауторегуляції судин [196] та бактеріальна інфекція у матері та / або плода, яка викликає імунну відповідь у мозку плода [136]. Дослідження in vitro продемонстрували, що пре-ОЛ більш уразливі до дії ушкоджуючих агентів, ніж зрілі ОЛ в умовах окисного стресу [160], зниження рівня кисню й глюкози та глутамат-рецепторної (GluR) ексайтотоксичності [89].

Патологічний комплекс призводить до розладу інтеграційної функції мозку[16]. Згідно з сучасними уявленнями, гіпоксія будь-якого походження реалізує свою руйнівну дію шляхом зміни структури і функції клітинних мембран; зі свого боку, порушення кровообігу внаслідок розладу тонусу і проникненості судин спричиняє гіпоксію тканин із подальшою атрофією нейронів, гліозом, фіброзом оболонок, порушенням ліквородинаміки; у клінічній картині це веде до різних проявів ураження нервової системи в ранньому і відновному періодах. Гіпоксія призводить до порушення окислювальних процесів і розвитку ацидозу, зниження енергетичного балансу клітини, надлишку збудливих нейромедіаторів, порушення метаболізму глії і

нейронів [16, 196]. Ацидоз збільшує проникненість судинної стінки з розвитком інтерстиційного набряку і порушенням церебральної гемодинаміки [16]. В умовах гіпоксії порушується перикисне окислення ліпідів з накопиченням агресивних вільних радикалів, гідроперекисів, що деструктивно діють на мембрани нейронів [16, 196]. Порушення церебральної гемодинаміки ішемічно-геморагічного характеру є наслідком тяжкої гіпоксії мозку [16]. Основними патогенетичними механізмами розвитку ГІУ ЦНС є порушення мозкового кровообігу, ацидоз зі зниженням pH в пуповинній артерії менше 7,0. Зниження церебрального кровотоку і доставки кисню уповільнює в ЦНС синтез АТФ у процесі тканинного дихання, включає анаеробний гліколіз із накопиченням лактату[16, 30]. Дисфункція іонних насосів, до якої приводить дефіцит АТФ, обумовлює накопичення іонів Na+, Ca2+ і води в клітині [30].

Деполяризація клітинної мембрани нейрона з наступним вивільненням збудливого нейротрансмітера глутамату, який через NM DA- і AMPA-рецептори впливає на вхід Ca2+ у постсинаптичний нейрон (збудлива токсичність) [30].

Підвищення концентрації іонів кальцію в нейроні активує синтез оксиду азоту і активних форм кисню через каскад p38 MAPK[30, 171]. Комплекс взаємопов’язаних біохімічних порушень – дефіциту енергії, ацидоз, вивільнення глутамату і накопичення Ca2+, перекисне окислення ліпідів і гіперпродукція оксиду азоту призводить до апоптозу [30].

Існує три основні гіпотези патогенезу метаболічних розладів ЦНС новонароджених.

1. Церебральна гіпотеза, згідно з якою тригерним чинником є гіпоксія, а ушкоджуючу дію на головний мозок здійснюють продукти порушеного метаболізму [171]. Ця гіпотеза пояснює прямий взаємозв’язок мікроциркуляції крові з метаболізмом у головному мозку [171].

2. Глутаматна гіпотеза припускає те, що порушення функції клітин, які виникають внаслідок гіпоксії і активації каскаду клітинних біохімічних реакцій, призводять до некрозу і апоптозу нейронів і глії, при цьому відбувається

накопичення в головному мозку глутамату, гіперстимуляція глутаматних рецепторів з наступним каскадом біохімічних реакцій, які супроводжуються збільшенням в клітині комплексу Ca2+ і залежних від нього патологічних процесів [160, 171]. Глутамат накопичується в головному мозку при гіпоксично-ішемічних станах, та надмірна активація GluRs на нейронах є основним механізмом загибелі нейронів [89, 160].

3. Гіперпродукція оксиду азоту (NO). При гіпоксії, що виникла у дитини внутрішньоутробно і має хронічний перебіг, підвищується стійкість організму до кисневого голодування, що обумовлює еволюційну зміну експресії генів, які кодують різні ізоформи NO-залежних реакцій [155,156].

Гіпоксія призводить до порушення окислювальних процесів і розвитку ацидозу, зниження енергетичного балансу клітини, надлишку збуджуючих нейромедіаторів, порушення метаболізму глії і нейронів[16, 24]. В умовах гіпоксії порушується перекисне окислення ліпідів з накопиченням агресивних вільних радикалів, гідроперекису, що деструктивно впливають на мембрани нейронів [16]. Завдяки дії кінцевих продуктів ПОЛ активується фермент А2, субстратом для якої є фосфоліпіди клітинних мембран [24]. Фосфоліпаза А містить супергрупу ферментів естерази, присутніх у всіх клітинах людини, які відіграють ключову роль у забезпеченні виробництва вільних жирних кислот і лізофосфоліпідів з гліцерофосфоліпідів [84].

Стан судин ЦНС, а саме – судинного ендотелію – відіграє головну роль у формуванні захисних та патологічних процесів при нейроінфекціях [1, 144, 168]. Згідно з даними літератури, ендотелій вважають активною метаболічною системою, яка підтримує судинний гомеостаз шляхом здійснення різноманітних функцій: регуляції хемотаксичних репаративних та запальних процесів у відповідь на локальне ушкодження, модуляції судинного тонусу, формування зовнішньо-клітинного матриксу [144, 168]. Доведено, що саме ендотеліальна дисфункція є головною патогенетичною ланкою широкого кола захворювань, а зміни рівня гомоцистеїну – одним із маркерів дисфункції ендотелію [1, 66]. Гомоцистеїн становить собою замінну цитотоксичну та нейротоксичну

амінокислоту, яка присутня в усіх клітинах організму та в плазмі крові як продукт реакції трансметилування метіоніну [110]. Враховуючи, що порушення утилізації гомоцистеїну призводять до накопичення в організмі продуктів окислення та розвитку патологічних ефектів, стає зрозумілою роль гомоцистеїну при гіпертонії, атеросклерозі, захворюваннях нервової системи, патології плода [20, 44, 45, 71, 110]. Надлишок гомоцистеїну також може індукувати каскад подій у нейронах гіпокампу, продукуючись у відповідь на виникнення гострого бактеріального менінгіту та накопичуючись у ЦНС, досягаючи нейротоксичного рівня [71, 110]. За даними досліджень, рівень гомоцистеїну в спинно-мозковій рідині (СМР) у пацієнтів з бактеріальним менінгітом був значно вище ніж у пацієнтів з вірусним менінгітом, незалежно від збудника. Цікавим є той факт, що рівень гомоцистеїну в СМР у здорових дорослих від 1,28 до 0,66 мкМ, тоді як у здорових дітей ці показники були ніжче – 0,10 мкМ, ще раз довівши, що надлишок гомоцистеїну може відігравати ключову роль у патофізіології гострого бактеріального менінгіту [71]. Також методом ІФА було встановлено, що концентрація HCY у новонароджених дітей впродовж доби змінюється на 5–8 %. У здорових дітей рівень гомоцистеїну нижчий ніж у дорослих і складає 4,34 ± 0,31 мкмоль/л; у дітей з перинатальними ушкодженнями – 5,31–5,33 ± 0,58 мкмоль/л. Для новонароджених з ГІУ ЦНС характерне підвищення рівню гомоцистеїну, виступаючи не специфічною, а загальною ознакою [66, 111]. Для оцінювання ризиків виникнення патологічних станів виділяють такі величини гомоцистеїну (ГЦ): вміст ГЦ менше 10 мкмоль/л вважається оптимальним, у межах 10–15 мкмоль/л – субнормальним, вище 15 мкмоль/л – розцінюється як гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) [45]. Також існує інша класифікація ГГЦ: легка ГГЦ – концентрація ГЦ у сироватці крові 15–30 мкмоль/л, середньоважка – 31–100 мкмоль/л, важка – вище 100 мкмоль/л [18].

У той же час, згідно з даними літератури, існує зв’язок між підвищенням рівня гомоцистеїну та розвитком гострого бактеріального менінгіту [3]. Є

дослідження, які свідчать, що на появу в організмі збудників організм реагує місцевою продукцією гомоцистеїну.

Загибель нейрона у разі виникнення менінгіту зв'язана з надмірною активацією NMDA рецепторів та p53-опосередкованого апоптозу, що викликано виснаженням NAD і АТФ клітин у відповідь на пошкодження ДНК [71]. У літературі наявні дані про підвищення рівня гомоцистеїну у СМР у разі виникнення інфекційних ускладнень, але слід підкреслити, що рівень гомоцистеїну в крові у новонароджених з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, що ускладнилось інфекційним процесом, не вивчався раніше.

Таким чином, враховуючи участь гомоцистеїну в патофізіологічних процесах розвитку інфекційних ускладнень, гомоцистеїн можна вважати можливим діагностичним показником у патогенезі інфекційних ускладнень (менінгіт) у новонароджених.

У новонароджених з перинатальним ураженням ЦНС, в акушерському анамнезі яких відмічалася дисфункція ендотелію, визначалося порушення ендотеліальних механізмів та бар'єрної функції судин [1, 19, 28]. Також було доведено значне підвищення вмісту нітротирозину у дітей з ГІУ ЦНС у порівнянні з групою здорових дітей. Спираючись на лабораторне оцінювання функції ендотелію, за допомогою визначення в сироватці крові рівнів гомоцистеїну та нітротирозину у новонароджених з ГІУ ЦНС, нітротирозин, як і гомоцистеїн, можна вважати специфічними маркерами тяжкості ураження [44, 45].

Зміни імунної відповіді можуть бути критичними (ключовими) факторами у розвитку неонатального ішемічного ушкодження ГМ. Слідом за ішемічним ушкодженням розчинні про-запальні сигнальні молекули, такі як цитокіни, хемокіни, протеази забезпечують міграцію нейтрофилів та лімфоцитів до ушкодженого осередка [85, 136]. Але імунна відповідь на неонатальне ішемічне ушкодження ГМ досить ретельно не вивчена. Існує велика різниця між процесами, які відбуваються в головному мозку дорослого і новонародженого на тлі ішемічного ураження [136]. Після гострого ішемічного

інсульту у неонатальному періоді спостерігається активація переважно резидентних клітин мікроглії більш, чим інвазія периферійних моноцитів. Ця активована мікроглія синтезує про-запальні цитокіни та хемокіни, які зі свого боку потенціюють хемотаксис нейтрофилів до осередку ушкодження та є ключовим фактором активації лімфоцитів [136]. Також існує вікова різниця між міграцією нейтрофілів та лімфоцитів, яка слідує за ішемічним ураженням. В експериментальному дослідженні на щурах M. Winderal та ін. (2012) показано, що на відміну від дорослих у 7-добових щурів упродовж перших годин після гіпоксично-ішемічного тотального ушкодження ГМ не спостерігається нейтрофільна інфільтрація. Однак, у випадку локального гострого ішемічного інсульту, нейтрофіли були у складі інфільтрату. Ще встановлено, що до осередку ушкодження лімфоцити мігрують пізніше ніж нейтрофіли. Співвідношення між лімфоцитами та нейтрофілами варіює та асоційоване з тяжкістю ушкодження та прогнозом [198].

Серед біохімічних маркерів уражень головного мозку активно досліджується визначення рівня нейроспецифічних білків [38]. Участь специфічних для нейронів і глії білків у патогенезі гострих нейроінфекційних захворювань підтверджують літературні дані. Встановлено, що надмірний синтез таких білків із виходом в інтратекальний простір може посилювати запальні реакції, пошкоджуючи тканину мозку [39].

Протеїн S100 – це один з гліальних біомаркерів, найбільш вивчений, який і увійшов до лабораторної діагностики завдяки своїй нейроспецифічності [31]. S100B є паракрінним нейротрофним фактором у ЦНС, що впливає на формування мозку, проліферацію гліальних клітин і дозрівання нейронів, сприяючи виживанню клітин у стресових умовах, і протидіє ефектам нейротоксинів. При цьому його концентрація в сироватці крові не залежить від віку і статі [38]. Цей білок імовірно вважають маркером не тільки ізольованого пошкодження глії, але й генералізованого пошкодження гематоенцефалічного бар’єру [67]. На сьогодні час запалення і окислювальний стрес розглядаються в якості важливих стимуляторів для викиду S100B [159, 200]. У зв’язку з цим

S100B використовують в якості діагностичного маркера при різних захворюваннях, зокрема гіпоксичного ушкодження мозку [182]. Крім того, білки сімейства S100 пов'язані з активацією вродженого імунітету [102, 173]. Поряд з викладеним вище, S100B є одним із перспективних маркерів в області інфекційних захворювань. У роботі A. Tosson et al. (2018) встановлено, що S100B може бути біомаркером сепсису у неонатальному періоді [99]. У низці досліджень було продемонстровано перспективність визначення S100B в якості раннього біомаркера менінгіту через його підвищену концентрацію в астроцитах і глії [186]. Виявлена позитивна кореляція між концентрацією S100B у СМР та активацією перекисного окислення ліпідів, а також між співвідношенням S100B і ступенем тяжкості перебігу менінгіту [180]. Натомість деякі дослідження показали, що S100B у сироватці і в ліквoрі має певну чутливість і специфічність до бактеріального менінгіту [127, 180, 187].

Найчастіше ГІУ ЦНС ускладнюється ВШК, які погіршують прогноз та знаходяться на одному з перших місць серед причин неонатальної летальності [8]. ВШК зустрічаються у 3,5 випадків із 1000 новонароджених і є одним із основних неврологічних розладів у новонароджених. Практично всі геморагічні ушкодження головного мозку виявляються у кінці раннього неонатального періоду і тільки 10 % – у пізніший час [91, 92, 116]. У передчасно народжених дітей ВШК виникають у 20–25 % випадків, у дітей з екстремально низкою масою тіла – в 45 % [164], як правило, при народженні або в перші 96 годин [109]. Геморагічні ураження в 3–15 % випадків ускладнюються розвитком геморагічного перивентрикулярного інфаркту з можливим формуванням поренцефалічної кісти [91, 92]. Порушення визначається як розрив кровоносних судин у субепіндемальному незрілому (зародковому) матриксі, який є скупченням прогеніторних нервових та гліальних клітин [150]. Міра вираженості порушень мозкового кровотоку визначається функціонуванням серцево-судинної системи і мірою зрілості системи ауторегуляції гемодинаміки мозку у дитини до моменту народження. Слабка ауторегуляція мозкового кровотоку у передчасно народжених новонароджених проявляється різкими

змінами лінійної швидкості кровотоку і артеріального тиску. Такі коливання гемодинамічних параметрів у мозкових судинах є важливими факторами патогенезу внутрішньошлуночкових крововиливів [116].

Можливо виділити чотири ступеня тяжкості ВШК: I – пошкодження виключно зародкового матриксу; II – пошкодження зародкового матриксу з ВШК без збільшення об'єму шлуночків; III – пошкодження зародкового матриксу, ВШК та збільшення об'єму шлуночків; IV – пошкодження зародкового матриксу, ВШК та інтрапаренхіматозний крововилив [78]. Також можливо відрізняти епідуральні, субдуральні, субарахноїдальні крововиливи [150]. Сучасна клініко-морфологічна класифікація ВШК відрізняється від запропонованої Papile (1978), передбачає три ступеня тяжкості крововиливів залежно від джерела, фази і стадії розвитку [9].

Розповсюдження осередку геморагії – фактор, який критично впливає на підвищення рівня летальності [150]. I та II спупені ВШК відносяться до порушень розвитку, в той час як 3–4 ступені асоційовані з підвищеним ризиком розвитку гідроцефалії, церебрального паралічу та довготривалою затримкою розумового розвитку [150].

Відомо, що патогенез ВШК мультифакторний та не існує єдиного визначеного механізму розвитку ВШК, на який можуть впливати порушення ауторегуляції, гемодинамічна нестабільність, коливання артеріального і венозного тиску, незрілість капілярної стінки та коагуляційних механізмів [118, 129]. ВШК частіше зустрічаються у передчасно народжених дітей та мають багатофакторний генез [117]. Виділяють три основні групи факторів: антенатальні, інтранатальні, постнатальні [29]. На сьогоднішній день чимало дослідників у сфері неонатології [91, 92, 197] вважають, що в більшості випадків ВШК – це постнатальний феномен. До антенатальних префакторів належить внутрішньоутробна інфекція; до інтранатальних – стрімкі пологи, ДВС-синдром у матері, відшарування плаценти, асфіксія плода [69]; до постнатальних – велика кількість внутрішньовенних інфузій гіперосмолярних розчинів, знаходження на ШВЛ на неадекватних режимах [29]. Також

важливими причинами слід вважати недоношеність, наявність внутрішньоутробної гіпоксії, застосування механічної стимуляції пологів [29]. У роботі D. Szpecht, M. Szymankiewicz, I. Nowak, J. Gadzinowski (2016) доведено, що асфіксія є одним з факторів, що підвищують ризик виникнення тяжкого ВШК у новонароджених, чий гестаційний вік менше ніж 32 тижні [117]. Асфіксія пов'язана з порушенням газообміну, що призводить до дефіциту кисню і гіперкапнії. У дослідженні Liu et al. [137] серед 1122 дітей, народжених до 37-го тижня гестаційного віку, асфіксія розглядається як один з основних факторів ризику для ВШК. Тяжка асфіксія, визначена за шкалою Апгар ≤3 на 1 і 5 хв., також вказана як фактор ризику ВШК у дітей раннього віку при вазі при народженні <1500 [116]. Ці результати виникають внаслідок порушення коагуляційного каскаду, викликаного асфіксією, і від порушення агрегації тромбоцитів. Незважаючи на те, що деякі дослідження показують, що асфіксія сама по собі не порушує розвиток нервової тканини, гіпоксія, що є її наслідком, може призвести до серйозних захворювань. Навіть невелика зміна подачі кисню в мозок збільшує ризик виникнення геморагії в центральній нервовій системі. А при відповідній сатурації крові може бути порушена мозкова регіональна насиченість киснем, що значно підвищує ризик розвитку ВШК у групі передчасно народжених дітей [86]. У таких дітей крововиливи, зазвичай, симетричні, локалізуються в епендимі зовнішньої стінки бокових шлуночків, у зародковому шарі хвостатого ядра, частіше у борозні між хвостатим ядром та зоровим бугром. Ця локалізація крововиливів у передчасно народжених дітей обумовлена анатомічними особливостями будови та кровопостачанням цієї зони у плода до 35 тижня вагітності [115]. В ній знаходиться гермінальний матрикс, судини якого складаються з одного шару ендотелію та незахищені оточуючими тканинами, тобто в патогенезі ВШК важливе значення мають особливості анатомії незрілого мозку. З цієї ділянки судини впадають в одну центральну вену під гострим кутом, що надає умови для порушення кровотоку.

У доношених дітей ВШК переважно трапляється за рахунок кровотечі із хороїдальних сплетень [150]; якщо у доношених новонароджених відбувається

кровотеча з зародкового матриксу, то це локалізується переважно в зоні каудо-таламічної борозни [115]. Ця різниця пов'язана з тим, що упродовж 24–32 тижня внутрішньоутробного періоду розвитку, коли відбувається дозрівання головного мозку, прогресивно зменшується багатоклітинність та васкуляризованість зародкового матриксу [73, 135]. Більш того, по мірі дозрівання головного мозку відбувається перерозподіл мозкового кровотоку: у незрілих плодів більша перфузія відмічається у базальних гангліях та перивентрикулярно, у більш зрілих – у корі та білій речовині, що пояснює меншу кількість випадків ВШК у доношених новонароджених [115, 140].

За даними ряду авторів, ризик розвитку ВМК у цілому та ВШК зокрема збільшується внаслідок гіпотермії, яка здійснює нейропротекторну дію та поліпшує прогноз при ГІУ головного мозку [118], але гіпотермія асоційована з тромбоцітопенією, яка сама по собі є важливим фактором розвитку ВШК [183].

Продукти розпаду крові, які потрапляють у ліквороносну систему внаслідок ВШК, викликають зі сторони менінгеальних оболонок асептичну запальну реакцію, уповільнення резорбції ліквору, а це в свою чергу нерідко блокує ліквороносні шляхи, порушуючи ліквородинаміку [5, 134]. Відбувається формування постгеморагічної гідроцефалії з наступним підвищенням внутрішньочерепного тиску.

Порушення гематоенцефалічного бар'єру при поєднанні з порушеним венозним відтоком із перивентрикулярних ділянок надає умови до розвитку таких ускладнень ВШК, як вторинний менінгіт або вентрикуліт [68].

У результаті порушення гематоенцефалічного бар'єру бактерії та медіатори запалення (гострофазні білки, лейкотрієни, простагландини та ін.) проникають до СМР, тим самим посилюючи запалення. У гострій фазі судини мозку розширюються зі збільшенням кровотоку внаслідок впливу бактеріальних токсинів. У більш пізніх фазах кровообіг знижується, що пов'язано з порушенням ауторегуляції судин [77]. Цитотоксична активність кисневих радикалів і протеолітичних ферментів викликає надмірне накопичення натрію і води. Це призводить до порушення рециркуляції СМР,

розширення системи шлуночків і підвищення внутрішньочерепного тиску, що веде до набряку мозку [77]. Оклюзія судин призводить до розвитку вогнищ ішемії в глибоких структурах (наприклад, у перивентрикулярній області) і в підкіркових ділянках, що спричиняє пошкодження тканини мозку. Цей процес прискорюється протеолітичними ферментами, які стимулюються запальною реакцією [77].

Гіпоксичні ураження ЦНС, ускладнені гнійним менінгітом, у новонароджених, як правило, супроводжуються вираженим ендотоксикозом, з частим виникненням критичних станів, обумовлених поліорганною недостатністю і порушенням вітальних функцій. Тому визначення ступеня ендотоксикозу у передчасно народжених з ГІУ ЦНС має не тільки діагностичне, а й прогностичне значення.

Виникнення інфекційних ускладнень у дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС становлять загрозу життю, розвитку соціальної дезадаптації та потребують швидкої верифікації діагнозу, а також прогнозування виникнення ускладнень. У пацієнтів з ВШК симптоми основного захворювання дуже схожі з проявами інфекційного ураження ЦНС, що спонукає шукати нові діагностичні критерії, які дають змогу оперативно виявляти ризик розвитку інфекційних ускладнень церебральних крововиливів.

1.3. Особливості імунного статусу дітей з інфекційним процесом (менінгіт), який розвинувся на тлі ГІУ ЦНС

Відомо, що формування системи імунітету визначається всією сукупністю взаємин матері і плода, плином періоду ранньої адаптації дитини до умов позаутробного життя [178]. Система імунітету матері та дитини обумовлена й взаємодією клітин, найважливішими з яких є цитокіни, медіатори міжклітинних взаємодій, в тому числі і при імунній відповіді [132]. Однак немає єдиної думки про роль цитокинів у розвитку запальних реакцій і ускладнень неонатального періоду у передчасно народжених дітей.

Особливості перебігу пренатального періоду значною мірою впливають на якість життя людини та майбутній стан здоров'я, а імунні механізми відіграють ключову роль у патогенезі багатьох захворювань перинатального періоду, обумовлюючи повноцінність реабілітації хворої дитини, тому що імунна система, знаходячись у тісному взаємозв'язку з центральною нервовою і ендокринною системами, виконує інтегруючу роль у становленні оптимального балансу з довколишнім середовищем та підтримці гомеостазу організму [33, 202].

Імунна система новонароджених знаходиться в стані фізіологічної депресії. Біологічний сенс супресорної спрямованості імунних реакцій в періоді новонародженості полягає в попередженні ризику тяжкої імунокомплексної патології та інших імунопатологічних реакцій, при контакті дитини, що народилася, з величезним числом антигенів. Є відомості про те, що тільки після народження уперше активно і широко включаються механізми імунного реагування Т- і В-систем. Через неспроможність імунної системи дитини раннього віку основні захисні функції виконують пасивно придбані сироваткові і секреторні антитіла [50, 53]. Структурні і функціональні особливості клітинних і гуморальних механізмів імунної відповіді в дитячому віці визначають підвищену сприйнятливість дітей до різних інфекцій, схильність до генералізації інфекційного процесу, що диктує необхідність поглибленого вивчення патології, розробки тактики лікування і прогнозу перебігу захворювання [50].

Отримані Т.Б. Касоховим та ін. (2013) дані свідчать про достовірне зниження показників клітинної і гуморальної ланки імунітету, активності комплементу, фагоцитарного індексу, активності лізоциму, індексу завершеності фагоцитозу, рівня циркулюючих імунних комплексів у передчасно народжених дітей з інфекційно-запальними захворюваннями, що доводить наявність вторинної імунної недостатності [50].

За даними літератури, онтогенетичною особливістю імунної системи новонароджених і дітей грудного віку є недостатня активація системи

комплементу, причому більшою мірою за класичним шляхом. У цьому віці в плазмі крові концентрація окремих компонентів класичного шляху – CLr, C_2, C_3, C_4 в два раза нижче ніж у дорослих [33]. Особливо низькі показники активності системи компліменту відмічаються у передчасно народжених дітей з сепсисом у гострому періоді захворювання. В ранньому відновному періоді на 2–4 місяці життя у цих дітей відбувається виснаження альтернативного шляху активації компліменту, а у дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку показники класичного шляху системи компліменту в період розпалу сепсису в 1,5 рази нижче ніж у дітей з сепсисом, без затримки розвитку [33].

У періоді першого півріччя після народження, який умовно називають періодом «фізіологічної гуморальної імунної недостатності людини», антитіла, отримані дитиною від матері, активні проти багатьох збудників бактеріальних інфекцій, за винятком вірусу збудника респіраторно-синцитіальної інфекції [33].

Полупеpіод катаболізму материнських антитіл IgG складає 21 добу, тому на тлі дуже низького синтезу антитіл цього класу організмом дитини здійснюється зниження концентрації IgG у крові між 3-м і 6-м місяцями життя («імунний провал») [33]. Розвиток гуморальної ланки імунітету має на різних етапах розвитку свої особливості. Так, біосинтез IgG починається у плода з 10 тижня внутрішньоутробного розвитку, IgM з 12 тижня, а IgA – значно пізніше, частіше в постнатальному періоді [33].

Відомо, що найбільше значення в постінфекційному захисті плода та новонародженого належить імунній системі матері. У здорових вагітних жінок вміст IgA і IgM у крові не відрізняється від рівня у жінок репродуктивного віку та стабільний упродовж усієї вагітності. Однак рівень IgG зростає на 36–37-му тижні вагітності і знижується на момент пологів (40 тиждень) до рівня, який не відрізняється від показника у жінок дітородного віку [33].

Зазначена перебудова імунної системи вагітної жінки забезпечує трансплацентарний перехід значної кількості IgG в останні тижні вагітності та його накопичення в організмі плода, оскільки IgG становить собою єдиний клас

імуноглобулінів, який проникає через плаценту [33]. Саме цей механізм передачі імунних факторів від матері до плода забезпечує організму, що розвивається, оптимальні умови щодо наступної його адаптації у житті, задовольняючи необхідну компенсацію фізіологічного дефіциту імуноглобулінів [33].

Найбільш низькі показники IgG мають місце у передчасно народжених дітей з масою тіла менш ніж 1500 г і гестаційним віком 29–33 тижні при народженні [33]. Дефіцит IgG у крові у передчасно народжених дітей в постнатальному періоді (як умовно здорових, так і з інфекційно-запальними захворюваннями) супроводжується пониженою фагоцитарною активністю нейтрофілів та моноцитів крові, яка характеризується зменшенням здібностей фагоцитів до пожирання та перетравлення, зниженою генерацією активних форм кисню або незавершеним фагоцитозом [33].

На думку багатьох дослідників, тяжкість інфекційного процесу знаходиться в прямій кореляційній залежності від ступеня завершеності фагоцитозу, бо саме у дітей з сепсисом виявляється найбільша депресія травної здібності нейтрофілів [33]. У доношених дітей на першому році життя фагоцитарна активність нейтрофілів може бути знижена – як внаслідок недостатнього синтезу цитокінів, так і за рахунок недостатньої опонуючої активності плазми в крові [33].

Особливості імунної системи у більшості дітей раннього віку, лімфоепітеліальна система яких ще не завершила розвиток і не може забезпечити достатній захист від інфекції, у порівнянні з дорослими, має менш вибіркову захисну відповідь та більш високу чутливість організму до інфекції [33].

Комплексні взаємодії між природженими і адаптивними компонентами імунної системи є важливими не лише в гострій відповіді на неврологічне ушкодження, але і впливають на довгострокові зміни відповідно до реперфузії. Запалення в головному мозку опосередковане клітинами мікроглії, макрофагами, Т-лімфоцитами, дендритними клітинами, натуральними

кіперними клітинами, які синтезують цитокіни, хемокіни та компоненти системи комплементу як в головному мозку, так і в периферічній крові [125]. Хоча усі ці компоненти, можливо, грають подвійні ролі в прогресуванні ушкодження і в нейропротекції.

Для встановлення ролі про-запальних молекул при ГІУ ГМ використовують експериментальні моделі на лабораторних тваринах (щурах, мишах) [106, 142, 146, 158, 167]. В експериментальних моделях на мишах було доведено, що ушкодження головного мозку супроводжується активацією відповіді Th1, Th2 і Th17 лімфоцитів. Недавні дослідження показали, що у мишей з експериментальним порушенням мозкового кровотоку зменшується пошкодження при застосуванні антитіл до IL-17A [106]. Проте взаємодії між ушкодженим незрілим головним мозком та незрілою імунною системою плода та новонародженого залишаються нез'ясованими. Природжена імунна система в новонароджених незріла, тому імунна та протизапальна відповідь на ушкодження і / або терапевтичне втручання, скоріше за все, відрізняється від дорослих, що потребує подальшого вивчення.

Секреція IL-18 – члена сімейства IL-1 збільшується на тлі ГІУ ГМ, потенційно імітуючи активність IL-1. Про-запальна цитокінова відповідь (синтез IL-12, IL-23, TNF-α і IL1β) у новонароджених зазвичай знижена у порівнянні з дорослими, але протизапальна відповідь (синтез IL10 і TGFβ) виражена більше [176]. Встановлено, що експресія інших цитокінів (TNF-α, IL-6, IL-9) змінюється в експериментальних перинатальних моделях ГІУ ГМ. Але немає єдиної думки стосовно їх впливу на тканину ГМ [165]. Останнім часом in vitro встановлено протизапальну та нейропротекторну дію IL-10 [176]. Інтерферон (ІФН)-γ у низькій концентрації разом з IL-4 потенційно захищає мозок від ішемічного пошкодження, зменшуючи апоптоз попередників олігодендроцитів [161] та сповільнює процес демієлінізації астроцитів [112]. Тяжке мозкове ушкодження може призводити до пригнічення імунної системи з лейкопенією, зменшенням концентрації цитокинів та інволюцією селезінки [112, 161]. Було встановлено, що терапевтична гіпотермія зі зниженим рівнем

IL-6, IL-8, IL-10 і MCP-1 у сироватці крові має гірший прогноз, ніж зі збільшеним рівнем IL-8 і IL-10 [121]. Поганий прогноз також асоційовано із підвищеним рівнем IL-12 і MCP1α, цитокинів, які забезпечують Th1 відповідь [121].

Існує думка, що роль хемокінів у церебральному ушкодженні при ГІУ ГМ та моделях ексайтотоксичних мозкових травм є ключовою [85]. Макрофагальний хемоатрактантний білок (MCP)-1 / CCL2 (відомий як атрактант моноцитів і макрофагів) був запропонований як потужний медіатор ішемічної церебральної травми [85]. Важливо відзначити, що в ішемічному мозку новонароджених сприятливий вплив інгібування CCL2 пояснюється більшою мірою зменшенням активації мікроглії, що вказує на те, що CCL2 проявляє свою ушкоджувальну активність переважно на локальній мозковій тканині (мікроглії) замість системного рівня (лейкоцити крові) [165]. Отже, ушкодження ЦНС може впливати на незрілу імунну систему інакше, аніж на зрілу.

На сьогодні найбільш ефективним терапевтичним засобом для запобігання виникнення явищ ГІУ головного мозку у новонароджених є гіпотермія [149, 162]. Використання терапевтичної гіпотермії знижує ризик смерті для немовлят з ГІУ ЦНС [175]. Вважають, що нейропротективний механізм терапевтичної гіпотермії пов’язаний зі зменшенням оксидативного ушкодження, і попередженням апоптозу і некрозу в нейронах [122]. Проте довгострокова гіпотермія може впливати на імунну відповідь, призводячи до імунодепресії [122, 149, 162]..

D.D. Jenkins та ін. (2013) продемонстрували, що у новонароджених з ГІУ ЦНС після гіпотермії була виявлена лейкопенія, нейтропенія та лімфопенія в порівнянні з пацієнтами, які знаходились в умовах нормотермії [120]. Натомість по 24 годині після повторного нагрівання у пацієнтів, які знаходились в умовах гіпотермії, було зареєстровано підвищення абсолютного вмісту нейтрофилів [175]. Якщо зростання абсолютної кількості лейкоцитів не відбувалось, у таких новонароджених упродовж наступних 12 місяців

спостерігався гірший прогноз [120]. Це, можливо, вказує на розвиток імунного паралічу або на тяжку дизрегуляцію імунної системи, яка обумовлює поширеність ушкодження ЦНС [120, 175].

1.4. Сучасні аспекти ранньої реабілітації новонароджених і дітей раннього віку з органічним ураженням нервової системи.

Погіршення стану здоров'я дітей характеризується зростанням захворюваності, зміною вікової структури і тенденцією до хронізації. Усе це багато в чому визначає динаміку демографічного розвитку і в перспективі можливі демографічні втрати [21]. Не зважаючи на те, що досягнуті значні успіхи у зниженні показників неонатальної та малюкової смертності з року в рік зростає, частота виявлення дітей з обмеженими можливостями в різні вікові періоди [21]. Нині основний акцент неонатології і педіатрії спрямовується на питання якості надання медичної допомоги з метою підвищення рівня здоров'я дітей і можливості подальшої повноцінної реалізації їх у суспільстві. У вказаному контексті основними завданнями фахівців є: 1) впровадження сучасних методів діагностики поєднаної перинатальної патології; 2) застосування ефективної медикаментозної терапії відповідно до протоколів ведення відповідних категорій пацієнтів; 3) визначення прогнозу розвитку і неврологічного результату у дитини на підставі сучасних клініко-інструментальних даних; 4) розробка ефективної системи комплексної реабілітації [55]

Конвенція ООН про права інвалідів, прийнята Генеральною Асамблеєю ООН 13 грудня 2006 р., встановлює міжнародні зобов'язання держав в області реабілітації інвалідів і передбачає здійснення заходів по наданню інвалідам можливостей для досягнення і збереження максимальної незалежності, реалізації фізичних, розумових, соціальних і професійних здібностей та повного включення і залучення до усіх аспектів життя суспільства шляхом організації, зміцнення і розширення комплексної реабілітаційної програми [58].

В останнє десятиліття зростає число хворих з наслідками тяжких уражень головного мозку, які потребують спеціальних ефективних методів реабілітації і тривалого часу адаптації до життєвої ситуації. Більшість важких неврологічних ускладнень виникає в перші години та дні життя.

Однією з основних причин тяжких неврологічних порушень та ушкоджень залишаються внутрішньошлуночкові крововиливи [21, 34, 78, 150]. В той же час встановлено, що у новонароджених при церебральних ураженнях вмикаються потенційні компенсаторні можливості головного мозку, який знаходиться на стадії активного розвитку [47, 47, 117]. При адекватній та своєчасно проведеній реабілітації резерви компенсації головного мозку сприяють частковому або повному відновленню неврологічних функцій, навіть у вкрай незрілих дітей [48, 78, 92, 137]. Найважливішими профілактичними заходами, спрямованими на запобігання виникнення інвалідизуючої патології у дітей, є впровадження стратегії раннього втручання для своєчасної діагностики та удосконалення системи реабілітаційного супроводу за дітьми. Це дає змогу попередити формування тяжкого органічного ушкодження з боку нервової системи [47, 48]

Реабілітація – це процес і система медичних, психологічних, педагогічних, соціально-економічних заходів, спрямованих на усунення або можливу компенсацію обмежень життєдіяльності, викликаних порушенням здоров’я із стійким розладом функцій організму [48].

В порівнянні з реабілітацією дорослих, реабілітація дітей з інвалідністю має ряд особливостей. Основними принципами реабілітації у дітей є: ранній початок, комплексність, етапність, спадкоємність, послідовність, індивідуальний підхід, активна участь пацієнта і батьків в реабілітаційному процесі [47, 48].

Серед основних методів медичної реабілітації, які використовують у дітей з органічними ураженнями ЦНС: *фізична реабілітація* – це використання з лікувальною метою фізичних вправ і природних чинників у комплексному процесі відновлення здоров’я, фізичного стану і

працездатності хворих, що є невід'ємною складовою медичної реабілітації та застосовується на усіх її етапах [58]. Призначення засобів фізичної реабілітації, послідовність застосування її форм і методів визначаються характером перебігу захворювання, загальним станом хворого, періодом і етапом реабілітації, руховим режимом пацієнта [58]. Роль фізичних методів реабілітації, ґрунтованих на постійному тренінгу і поетапному формуванні навичок вертикалізації, ходьби, самообслуговування, гри, мови, часто недооцінюють, хоча ці методики, без жодного сумніву, найефективніші і безпечніші для дитини [58, 47]. Традиційною помилкою підходів до фізичної реабілітації є курсовий підхід з бездіяльними паузами, які недопустимі в процесі вироблення і закріплення рухових навичок [48, 58]. Серед видів фізичної медичної реабілітації можливо виділити кинезіотерапію – лікування рухом, що припускає адаптовані, поступово зростаючі силові дії, визначені строго індивідуально для кожного пацієнта з урахуванням його анамнезу, вікових, фізіологічних та інших особливостей і захворювань, супутніх основному [48, 58].

Найвідомішими авторськими методиками кинезіотерапії є рефлексна локомоція (Войта-терапія), нейродинамічна терапія (Бобат-терапія) і система інтенсивної нейрофізіологічної реабілітації В. И. Козявкина [58]. Одним з варіантів кинезіотерапії є *лікування положенням* – це пасивне утримання частин тіла пацієнта в позах, близьких до фізіологічних, за допомогою спеціальних пристосувань, наприклад укладань, подушок, шин, ортезів, гіпсових лонгетів, тейпів, ортопедичного взуття [58]. Принцип лікування положенням у комбінації з активною кинезіотерапією лежить в основі методу динамічної пропріорецептивної корекції, розробленого в 1991 р. фізіологами і клініцистами під керівництвом К. Семенової на базі новітніх для того часу досягнень у космічній медицині [58].

Як свідчать літературні дані, провідним видом медичної допомоги пацієнтам з патологією центральної нервової системи є комплексна реабілітація [15, 58].

Проблема реабілітації дітей з ураженням ЦНС, що призводить до обмежень життєдіяльності і утрудненої соціальної адаптації [15, 47, 48], в більшості країн сьогодні є однією з ключових у реалізації багатьох міжнародних програм. Тому основне завдання профілактичної медицини і педіатрії зокрема, це протистояти обмеженню життєдіяльності передчасно народжених дітей, а не тільки знизити тяжкість рухових порушень. За даними спостережень спеціалізованих центрів корекції розвитку дітей раннього віку, відзначається, що рання (на першому році життя) цілеспрямована реабілітація, чітке визначення тактики лікування відповідно до гестаційного віку дитини і його компенсаторних можливостей може сприяти зниженню тяжкості рухових порушень, що є основою соціальної адаптації дитини, її навчання і розвитку разом із здоровими дітьми [58].

Результатом комплексу реабілітаційних впливів при поєднаних наслідках перинатальної патології у дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, ускладненим інфекційним процесом, є не тільки зменшення ризику несприятливих неврологічних і соматичних наслідків, але і запобігання хронізації патологічного процесу та обмеженню життєдіяльності дитини.

Існує безліч ефективних підходів, авторських методик і напрямів, які забезпечують корекцію порушених функцій і сприяють максимальній соціальній адаптації дітей. Найбільш поширеними методами медичної реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи є авторські комплексні інтегральні методики. З-поміж найефективніших методик відновного лікування дітей з ураженням ЦНС перше місце посідає нейророзвиваюча терапія Бобат. Підхід Бобат-терапії спрямований на сенсомоторні компоненти м’язового тонусу (гіпер-; гіпотонус), рефлекси (збережені рефлекси новонароджених), патологічні рухові моделі (тремор, рухи співдружності), постуральний контроль, органи чуття, сприйняття і пам’ять – тобто на ті компоненти, які найбільш ймовірно порушуються при ураженні центральної нервової системи [7]. Згідно з сучасними уявленнями, реабілітаційний процес необхідно розглядати як системний комплексний і

багаторівневий вплив на пацієнтів [47, 48]. Нейророзвиваюча терапія Бобат широко використовується в реабілітації дітей з органічними ураженнями ЦНС, забезпечує корекцію психофізичного стану дітей даної патології [96]. Відомо, що в реабілітації дітей з ураженнями ЦНС необхідно підключати саме комплексний вплив, який застосовується не тільки в умовах стаціонару, а й в домашніх, тому що діти потребують безперервних корекційних процесів [47, 48]. Заняття Бобат включають у себе рухову корекцію, а саме: лікування положенням (використання Бобат-укладок для пригнічення патологічних рефлексів); навчання основним руховим навичкам шляхом впливу на «ключові точки контролю» (голова, тулуб, плечі, таз, долоні, стопи) – зони тіла, в яких проявляється потужність рецепторів [58]. Впливаючи на ці точки, Бобат-терапевт контролює і змінює положення та стимулює рухи в тих частинах тіла, де збільшується м’язовий тонус [7, 47, 58]. Точки можуть бути як дистальні, так і проксимальні. При цьому вплив здійснюється під час рухової активності і направлений на пригнічення патологічних рухів і стимулювання розвитку більш правильних рухів шляхом стимулювання і пригнічення, фасилітації та ротації, а також використання позицій, що пригнічують рефлекси [7].

Пригнічення рефлекторної тонічної діяльності здійснюється за допомогою знаходження для хворого деяких рефлексо-пригнічуючих позицій (поза ембріона, бічне «косе» сидіння) [7, 47, 58]. Для маленьких дітей (від 3–12 місяців) ці вправи носять пасивний характер, а для дітей від 1–15 років і дорослих позиції можуть бути активно підтримані [47]. Також у Бобат-терапії застосовуються спеціалізовані проби: на розгинання голови і шиї, на тракцію, на наявність флексорної спастичності рук, екстензорної спастичності ніг, спазм м’язів, захисний поворот голови, які характеризують розвиток дітей першого року життя і визначають затримку стато-моторного розвитку [47, 58, 117].

Метод Бобат базується на теорії 5 блоків і шляхів їх розблокування [7]:

• шийний відділ хребта, терапія спрямована на підготовку активності м’язів потилиці і тулуба;

• плечі, лопатки, руки і кисті, напрямок терапії: забезпечення вільної рухливості в плечовому, ліктьовому і променево-зап'ястковому суглобах;

• поперековий відділ хребта;

• таз, стегна, коліна і стопи ніг – забезпечення вільної рухливості в стегнах, колінах і стопах;

• тулуб, терапія сприяє активному розгинанню хребта і подовження як підготовку для активізації реакцій положення і рівноваги [47].

Концепція Бобат має добре сформовані принципи:

1. Пригнічення або усунення рефлекторної тонічної діяльності, що веде до нормалізації м'язового тонусу.
2. Сприяння включенню рухових реакцій відповідно до послідовності їх розвитку (спонтанні рухи, контроль голови, випрямні реакції, здійснення поворотів і т. д.).

Сучасна концепція Бобат – це підхід для вирішення проблем до оцінки та лікування осіб з порушеннями функції, руху та постурального контролю через ураження центральної нервової системи, що може застосовуватись у осіб будь-якого віку і всіх ступенів фізичної та функціональної нездатності [49]. Здатність особистості пластично адаптуватися та вчитися на нових викликах, що дозволяє їм визначити свою рухову поведінку, є основою, завдяки якій пацієнти можуть відновитись після травми або внаслідок органічного ураження ЦНС. Теорії рухового навчання забезпечують принципи, що спрямовують і посилюють фізіологічні модифікації, які підтримують реконструкції в русі, щоб змінити функціональну ефективність з часом [7].

У процесі Бобат-терапії вирішується комплекс завдань: 1) виявлення моторних можливостей людини, їх тренування, закріплення і стимулювання; 2) протидія прояву патологічних стереотипних положень і рухів; 3) перешкода виникненню контрактур і деформацій; 4) розвиток нормальних сенсомоторних навичок перш, ніж відхилені від норми поведінкові стереотипи стануть звичкою [49].

Серед основних положень Бобат-терапії на особливу увагу заслуговують такі [7]:

1) стимулювання активних автоматичних рухових реакцій;

2) терпляче очікування реакцій з боку дитини;

3) постійне пристосування терапії до актуального стану і реакцій дитини, використання варіативних технік взаємодії;

4) облік наявних у дитини проблем у розвитку, ненормальних реакцій, додаткових відхилень і порушень перцепції, розумового розвитку, соціальної інтеграції, а також впливу цієї інтеграції на її повсякденне життя і активність;

5) поступове ослаблення контролю з метою підвищення самостійної активності дитини [5, 7, 47].

Шляхом стимуляції компенсаторних можливостей дитячого організму і активування пластичності мозку ця система створює в організмі дитини новий функціональний стан [49], який відкриває можливості для більш швидкого моторного та психічного розвитку дитини.

Методика навчання руху в останні роки набуває все більшого поширення в різних країнах [6, 47] у зв’язку з достовірною статистичною ефективністю [49] її використання при фізичній реабілітації дітей з руховими порушеннями; можливістю поєднання її з елементами інших методик фізичної реабілітації; відносною простотою використання, що не потребує додаткового дорогого спеціального обладнання; можливістю використання її в домашніх умовах після підбору відповідних вправ.

Після корекційних заходів за методом Бобат у дітей спостерігається позитивна динаміка показників рухової активності в основних вихідних положеннях: лежачи на спині (супінація), на животі (пронація), сидячи, стоячи на колінах, на четвереньках, стоячи з опорою на одну, дві ноги [7].

Реабілітаційні заходи у дітей з патологією центральної нервової системи мають бути комплексними, доповнювати консервативне медикаментозне і хірургічне лікування, включати як природні, так і штучні методи фізіотерапії, лікувальну фізкультуру і масаж, кинезіо- і механотерапію, психологічну

допомогу родині дитини з інвалідністю, логопедичний і дефектологічний супровід, сенсорно-інтегративна терапія.

Таким чином, підвищення ефективності діагностики та прогнозування перинатальних гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку у новонароджених дітей різного гестаційного віку, з внутрішньошлуночковими крововиливами та без них, особливо з інфекційними ускладненнями, а також розробка реабілітаційних програм для таких дітей, є важливим елементом системи забезпечення дітям з обмеженими можливостями умов, спрямованих на створення їм рівних можливостей для участі в житті суспільства.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об’єкт та дизайн дослідження

Дисертаційну роботу виконано на базі відділення патології новонароджених, відділення реанімації новонароджених та центру медико-соціальної реабілітації КНП «Запорізької обласної клінічної дитячої лікарні» ЗОР.

Усього, відповідно до задач дослідження, обстежено 100 новонароджених. Усі діти були розподілені на 3 групи.

До першої (основної) групи включений 31 пацієнт з гнійно-інфекційним процесом (менінгіт) який розвинувся на фоні гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС;

до другої групи (групи порівняння) – 35 пацієнт з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС без наявності інфекційного процесу (з ВШК та без нього);

до третьої (контрольної) групи – 34 умовно здорові дитини, які народилися без ознак гіпоксично-ішемічного ураження нервової системи та були без ознак запальних процесів (табл. 1). Середній термін гестації пацієнтів в основній групі склав 28,65 тижні, в групі порівняння – 35,81 тижні, в контрольній групі – 38,52 тижні.

Стан дитини оцінювали при надходженні до відділення реанімації (гострий період), в 1 місяць, у віці 3 місяців і 9 місяців.

Таблиця 2.1. Розподіл дітей за гестаційним віком та групою спостереження

	Основна група	Група порівняння	Контрольна група
Передчасно народжені	24	16	5
Народжені в строк	7	19	29
Усього	31	35	34

Критерії включення до основних груп дослідження:

•діти віком від періоду новонародженості до 11 місяців 29 днів життя;

•встановлений діагноз «гіпоксичне-ішемічне ураження ЦНС», «внутрішньо-шлуночковий крововилив», «гнійний менінгіт, вентрикуліт»;

• згода батьків на проведення дослідження.

Критерії виключення із дослідження:

• діти старше одного року;

• наявність органічної патології серцево-судинної та бронхолегеневої системи;

• аномалії розвитку ЦНС;

• наявність інших вад розвитку в стадії компенсації;

• не отримана згода батьків на проведення дослідження.

2.2. Методи дослідження

У роботі використано такі методи дослідження: клініко-анамнестичні (проводився збір акушерського анамнезу, дані об’єктивного обстеження – соматичний та неврологічний статус); лабораторні (біохімічні (рівень загального білка, загального білірубіну); загальноклінічні (рівень гемоглобіну); імунологічні (метод імуноферментного аналізу для визначення в сироватці крові рівня гомоцестеїну, нітротирозину, білка S100, фосфоліпази А2); інструментальні (нейросонографія, огляд очного дна); методи математичної статистики (параметричні, непараметричні, кореляційний аналіз, розрахунок відносного ризику, факторний та кластерний аналіз, побудова рівняння логістичної регресії, ROC-аналіз).

Відповідно до завдань дисертаційного дослідження оформлено документацію, яку використовували для збору та реєстрації даних щодо стану здоров’я матері:

• акушерський анамнез (перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду) та соматичний статус;

• загальноклінічний статус (оцінка гестаційного та фізичного розвитку дитини відповідно до терміну гестації за шкалою Баллард згідно з наказом МОЗ України від 29.08.2006 р. № 584);

• неврологічний статус (свідомість, крик, рухова активність, тонус м'язів, наявність судом, сухожилкові рефлекси, рефлекси періоду новонародженості (оральний, спинальний автоматизм), функціонування вегетативної нервової системи;

• результати біохімічного та імуноферментного аналізів крові;

• дані інструментальних обстежень (нейросонографія);

• дані огляду очного дна.

Стан новонароджених оцінювали за шкалою Апгар: ідеальна оцінка – 10, норма – 7–10, середній (6–5 балів) і тяжкий (4–1 бал) ступінь асфіксії; 0 балів – це мертвонародження.

Стан здоров'я дітей у неонатальному періоді оцінювали за допомогою клінічного обстеження із застосуванням його загальноприйнятих правил та прийомів (огляд, пальпація, перкусія та аускультація). Описували фенотипічні особливості новонароджених, череп, кістки, шви, джерельця, стигми дісембріогенезу.

Проводили оцінку гестаційного та фізичного розвитку дитини відповідно до терміну гестації за шкалою Баллард, яка базувалась на врахуванні сумарної оцінки показників зрілості (поза новонародженого, симптом квадратного вікна, реакція рук, симптом комірця (косого руху), притягання п'ятки до вуха, стан шкіри, наявність пушкового волосся, малюнок на підошві стопи, наявність і розмір грудної залози, сформованість і твердість вушного хряща, ступінь розвитку зовнішніх статевих органів). Кожен із показників оцінювали в балах, а після за допомогою спеціальних таблиць установлювали гестаційний вік.

Рівень фізичного розвитку встановлювали шляхом антропометричних досліджень маси тіла, довжини, обхвату голови та грудної клітки з подальшим використанням вентильних таблиць відповідно до пост-концептуального віку та статі.

Огляд неврологічного статусу новонародженого включав: оцінку загальномозкової симптоматики (реакція на огляд, рівень свідомості, судоми, синдром внутрішньочерепної гіпертензії).

Аналіз черепно-мозкової інервації оцінювали в порядку нумерації черепно-мозкових нервів. Проводили оцінку рухової сфери (спонтанної рухової активності, активних рухів новонародженого), м'язового тонусу (нормотонічний, гіпотонічний, гіпертонус), тремор (його амплітуду і частоту), сухожильних рефлексів; аналізували наявність вогнищевих симптомів (парези, паралічі, вогнищевих симптомів); фізіологічних рефлексів періоду новонародженості (ладонно-ротовий, хоботковий автоматичного повзання, автоматичної ходи, пошуковий, хватальний та інші), наявність менінгеальних симптомів (симптом Лесажа), а також здійснювали оцінку функцій вегетативної нервової системи.

Порушення свідомості у дітей оцінювали за ступенем тяжкості (Кома I, Кома II, Кома III, Кома IV). Інтерпретацію взаємодії новонародженого з дослідником здійснювали за шкалою T.B. Brazelton. Також аналізували положення дитини, реакцію на зовнішні подразники, безумовні рефлекси періоду новонародженості новонароджених (перевіряли тричі для кожного рефлексу), наявність судом, функціонування вегетативної нервової системи (за кольором та станом шкіри, рівнем артеріального тиску, частотою серцевих скорочень та дихання, ритмом та самостійністю дихання, перистальтикою кишківника, за рівнем слинної та бронхіальної секреції визначали ступінь рівноваги між симпатичною та парасимпатичною нервовою системою).

Проводили оцінку стану очного дна з метою виявлення крововиливів, стану сітківки та проведення кореляційних зв'язків між виявленими змінами та ступенем недоношеності та наявністю інфекційного процесу.

При наявності менінгеального синдрому у новонародженого проводилася люмбальна пункція з наступним загально-клінічним та бактеріологічним дослідженням ліквору.

Проби крові для визначення загальноклінічних, біохімічних, нейроімунологічних показників були отримані шляхом пункції периферичної вени. Всі маніпуляції проводили після отримання інформованої згоди батьків дитини.

Спеціальні біохімічні дослідження включали визначення рівня імуноглобулінів A, M, G у сироватці крові досліджуваних дітей. Методом імуноферментного аналізу на мікропланшетному фотометрі Immunochem-2100 (High Technology, США) у сироватці крові визначали рівень нітротирозину (з використанням набору Nitrotirosine, ELISA (HucultBiotech, Нідерланди)), гомоцистеїну (з використанням набору Axis®Homocystein EIA (UK)), фосфоліпази А та протеїну S100.

Нейросонографію (НСГ) проводили в перші дві доби перебування в стаціонарі на апараті «Medison SA 8000 Live» конвексним лінійним датчиком 5 МГц через велике тім'ячко в трьох стандартних площинах (коронарній, сагітальній та парасагітальній). НСГ проводили при надходженні до відділення реанімації та відділення патології новонароджених усім новонародженим. Ішемічні зміни головного мозку за даними НСГ оцінювали згідно класифікації ПВЛ за L.S. Vries [92]: стійка перивентрикулярна гіперехогенність (1 стадія), стійка перивентрикулярна гіперехогенність з локальними фронтопарієтальними кистами (II стадія), перивентрикулярна гіперехогенність з екстенсивними перивентрикулярними кистозними змінами (III стадія), гіперехогенність, розповсюджена вглиб тканини головного мозку (IV стадія). Ступінь тяжкості пери-/інтравентрикулярних крововиливів визначали за L. Papille et al. [166]: I ступінь – локальний субепендімальний крововилив на рівні гермінативного матриксу менш ніж 10 мм за найбільшим розміром; II – крововилив більше 10 мм за найбільшим розміром, але без поширення бічного шлуночка вище астральної частини; III – візуалізація тромбу або тромбів у просвіті бічного шлуночка з поширенням його вище астральної лінії; IV – поєднання внутрішньошлуночкового крововиливу з паренхіматозним.

У роботі дотримано принципи біоетики: основні положення Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), GCP (1996 р.), Гельсінкську декларацію Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказ МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Веріфікація діагнозу «гнійний менінгіт» проводилась із урахуванням анамнестичних, клініко-неврологічних, лабораторних, інструментальних методів дослідження, а також згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 354 від 09.07.2004 р. «Протокол діагностики та лікування гнійних менінгітів у дітей».

Статистичну обробку всіх здобутих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням ліцензійного пакету програм Statistika 13.0 (StatSoftInc, серійний номер JPZ8041382130ARCN10-J) з обчисленням середнього арифметичного (M), середнього квадратичного відхілення (σ) та середніх помилок (m). Розраховували медіану та міжквартільний інтервал. Взаємозв'язок між окремими показниками оцінювали за допомогою методів парної кореляції Пірсона. Ступінь достовірності відмінності характеристик між групами визначали за допомогою критерію Манна-Уітні. Для оцінки відмінностей показників у групах, які порівнювали, використовували t–критерій Стюдента. Достовірність різниці порівнюваних величин вважали значущою у випадку $p<0,05$.

Значимість рівня протеїну S100 і фосфоліпази А2 у сироватці крові в діагностиці менінгіту у недоношених новонароджених оцінювали за допомогою методу ROC-аналізу (Receiving Operating Characteristics) шляхом побудови ROC-кривих із визначенням показника AUC (Area under ROC curve – площа під ROC-кривої). AUC в діапазоні 0,5-0,6 вважали критерієм незадовільної інформативності досліджуваного показника, 0,6-0,7 – поганою, 0,7-0,8 – середньою, 0,8-0,9 – хорошою, 0,9 -1,0 – відмінною інформативністю показника [90].

Для аналізу якості діагностичного тесту визначали чутливість і специфічність методу.

Чутливість (Sensitivity) – частка істинно позитивних випадків, розраховували за формулою:

$Se = (TP / (TP + FN)) \times 100\%$

Специфічність (Specificity) -–частка істинно негативних випадків, розраховували за формулою:

$Sp = TN / (TN + FP) \times 100\%$, де

Se – чутливість,

Sp–- специфічність,

TP (True Positives) – істинно позитивні випадки,

TN (True Negatives) – істинно негативні випадки),

FN (False Negatives) – позитивні випадки, класифіковані як негативні (хибнонегативні випадки),

FP (False Positives) – негативні приклади, класифіковані як позитивні (хибнопозитивні випадки).

Як критерій знаходження оптимальної порогової точки (optimal cut-off value) використовували індекс Юдена (J), що визначає оптимальне (максимальне для даної точки) співвідношення значень чутливості і специфічності [10].

Використання лінійного регресійного аналізу дало змогу прогнозувати значення гомоцистеїну і нітротирозину по відомих значеннях однієї або декількох змінних-предикторів. Одночасно фіксація рівня чинника (високий гомоцистеїн або низький нітротирозин) у моделях лінійної регресії не дозволяє достовірно судити про те, чи є чинник причиною стану або ж стан обумовлює певний рівень чинника.

У дослідженні було б набагато корисніше прогнозувати стан дитини «захворів / не захворів» як функцію, залежну від рівня показника, що цікавить, як індикатор розвитку оксидантного або нітрозативного стресу.

Логістична регресійна модель призначена для вирішення завдань прогнозування значення безперервної залежної змінної, за умови, що дана залежна змінна може набувати значень на інтервалі від 0 до 1. Цю специфічність моделі ми використали для прогнозування розвитку менінгіту у новонародженого в умовах оксидантного стресу.

При побудові були прийняті такі припущення.

1. Значення залежної змінної Y в рівнянні логістичної регресії P (Y) може набувати будь-якого значення від 0 до 1, де залежна змінна Y – це бінарна дихотомічна змінна: «захворів менінгітом / не захворів менінгітом».

2. При цьому значення Y, близькі до 0, означають, що вірогідність новонародженого належати до категорії «захворів менінгітом» вкрай мала, а близькі до 1 – що ця вірогідність вкрай велика. Значення Y=0,5 набуте пороговим, вірогідність менше 0,5 означає відсутність захворювання, а більше 0,5 – розвиток менінгіту.

3. В рівняння регресії був включений єдиний предиктор – рівень гомоцистеїну.

За допомогою програми Statistica 13.0 розраховано коефіцієнти логістичної регресії і побудовано моделі порівняння.

$$Y = \frac{e^{-1.6+0.09x}}{1+e^{-1.6+0.09x}} \qquad (1)$$

де x – рівень гомоцистеїну в крові новонародженого, а Y – значення вірогідності розвитку менінгіту.

В ході проведеного статистичного аналізу побудовано модель логістичної регресії, за допомогою якої можливо оцінити вірогідність розвитку менінгіту у новонародженого в умовах нітрозативного стресу, а також визначити порогове значення нітротирозину.

Рівняння регресії (2) включає коефіцієнти, які встановлюють зворотний зв'язок між змінними X та Y.

$$Y = \frac{e^{17.18-11.64x}}{1+e^{17.18-11.64x}} \qquad (2)$$

де x – рівень нітротирозину в крові новонародженого, а Y – значення вірогідності розвитку менінгіту. Згідно з рівнянням регресії (2), чим вище значення нітротирозину, тим менше вірогідність розвитку менінгіту у новонароджених у досліджених групах.

На завершальному етапі аналізу побудовано модель логістичної регресії, в якій було введено 2 предиктора – рівень гомоцистеїну і рівень нітротирозину.

Модель дає змогу оцінити рівень вірогідності розвитку менінгіту у недоношених за рівнем гомоцистеїну і нітротирозину в крові:

$$Y = \frac{e^{4.62+0.49x_1-3.97x_2}}{1+e^{.62+0.49x_1-3.97x_2}} \qquad (3)$$

Y – рівень вірогідності розвитку менінгіту,

x1 – рівень гомоцистеїну,

x2 – рівень нітротирозину

У зв'язку з викладеним у цьому дослідженні не було можливості визначити відношення ризику і частоти виникнення захворювання. Тому в ході аналізу відносний ризик оцінювався через відношення шансів (Odds Ratio).

Поняття шансу (Odds) – це альтернативний шлях вираження вірогідності настання результату в групі. Шанс обчислюється як відношення вірогідності того, що подія станеться, до вірогідності того, що подія не відбудеться. Вірогідність того, що подія не станеться, дорівнюватиме різниці між одиницею і вірогідністю того, що подія відбудеться.

Шанси вимірюються в шкалі стосунків (0,+∞). Значення менше одиниці говорять про те, що вірогідність настання результату менше 0,5 (результат

маловірогідний); якщо отримане значення 0,5 – це свідчить про те, що вірогідність настання результату «50 на 50»; якщо отримане значення більше одиниці, то результат швидше відбудеться.

Відношення шансів також вимірюється в шкалі стосунків (0,+ ∞). Його інтерпретація: результат швидше станеться в групі під впливом чинника, ніж в групі без впливу чинника (контрольній групі), якщо відношення шансів більше одиниці. Якщо відношення шансів менше одиниці, то результат менш вірогідний в дослідженій групі порівняно з контрольною. При OR =1 чинник не впливає на результат (не асоційований з результатом).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ З ІНФЕКЦІЙНИМ ПРОЦЕСОМ (МЕНІНГІТ) НА ФОНІ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОГО УРАЖЕННЯ ЦНС

3.1. Клінічна характеристика дітей з інфекційним процесом (менінгіт) на фоні гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС

Серед дітей основної групи (31 пацієнт), у яких гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи ускладнилось інфекційним процесом (менінгіт), доношені склали всього 22,6 % (7 осіб), як показано на рис. 3.1. Гестаційний вік коливався від 27 та 37 тижнів (у середньому 31,5±1,3 тижні). Діти були переважно від другої (63,2 %) та третьої (36 %) вагітності ($p<0,05$), пологи переважно другі (63,2 %). Патологія першої половини вагітності спостерігалась у 9 випадках (29,03 %), превалювала патологія другої половини у 17 пацієнтів (54,84 %), загроза переривання вагітності виявлена у 58,06 % випадків (18 хворих). Ці дані переважно пов’язані з передчасно народженими дітьми, в яких патологія другої половини вагітності була виявлена у 62,5 %, а загроза переривання – у 70,83 % випадків. Загалом по групі середня оцінка за шкалою Апгар склала 5±1,68 балів. Середня маса тіла при народженні склала 1756,8±901,4 г, але у передчасно народжених дітей цей показник коливався від 960 г до 1690 г і в середньому становив 1407±570,1 г. Серед народжених у строк у цій групі хлопчиків було 5 (71,43 %), дівчаток 2 (28,57 %), а серед достроково народжених – 11 хлопчиків (45,83 %) та 13 дівчаток (54,17 %).

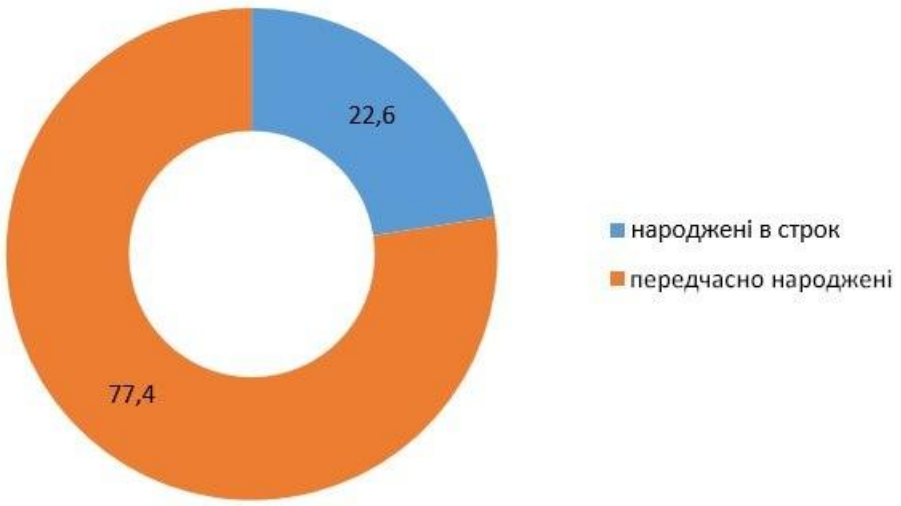


Рис. 3.1. Розподіл дітей в основній групі

Серед дітей групи порівняння, яку складали 35 дітей (рис. 3. 2), в яких у перші години після народження було діагностовано гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку, доношені склали 54,3 % (19 осіб), їх гестаційний вік коливався від 34 до 37 тижнів і в середньому склав 35,9±4,2 тижні. Діти в цій групі, як і в контрольній, були переважно від першої вагітності (41,2 %), пологи перші (44,1%). Порівняно з контролем на загал частіше зустрічалась патологія першої (55,9 %) та другої (79,4 %) половини вагітності, у 25 випадках (73,5 %) спостерігалась загроза переривання вагітності.

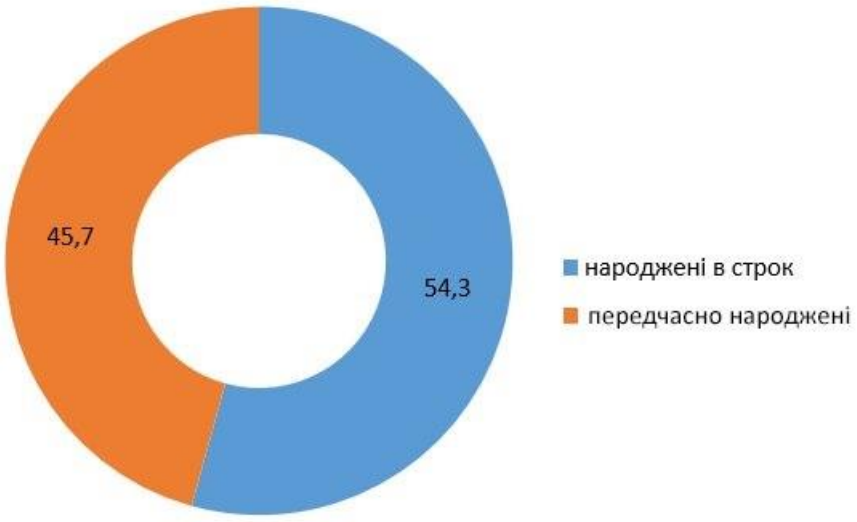


Рис. 3. 2. Розподіл дітей в групі порівняння

Таблиця 3.1. Показники факторів ризику розвитку інфекційної патології (менінгіт) у хворих з ГІУ ЦНС

Показник	Основна група n=31		Група порівняння n=35		Контрольна група n=34	
	Народжені в строк, n=7	Передчасно народжені, n=24	Народжені в строк, n=19	Передчасно народжені, n=16	Народжені в строк, n=29	Передчасно народжені, n=5
Гестаційний вік, тиждень	38,8±0,45	29,55±4,2**	39,2±1,1	*32,2±0,45**	38,74±1,02	36,0±0,0**
Патологія першої половини вагітності, кількість випадків	2**	25	20**	24	19	4
Патологія другої половини вагітності, кількість випадків	2	15	13	14	11	3
Оцінка за шкалою Апгар, бали	4,4±1,9*	5,1±1,4**	6,3±1,7*	5,6±1,7	7,9±0,93*	7,2±0,83**
Середня маса тіла при народженні, г	3156±521,7	1407±570,1*	3335,8±460,4	**1899±621,1*	3195,9±465,9	2597,5±313, **5

* різниця у значеннях показників дітей групи порівняння та основної, порівняння та контрольної групи, що народились у строк, статистично значуща (p<0,05)

** різниця у значеннях показників дітей групи порівняння та основної, порівняння та контрольної групи, що народились передчасно, статистично значуща (p<0,05)

У порівняльній групі зафіксовано: у дітей, які народилися передчасно, в акушерському анамнезі виявлена патологія першої половини вагітності в 56,25 % (9 випадків), в анамнезі новонароджених цієї групи виявлено 87,5 % випадків патології другої половини вагітності (14 випадків), а загроза переривання вагітності була у 15 із 16 новонароджених, що складало 93,75 %.

Стосовно дітей даної групи, які були народжені в строк, але у кого в перші години після народження діагностовано гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку, акушерський анамнез був менш тяжкий, ніж у передчасно народжених, але обтяжений набагато значніше, ніж серед умовно здорових

немовлят (табл. 3.1.). Середня оцінка за шкалою Апгар по групі дорівнювала 6 балів, але серед передчасно народжених дітей було шестеро (40 %), народжених в асфіксії, які отримали оцінку від 2 до 5 балів за шкалою Апгар. Середня маса тіла при народженні у дітей даної групи склала 2701,9±896 г, 3335,8±460,4 г – серед народжених у строк та 1899±621,1 г серед дітей, народжених достроково.

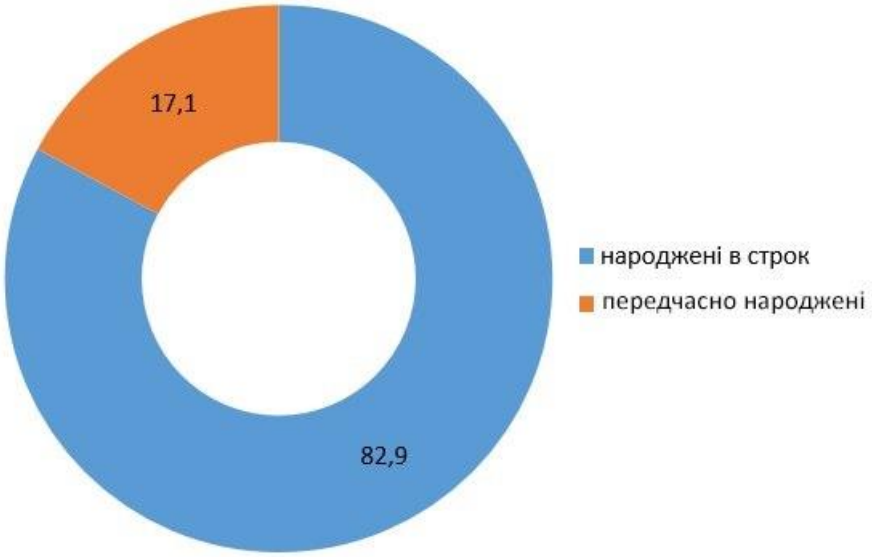


Рис. 3.3. Розподіл дітей в контрольній групі

Серед умовно здорових новонароджених (35 осіб) доношені склали 82,9 % (29 осіб), гестаційний вік становив у середньому 38,8±0,99 тижні. Діти були переважно від першої вагітності (48,4 %), пологи перші (58,1 %).

Серед дітей контрольної групи п’ятеро були народжені в строк, а троє – достроково. У групі порівняння виявлено 17 хворих (48,57 %) з явищами гіпоксичної гіпоксії, у котрих було зафіксовано апное або виявлена пневмонія. З них переважали народжені достроково (10 осіб). У трьох дітей групи порівняння (8,57 %) були визначені ознаки гіпоксичної гіпоксії. Серед цих дітей двоє були народжені передчасно. У 12 дітей в основній групі з ГІУ ЦНС з ВШК (48 %), перебіг в яких ускладнився менінгітом, виявлені апное, пневмонія, що призвело до розвитку гіпоксичної гіпоксії. З-поміж цих хворих 9 були народжені передчасно.

Обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез: патологія першої половини вагітності у жінок виявлена в 32,3 % (10 випадків обстежених дітей), патологія другої половини вагітності – у 45,2 % (14 випадків), у 41,9 % випадків спостерігалась загроза переривання вагітності (13 випадків). В акушерському анамнезі передчасно народжених дітей: у 20 % спостерігали патологію першої половини вагітності (1 випадок), у 60 % – патологію другої половини вагітності (3 випадки) та такий само рівень (60 %) загрози переривання вагітності (3 випадки). Серед дітей, які були народжені в строк, показники наявності патології акушерського анамнезу – 31,03 % (9 випадків), патологія другої половини – 39,29% (11 випадків) та загроза переривання вагітності 34,48 % (10 випадків). У групі умовно здорових новонароджених превалювали діти з високою оцінкою за шкалою Апгар (7–9 балів): у передчасно народжених – 7,2±0,83 балів та у народжених у строк 7,9±0,93 балів. Середня маса тіла при народженні склала 3217,6 ± 463,8 г (у групі передчасно народжених – 2597,5±3135 г та у народжених у строк – 3195,9±465,9 г.

Таким чином, у дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, на відміну від умовно здорових дітей контрольної групи, характерна наявність патології другої половини вагітності та загроза її переривання.

Контингент хворих основної групи відрізнявся від групи порівняння превалюванням передчасно народжених дітей, низькими показниками за шкалою Апгар. Можливо зробити висновок, що наявність ускладненого акушерського анамнезу значно збільшує можливість виникнення гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у новонароджених, а розвиток інфекційно-запальних процесів (менінгіт) є характерним для дітей з низькою масою тіла та низькими показниками за шкалою Апгар.

На підставі аналізу даних акушерського анамнезу дітей досліджених груп видно, що найбільш вагома різниця в даних, які характеризують перебіг вагітності, виявлена між групою порівняння та контролем: встановлено, що в групі порівняння патологія першої половини вагітності зустрічається в 1,73 раза (або на 23,6 %) частіше ніж у контролі. Натомість серед народжених у

строк цей показник в 1,7 раза більше ніж в контролі, а серед передчасно народжених – у 2,81 раза більше. Патологія другої половини вагітності відмічена в групі порівняння, у дітей якої в перші години після народження діагностовано гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку, зустрічалась також в 1,76 раза частіше ніж у контролі, при чому у народжених у строк – у 1,74 раза частіше, а у передчасно народжених – в 1,46 раза. Загроза переривання вагітності в групі порівняння також була в 1,75 раза вище ніж у контролі (в 1,53 раза серед народжених у строк, та в 1,75 раза – серед достроково народжених). При порівнянні даних акушерського анамнезу хворих основної групи з контролем встановлено більш високий рівень випадків патології другої половини вагітності (в 1,21 раза) та частіше виявлялася загроза переривання вагітності (в 1,38 раза). Отримані дані більш характерні для передчасно народжених дітей. Серед дітей основної групи, у яких гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку було ускладнено інфекційним процесом, спостерігалися значно нижчі показники за шкалою Апгар як у порівнянні з контролем, так і з даними групи порівняння. А саме: серед дітей, народжених у строк,– в 1,8 раза порівняно з контролем, та в 1,43 раза нижче ніж в групі порівняння; серед передчасно народжених дітей – в 2,1 раза нижче у порівнянні з контролем, та в 1,1 раза нижче ніж у дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку, не ускладненим гнійним процесом. Цей показник у дітей групи порівняння також був нижче ніж у контролі: у народжених у строк – у 1,25 раза, у передчасно народжених – у 1,29 раза.

У хворих з ГІУ ЦНС у порівнянні з контролем виявлено порушення з боку дихальної системи (зупинка дихання та пневмонія), причому це більш характерно для дітей, які були народжені передчасно.

Рівень гіпоксичної гіпоксії співпадає з даними групи порівняння, але частка дітей з порушенням функцій як дихальної, так і серцево-судинної систем у 3,27 раза вище ніж у групі порівняння. Серед цих хворих превалюють передчасно народжені діти з низькими показниками за шкалою Апгар та з

наявністю патології другої половини вагітності та загрозою переривання вагітності.

3.2. Неврологічна характеристика дітей з інфекційним процесом (менінгіт) на фоні гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС

Аналіз використання респіраторної підтримки засвідчив, що жодна дитина контрольної групи не знаходилася на штучній вентиляції легень, усі дихали самостійно. У групі порівняння серед дітей з ГІУ ГМ 20 пацієнтів (59 %) отримували штучну вентиляцію легень упродовж майже чотирьох діб. Серед цих дітей переважали передчасно народжені – 11 осіб (32,4 %). В основній групі 80 % дітей знаходилися на ШВЛ від 6 до 24 днів, передчасно народжені складали більшість – 16 осіб (80 % всіх хворих на ШВЛ) та в середньому знаходилися на ШВЛ від 8 до 28 діб.

При огляді неврологічного статусу в умовно здорових новонароджених (у контрольній групі) встановлено, що всі діти були у свідомості. Тонус м’язів характеризувався як фізіологічний гіпертонус у м’язах-згиначах. Особливістю менінгеального синдрому у новонароджених дітей є те, що він не був класичним, як у дорослих дітей, а проявлявся симптомом Лесажа, вибуханням малого та великого тім’ячка. Синдром вегето-вісцеральної дисфункції, який проявлявся порушенням частоти дихання, розладами терморегуляції, «мармуровістю» шкіри, був виявлений у 11 випадках (44 %).

Серед дітей групи порівняння, на відміну від групи контролю, лише 25 осіб (74 %) були у свідомості. Серед передчасно народжених дітей шестеро (40 %) – передчасно народжені, що складало 17,6 % усіх дітей групи порівняння та серед доношених – троє (15,8 %) доношених, що складало 8,8% всіх дітей групи порівняння, знаходились у комі. Судоми, проти групи контролю, спостерігались у трьох (8,8 %) дітей, всі з яких були народжені в строк. Судоми мали переважно фокальний або мультифокальний характер та

супроводжувалися порушенням ритму дихання, розвитком апное, зниженням м’язового тонусу. Гідроцефально-гіпертензивний синдром діагностовано у 7 хворих (20,6 %) групи порівняння, серед них переважали передчасно народжені діти (5 осіб (14,7 %)) та характеризувався напруженням великого тім’ячка, гіперестезією, тремором, закиданням голови назад, неспокоєм, східною косоокістю, горизонтальним ністагмом, симптомом Грефе, розходженням сагітального та коронарного швів, динамічним збільшенням обводу голови з посиленням судинного малюнка голови.

На підставі результататів оцінки неврологічного статусу (табл. 3.2.) в групі дітей з ГІУ ЦНС переважав синдром пригнічення ЦНС – 15 дітей, що складало 44,1 % з 34 новонароджених даної групи. В клінічній картині у цих дітей відзначалось зниження нейро-рефлекторної активності, м’язова гіпотонія, зниження спонтанної рухової активності, в’яла реакція на зовнішні подразники, швидке виснаження або відсутність рефлексів новонародженого. Синдром гіперзбудливості в цих дітей спостерігався у 12 хворих (35,3 %). Він характеризувався підвищенням рухової активності, тремором кінцівок, посиленням спінальних та оральних безумовних рефлексів (рефлексу Моро), горизонтальним ністагмом, емоційним занепокоєнням. Тільки у п’ятьох дітей даної групи виявлено фізіологічний гіпертонус м’язів-згиначів.

Синдром пригнічення ЦНС, який характеризувався зниженням або відсутністю реакції на огляд, м’язовою гіпотонією, зниженням сухожилкових рефлексів, рефлексів новонародженого, в 2 випадках – порезом взору, частіше виявлявся у передчасно народжених дітей – 9 осіб (26,5 %) ніж у доношених, у яких виявлявся синдром гіперзбудлівості (9 осіб (26,5%)). Синдром вегето-вісцеральної дисфункції було виявлено у чотирьох дітей даної групи (11,8 %), серед них троє були народжені в строк ($p<0,05$).

Серед пацієнтів основної групи 9 осіб (36 %) були у свідомості, що в 2,1 раза менше ніж у групі порівняння.

Судоми спостерігались лише у 2 дітей (8 %). Гідроцефально-гіпертензивний синдром було діагностовано у 15 хворих (60 %), що майже в 3

раза вище ніж у групі порівняння. Серед них, як і в групі дітей з ГІУ ЦНС без інфекційного процесу, переважали передчасно народжені діти (48 %), цей показник майже втричі вище ніж у групі порівняння. Згідно з результатами оцінки неврологічного статусу в групі дітей з ГІУ ЦНС, перебіг якого ускладнився інфекційним процесом (менінгіт), переважав синдром пригнічення ЦНС (22 хворих,88 %)), який проявлявся зниженням рівня безумовних рефлексів періоду новонародженості, м’язовою гіпотонією, зниженням спонтанної рухової активності. В основній групі синдром пригнічення ЦНС спостерігався майже вдвічі частіше ніж у групі порівняння. У двох дітей (8 %, один народжений в строк, один – передчасно) спостерігали синдром гіперзбудливості, що майже в чотири раза менше ніж у групі порівняння. Фізіологічний тонус м’язів-згиначів виявлено лише у одного хворого основної групи. Синдром вегето-вісцеральної дисфункції виявлений в одинадцяти дітей, що складало 44 % в даній групі, і всі діти були передчасно народженими.

Таблиця 3.2. Виявлені клінічні синдроми у обстежених груп дітей

Показник, кількість випадків		Основна група n=31		Група порівняння n=35		Контрольна група n=34	
		Народжені в строк, n=7	Передчасно народжені, n=24	Народжені в строк, n=19	Передчасно народжені, n=16	Народжені в строк, n=29	Передчасно народжені, n=5
Знаходження на ШВЛ		4	16	9*	11**	-*	-**
Судоми		1	4	3*	-	-*	-
Гідроцефальний синдром		3	12*	5*	2*	-*	-
Менінгеальний синдром		1	4	-	-	-	-
Синдром вегето-вісцеральної дисфункції		-	11*	3*	1*	-*	-
Тонус м’язів	Гіпертонус	3	5	9*	3	-*	-
	Гіпотонус	3	19*	6*	**9*	-*	-**
	Фізіологічний тонус	1	-	4*	4	30*	4

* різниця у значеннях показників дітей групи порівняння та основної, порівняння та контрольної групи, що народились в строк, статистично значуща ($p<0,05$)

** різниця у значеннях показників дітей групи порівняння та основної, порівняння та контрольної групи, що народились передчасно, статистично значуща ($p<0,05$)

У динаміці було встановлено, що через 3–5 діб після надходження у дітей (особливо передчасно народжених) з ГІУ ЦНС, ускладненим менінгітом або вентрикулітом, дифузна м'язова гіпотонія прогресувала та загальний стан погіршувався у порівнянні з хворими на ГІУ ЦНС без запальних ускладнень. Майже всі вони знаходились на ШВЛ при медикаментозній седукції, тому стан свідомості було визначити важко.

Таким чином, серед дітей, у кого на фоні ГІУ ЦНС діагностовано приєднання інфекційного процесу (менінгіт), 64 % знаходилося в комі, 80% на ШВЛ до трьох тижнів, що значно перевищує дані групи порівняння. Неврологічний статус хворих на ГІУ ГМ характеризувався наявністю синдрому пригнічення ЦНС, що був найбільш вираженим у передчасно народжених дітей з інфекційним процесом (менінгіт), який розвинувся на фоні ГІУ ЦНС.

3.3. Дані інструментального дослідження дітей з інфекційним процесом (менінгіт) на фоні ГІУ ЦНС

Клінічна картина ГІУ ЦНС поліморфна та не завжди специфічна. Вона відображає не тільки ураження ГМ, але і поліорганну недостатність, гемодинамічні та метаболічні розлади. Топічна діагностика уражень ГМ у хворих з ГІУ ЦНС у більшості випадків є малоінформативною, тільки комплексна оцінка неврологічного статусу, з використанням клінічних, нейровізуаліційних методів дає змогу діагностувати ушкодження ГМ.

За даними нейросонографії, у хворих на ГІУ ЦНС без інфекційного процесу спостерігалося однорідне посилення ехогенності перивентрикулярної області, що обумовлено незрілістю структури мозку та зменшувалось у динаміці спостереження. В цій групі хворих виявлено 10 випадків (29,4 %) внутрішньошлуночкових крововиливів (серед них 6 випадків (19,4 %) у передчасно народжених), 8 випадків (23,5 %) ішемії ГМ, серед них також 6 випадків (19,4 %) у передчасно народжених, 7 випадків формування

гідроцефального синдрому (20,6 %), з них три (9,7 %) – у передчасно народжених та 12 випадків (35,3 %) – незрілості ГМ (рис. 3. 4.), серед яких 11 випадків (32,4 %) спостерігались у передчасно народжених дітей. У 8 випадках (23,5 %) новонароджених дітей даної групи спостерігали посилення ехогенності паренхіми мозку та базальних гангліїв, нечіткість візуалізації контурів борозен та звивин мозку, відсутність пульсації судин. На цьому тлі визначали звуження та нечіткість візуалізації бокових шлуночків за рахунок набряку. У дітей основної групи внутрішньошлуночкові крововиливи виявлені у 13 випадках (52%), з них 12 випадків (48 %) – у передчасно народжених хворих, ішемія – у 15 випадках (60 %), 12 випадків (48 %) – у передчасно народжених дітей; гідроцефальний синдром – у 10 випадках (40 %), у дев'яти з яких (36%) – виявлена незрілость головного мозку, у 14 випадках (56 %) представлених виключно передчасно народженими дітьми. У 12 випадках (48 %) передчасно народжених хворих на менінгіт відмічалося також підвищення ехогенності та розширення борозен та розширення лікворних просторів. Потовщення та підвищення ехогенності бокових шлуночків із визначенням в їх порожнині додаткових включень, нечіткість або деформація контурів судинних сплетінь та розширення шлуночкової системи, демонструвало ультразвукові ознаки розвитку вентрикуліту.

За результатами аналізу очного дна хворих встановлено, що у відносно здорових дітей та у дітей групи порівняння з внутрішньошлуночковими крововиливами не виявлено патологічних змін. Натомість у дітей в основній групі на фоні ВШК та ГІУ ЦНС розвинувся запальний процес (менінгіт) у 7 (28%) випадках, спостерігали розширення вен очного дна. Серед цих пацієнтів було троє народжених у строк та четверо передчасно народжених; у п'яти пацієнтів (20 %) виявлено крововиливи на очному дні, причому у двох – на тлі розширених вен сітківки (один народжений в строк, один – достроково народжений), та у трьох хворих – окремо крововиливи в сітківці (один народжений в строк, двоє – достроково народжені).

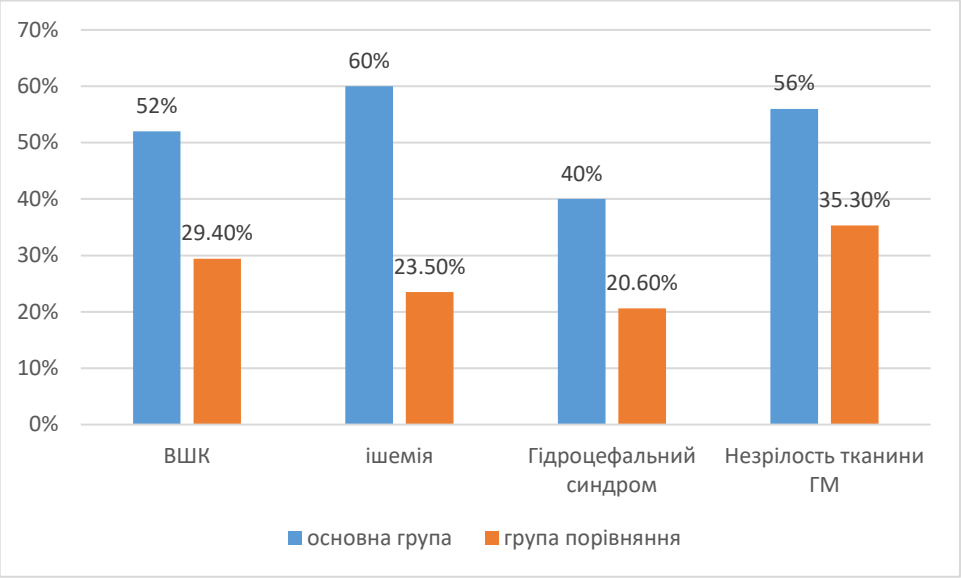


Рис. 3.4. Дані нейросонографії хворих основної групи та групи порівняння

Таким чином встановлено, що серед хворих на менінгіт, який розвинувся на фоні ГІУ ЦНС при нейровізуалізації (НСГ), в 2 рази частіше виявляються незрілість головного мозку, гідроцефальний синдром, ішемія тканини ГМ та внутрішньошлуночкові крововиливи, що характеризують порушення гемато-енцефалічного бар'єру та розвиток деструктивних процесів у тканині ГМ. За результатами обстеження очного дна інструментально доведено, що для дітей з інфекційними ускладненнями на фоні ГІУ ЦНС характерні зміни на очному дні у вигляді розширення вен та крововиливів у сітківку, причому в 1,9 раза частіше виявлялись у передчасно народжених.

РОЗДІЛ 4
ЛАБОРАТОРНІ ДАНІ ДІТЕЙ З ІНФЕКЦІЙНИМ ПРОЦЕСОМ (МЕНІНГІТ) НА ФОНІ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОГО УРАЖЕННЯ ЦНС

4.1. Аналіз даних лабораторних досліджень крові дітей з інфекційним процесом (менінгіт) на фоні ГІУ ЦНС

Ми проаналізували дані лабораторних досліджень крові при надходженні до стаціонару і встановили, що у дітей контрольної групи рівень гемоглобіну складав 169,1±34,5 г/л, загальний рівень білка дорівнює 54,5±5,5 г/л, рівень білірубіну – 146,5±45,01 мкмоль/л. Ці показники співпадали з даними дітей, народжених у строк: рівень гемоглобіну – 164,8±32,7 г/л, рівень загального білка – 55,2±5,5 г/л та рівень загального білірубіну – 148,9±47,5 мкмоль/л. У передчасно народжених рівень гемоглобіну – 198,5±37 г/л, рівень загального білка – 49,6±2,03 г/л, рівень загального білірубіну – 130±17,1 мкмоль/л. У дітей групи порівняння, хворих на ГІУ ЦНС, показники значно не відрізнялися від контрольної на загал, так як і серед дітей, народжених у строк. Проте можна відмітити зниження рівня гемоглобіну 154,9±18,9 г/л у передчасно народжених дітей (табл. 4.1.). В основній групі пацієнтів було виявлено низький рівень загального білка порівняно з хворими без інфекційних ускладнень ГІУ ЦНС, причому показник корелював з глибиною недоношеності (табл. 4.1.).

Таблиця 4.1. Дані біохімічного аналізу крові (M±m)

Показник	Основна група n 31			Група порівняння n 34			Контрольна група n35		
	Загалом по групі	Народжені в строк	Передчасно народжені	Загалом по групі	Народжені в строк	Передчасно народжені	Загалом по групі	Народжені в строк	Передчасно народжені
Гемоглобін, г/л	152,2±32,3	176,6±18,9	146,1±32,3	162,4±32,9	169,3±35,4	154,9±18,9	169,1±34,5	164,8±32,7	198,5±37,0
Загальний білок, г/л	37,8±6,4	39,91±9,18	37,28±5,63	45,43±9,4	47,8±9,7	42,4±8,4	54,4±5,5	55,2±5,5	49,6±2,03
Загальний білірубін, мкмоль/л	88,9±8,9	46,11±4,3	99,63±4,9	80,78±6,8	73,01±7,58	90,6±5,76	146,5±45	148,9±47,5	130±17,1

У групі порівняння в першу добу після народження було доставлено 17 хворих на ГІУ ЦНС (9 – передчасно народжених дітей та 8 – народжених у строк), з 2-ї по 14-ту добу життя надійшло 14 хворих (3 з яких передчасно народжені та 11 – народжені в строк), та з 15-ї по 30-ту добу життя було доставлено 4 хворих, двоє з яких народжені передчасно. В основній групі хворих на ГІУ ЦНС, на фоні якого розвинувся запальний процес (менінгіт), на першу добу життя надійшло 9 хворих, шестеро з яких народжені передчасно, з 2-ї по 14-ту добу – 11 хворих, дев'ятеро з них народжені передчасно, з 15-ї по 30-ту добу життя надійшло п'ятеро передчасно народжених дітей.

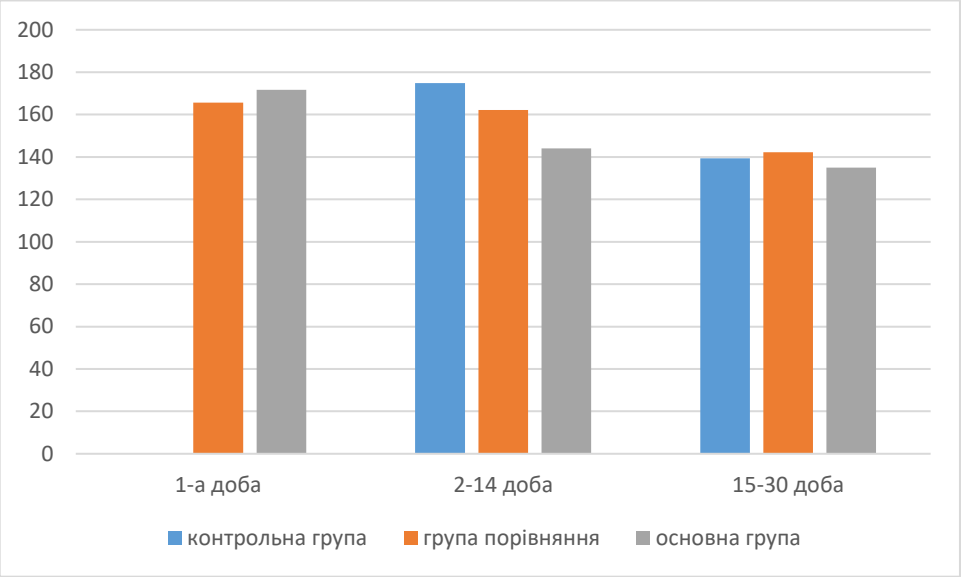


Рис. 4.1. Рівень гемоглобіну (г/л) в сироватці крові хворих залежно від віку та терміну надходження до стаціонару

За даними загального аналізу крові, показники рівня гемоглобіну у дітей всіх досліджуваних груп зберігалися в межах вікової норми, але у хворих в основній групі простежувалась тенденція до зниження цього показника у порівнянні з хворими інших груп (рис. 4.1.). Рівень загального білірубіну був збільшений у дітей всіх груп, а рівень загального білка в контрольній групі та групі порівняння, незалежно від строку гестації при народженні та терміну надходження до стаціонару, знаходився у межах норми. У дітей з інфекційними

ускладненнями рівень загального білка був нижче, ніж у групі порівняння та у групі контролю незалежно від строку гестації (табл. 4.1., рис. 4.2.).

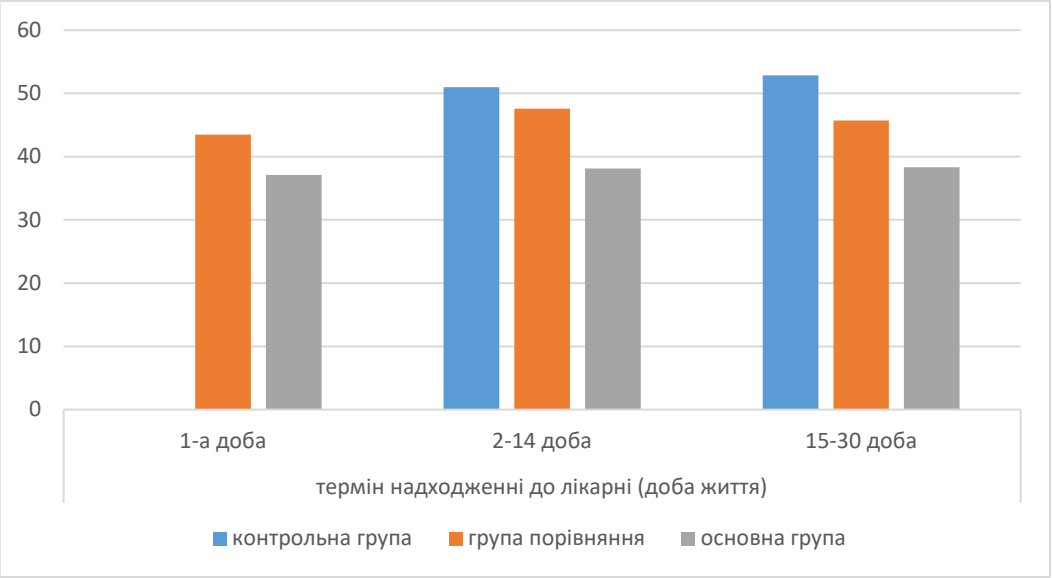


Рис. 4.2. Рівень загального білка (г/л) в сироватці крові хворих залежно від віку (терміну надходження до лікарні)

Виходячи з викладеного вище, можна висловити припущення, що рівень загального білка є інформативним показником, який доповнює інформацію щодо оцінки стану дитини.

Проводився аналіз імунограми новонароджених.

IgM – це антитіла гострого періоду імунної відповіді, які синтезуються плазматичними клітинами при першому контакті з певним патогеном. IgM має відразу 10 центрів зв’язування антигенів, що найактуальніше саме в гострий період інфекції, коли існує необхідність у швидкому розпізнаванні і знищенні великої кількості патогена. Цьому відповідає й найбільш виражена серед усіх імуноглобулінів здатність IgM активувати комплемент, що забезпечує реалізацію комплемент-залежної цитотоксичності. В середньому високі концентрації специфічних IgM реєструються з 6–7 дня після інфікування,

пізніше рівень IgM помітно знижується на тлі підвищення вмісту IgG, тобто відбувається перемикання синтезу IgM на IgG.

Діагностичне значення високого рівня специфічних IgM полягає в можливості підтвердження гострого інфекційного процесу.

У хворих визначення концентрації імуноглобулінів у сироватці крові проводили на 2–3 добу після надходження до стаціонару. Не дивлячись на те, що в групі умовно здорових дітей показники вмісту IgM, IgG та IgA знаходились в межах норми (табл. 4.1.), як серед народжених у строк, так і серед передчасно народжених, а серед дітей групи порівняння, у яких упродовж перших годин після народження було діагностовано гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку, показники вмісту IgM, IgG та IgA також знаходились в межах норми, як серед народжених у строк, так і серед передчасно народжених, рівень IgM у сироватці крові цих дітей вище ніж у дітей контрольної групи (табл. 4.2.). Серед дітей основної групи спостерігалось підвищення рівня сироваткового IgM та зменшення рівня IgG (табл. 4.1.), що вказує на наявність гострого інфекційного процесу.

Таблиця 4.2. Показники імунограми обстежених хворих (M±m)

Клас Ig	Основна група			Група порівняння			Контрольна група		
	Загалом по групі	Народжені в строк	Передчасно народжені	Загалом по групі	Народжені в строк	Передчасно народжені	Загалом по групі	Народжені в строк	Передчасно народжені
IgG , г/л	4,35±1,86	3,14±0,61	4,61±1,94	10,74±3,42	9,4±3,2	12,75±0,61	8,49±3,33	4,61±1,94	8,7±0,25
IgA, г/л	0,9±0,65	1,03±0,11	0,87±0,72	1,41±0,64	1,23±0,56	1,68±0,68	1,28±0,62	0,87±0,72	1,16±0,05
IgM, г/л	4,22±0,66	5,29±0,68	3,11±0,65	1,51±0,71	1,65±0,81	1,3±0,48	1,12±0,53	1,11±0,65	0,9±0,66

Таблиця 4.3. Вміст протеїну S100 та фосфоліпази А в сироватці крові передчасно народжених всіх груп спостереження (Me [Q25; Q75])

Показник	Основна група		Група порівняння		Контрольна група
	Передчасно народжені	Народжені в строк	Передчасно народжені	Народжені в строк	
S100, нг/л	120,0[123] [107,5; 200,0]	63,0[234] [58,0; 75,8]	90,0[1] [85,0; 90,0]	102,0[1] [92,5; 109,0]	65,0 [60,0; 66,0]
Фосфоліпаза,	3,2[13] [2,4; 4,0]	3,0[13] [2,0; 3,5]	2,2[13] [1,8; 2,9]	5,1[1] [3,95; 5,9]	1,9 [1,8; 2,05]

Примітка:

[1] – p<0,05 в порівнянні з контрольною групою;

[2] – p<0,05 в порівнянні з показниками передчасно народжених групи порівняння;

[3] – p<0,05 в порівнянні з показниками доношених новонароджених групи порівняння;

[4] – p<0,05 в порівнянні з показниками передчасно народжених основної групи;

Me – медіана;

Q –статистичний показник, який використовується для представлення груп.

Для пошуку ранніх діагностичних маркерів захворювання вивчено зміст гліального протеїну S100 і фосфоліпази А2 у сироватці крові новонароджених груп спостереження. Аналіз отриманих результатів показав підвищення рівня протеїну S-100 у новонароджених з перинатальними ураженнями ЦНС в порівнянні з контрольною групою (табл. 4.3., рис. 4.3.).

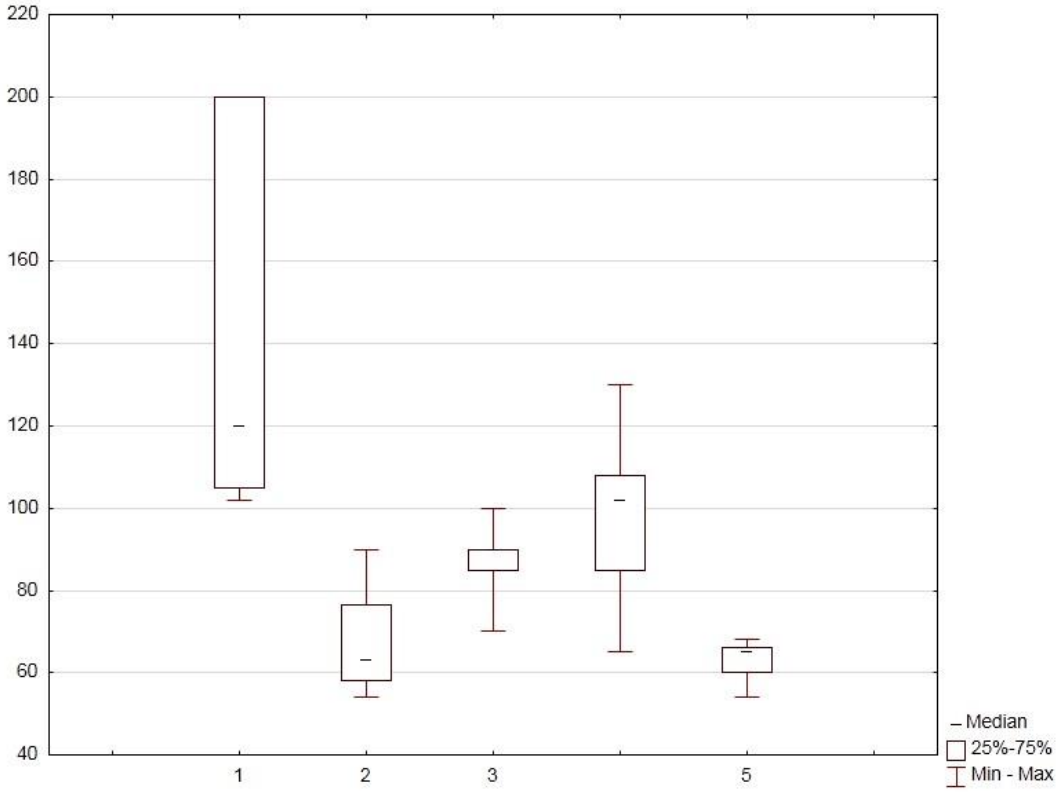


Рис. 4.3. Вміст протеїну S100 (нг / л) в сироватці крові у новонароджених груп спостереження

Примітка:

1 – передчасно народжені з менінгітом; 2 – народжені в строк з менінгітом; 3 – передчасно народжені з перинатальними ураженнями ЦНС; 4 – доношені новонароджені з перинатальними ураженнями ЦНС; 5 – контрольна група.

На рис. 4.3. представлені групи досліджених пацієнтів. Згідно з отриманими даними (рис. 4.3.), найбільш високі значення протеїну S100 спостерігались у дітей, які перенесли гостру асфіксію, що підтверджувалося наявністю негативного кореляційного зв’язку між показниками протеїну S100 у сироватці крові і оцінкою за шкалою Апгар ($r = -0,51$, $p < 0,05$).

Цікавим, на нашу думку, є той факт, що найвищі показники протеїну S-100 відмічались у передчасно народжених дітей основної групи, рівень якого в 2,3 раза перевищував показники контрольної групи, та в 1,5 раза вищим за рівень даного показника в групі передчасно народжених дітей з перинатальним ураженням ЦНС ($p<0,05$).

Отримані результати показників рівня фосфоліпази А2 у сироватці крові новонароджених групи порівняння, залежно від терміну гестації, показали, що у доношених новонароджених цієї групи її рівень був в 2,5 раза вищим ніж у дітей контрольної групи. Натомість серед передчасно народжених із перинатальними ураженнями ЦНС достовірного підвищення вмісту фосфоліпази А2 у сироватці крові не спостерігалось (табл. 4.3., рис. 4.4.).

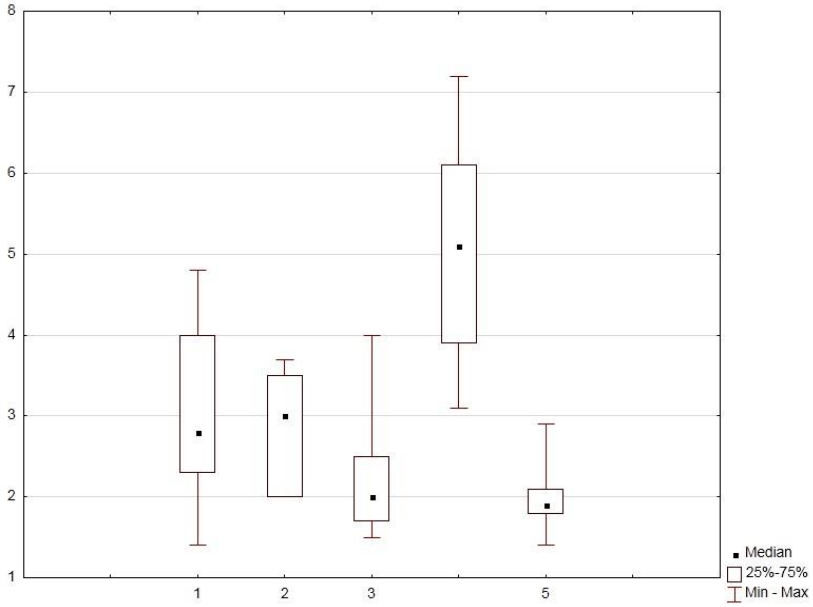


Рис. 4.4. Вміст фосфоліпази А2 в сироватці крові у новонароджених груп спостереження

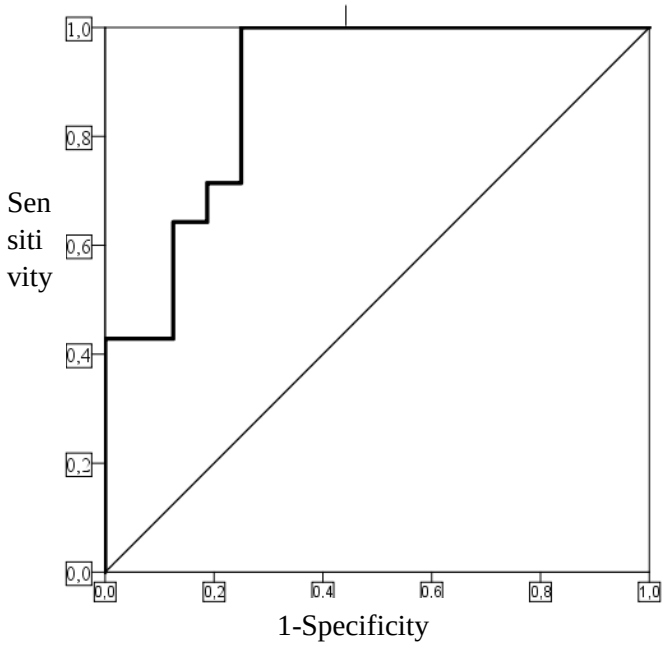
Примітка: 1 – передчасно новонароджені з менінгітом;2 – народжені в строк новонароджені з менінгітом; 3 – передчасно новонароджені з перинатальними ураженнями ЦНС; 4 – доношені новонароджені з перинатальними ураженнями ЦНС; 5– контрольна група.

На підставі отриманих результатів у перебігу менінгіту у передчасно народжених зростання рівня фосфоліпази А2 не було достовірно вищим ніж у групі порівняння та в контрольній групі ($p>0,05$), тобто рівень статистично не відрізнявся від рівня в контрольній групі та групі порівняння.

Зважаючи на початково відмінну концентрацію протеїну S100 і фосфоліпази А2 у сироватці крові передчасно народжених з інфекційним процесом і в передчасно народжених із перинатальними ураженнями ЦНС

неінфекційного генезу, був проведений аналіз даних показників в якості можливих діагностичних маркерів менінгіту, застосовуючи методи ROC-аналізу, який використовується для оцінки діагностичної значущості та відображає відношення між чутливістю та специфічністю тесту для визначення порогового значення.

Як видно на рис. 4.5., площа під ROC-кривою для рівня протеїну S100 виявилася рівною 0,888 ± 0,06 (ДІ 95 % 0,771-1,0, p <0,05) з чутливістю моделі 85,7 % і специфічністю 75,0 %, що відповідає достатній діагностичній інформативності (рис. 4.5.).



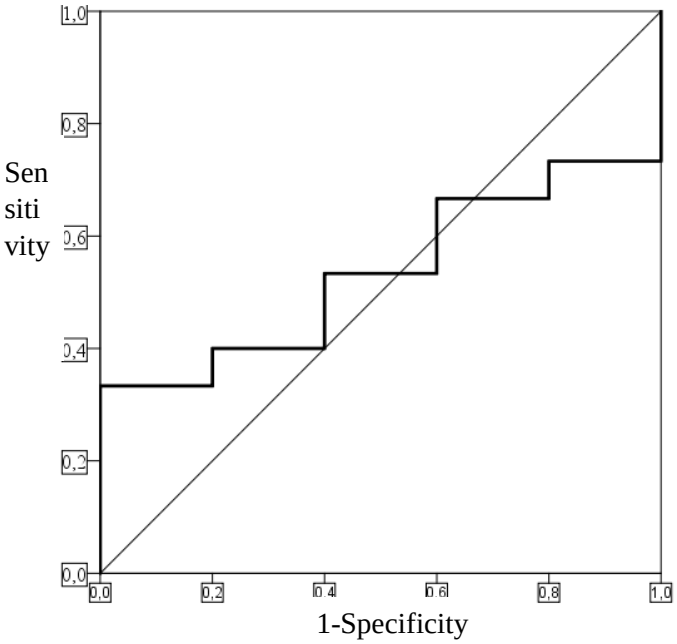
Оптимальна точка (порогове значення) – 104,1 нг/л
AUC = 0,888±0,06 [0,771-1,0]
Точка відсікання – 104,1 нг/л
Чутливість – 85,7 %
Специфічність – 75,0 %

Рис. 4.5. ROC-крива діагностичної інформативності визначення рівня протеїну S100 в сироватці крові при менінгіті у передчасно народжених (побудована в програмі Statistika).

Згідно з отриманими даними, у передчасно народжених підвищення рівня білка S100 у сироватці крові вище 104,1 нг/л асоціювалося з розвитком менінгіту.

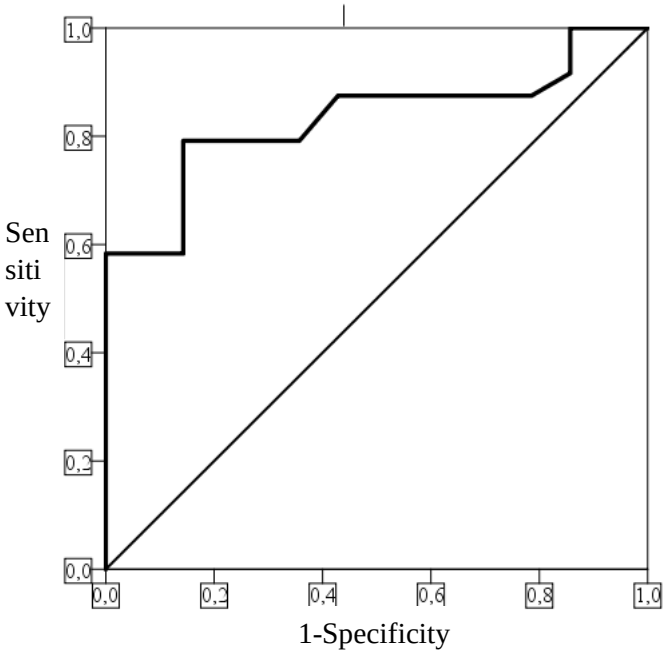
Аналізуючи дані ROC-аналізу, діагностична значущість рівня сироваткової фосфоліпази А2 у передчасно народжених з менінгітом перебувала в діапазоні

незадовільної інформативності (AUC = 0,533 ± 0,128, 95 % ДІ 0,702-0,962, p> 0,05) з чутливістю 53,3 % і специфічністю 40,0 %, що не дає змоги використовувати даний показник в якості додаткового діагностичного маркера менінгіту (рис. 4.6.).



AUC = 0,533±0,128 [0,283-0,784]
Точка відсікання – 4,1
Чутливість – 53,3 %
Специфічність – 40,0 %

Рис. 4.6. ROC-крива діагностичної цінності визначення фосфоліпази А2 в сироватці крові при менінгіті у передчасно народжених новонароджених



AUC = 0,832±0,066 [0,702-0,962]
Точка відсікання – 2,1
Чутливість – 79,2 %
Специфічність – 78,6 %

Рис. 4.7. ROC-крива діагностичної цінності визначення фосфоліпази А2 в сироватці крові при перинатальних ураженнях ЦНС у новонароджених

На сьогодні добре вивчена провідна роль оксидантного стресу в патофізіології менінгіту. В якості індикатору інтенсивності окисидантного стресу ми вирішили використати і визначити роль рівня гомоцистеїну.

Як видно з наведеної вище табл. 4.3., отриманий рівень гомоцистеїну у новонароджених основної групи перевищував аналогічні показники новонароджених групи порівняння та контрольної групи. Було встановлено, що рівень гомоцистеїну залежить від гестаційного віку дитини та має зворотній кореляційний зв'язок (r=-0,62 p<0,05). Було визначено, що у передчасно народжених вміст гомоцистеїну був в 1,3 раза вищим за його показник у доношених дітей як контрольної групи, так і групи порівняння. Проте максимальні значення гомоцистеїну були встановлені в групі передчасно народжених, хворих на менінгіт (табл. 4.4.).

Таблиця 4.4. Вміст гомоцистеїну та нітротирозину в сироватці крові новонароджених груп спостереження (M±m)

Показник	Основна група	Група порівняння		Контрольна група
		Передчасно народжені	Народжені в строк	
Гомоцистеїн, мкмоль/л	17,10±1,13	13,06±0,67	9,71±1,31	9,56±1,42
Нітротирозин, ммоль/л	1,38±0,06	1,23±0,01	1,59±0,05	1,61±0,04

Примітка: 1 – p < 0,05 в порівнянні з контролем; 2 – p <0,05, в порівнянні з передчасно народженими групи порівняння; 3 – p <0,05 в порівнянні з народженими в строк групи порівняння.

Як видно з табл. 4.4., в передчасно народжених немовлят мала місце гіпергомоцистеїнемія. Максимальний вміст гомоцистеїну в сироватці крові спостерігався у випадку виникнення запальних ускладнень.

Тому ми спробували використати даний показник для прогнозування ризику виникнення інфекційних ускладнень у дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС. Для цього були визначені коефіцієнти логістичної регресії і побудовано моделі порівняння.

$$Y = \frac{e^{-1.6 \pm 0.09x}}{1 \pm e^{-1.6 \pm 0.09x}} \quad (1)$$

де x – рівень гомоцистеїну в крові новонародженого, а Y – значення вірогідності розвитку менінгіту.

На рис. 4.8. представлено графік бінарної логістичної регресії, побудований для функції.

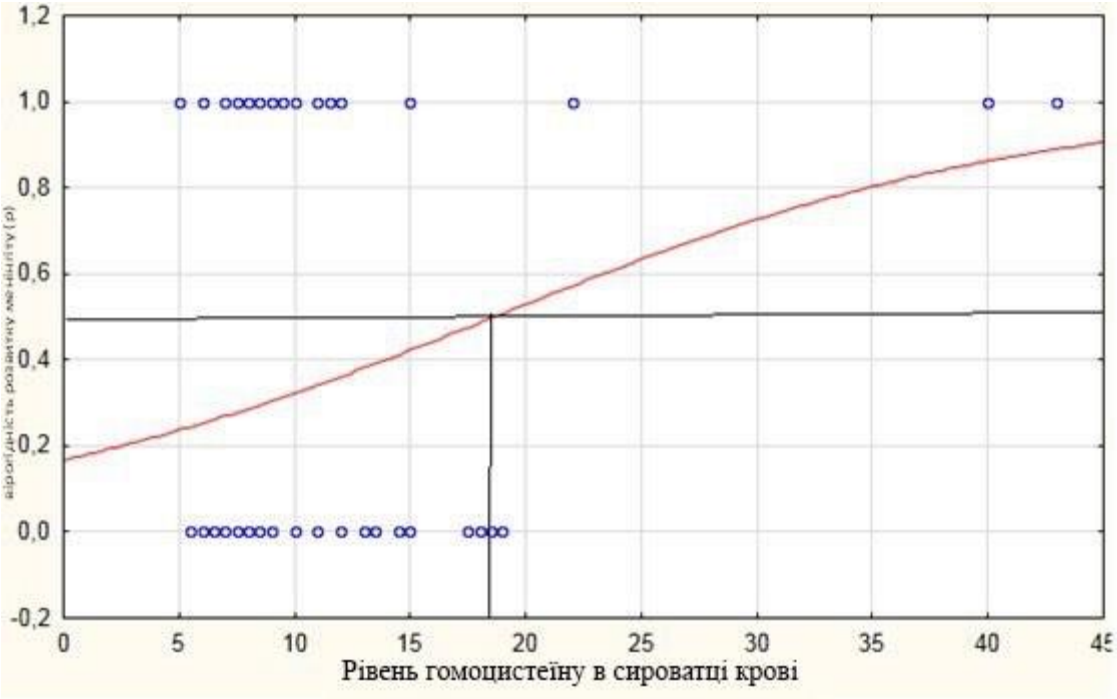


Рис. 4.8. Графік логістичної регресії залежності вірогідності захворювання менінгітом в умовах оксидантного стресу (від рівня гомоцистеїну)

Загальний вигляд регресії показав, що збільшення рівня гомоцистеїну відповідно збільшує вірогідність розвитку менінгіту у новонароджених.

Якість моделі визначалася розрахунком і перевірялася з використанням χ^2 і статистики максимальної достовірності.

Хоча значення статистично отриманих результатів максимальної інформативності відрізнялися від 0 (log - likelihood=56,2), значення показника для моделі $\chi 2$=5,1 (p = 0,02), це вказує на те, що даний показник статистично достовірно впливає на результат.

Як видно з графіка на рис. 4.8., пороговому значенню 0,5 відповідає рівень гомоцистеїну, який складає 17,9 од.

Таким чином, проведений аналіз дозволив підтвердити гіпотезу про пороговий рівень гомоцистеїну.

Був проведений ROC-аналіз, який дав змогу оцінити діагностичну значущість рівня гомоцистеїну як індикатору оксидантного стресу і відобразити її в інтегральних показниках. Таке представлення надає можливість оцінити ефективність запропонованої методики.

ROC аналіз проведено з використанням програми Statistica 13.0 (рис. 4.9). Була побудована ROC-крива, що показала залежність кількості вірно класифікованих позитивних результатів від невірно класифікованих негативних результатів (ми рахували співвідношення дітей з інфекційним процесом, в яких рівень гомоцистеїну вище порогового значення, та дітей без менінгіту, в яких рівень гомоцистеїну був нижче порогового значення). Таким чином, вимірювали чутливість та специфічність діагностичного тесту.

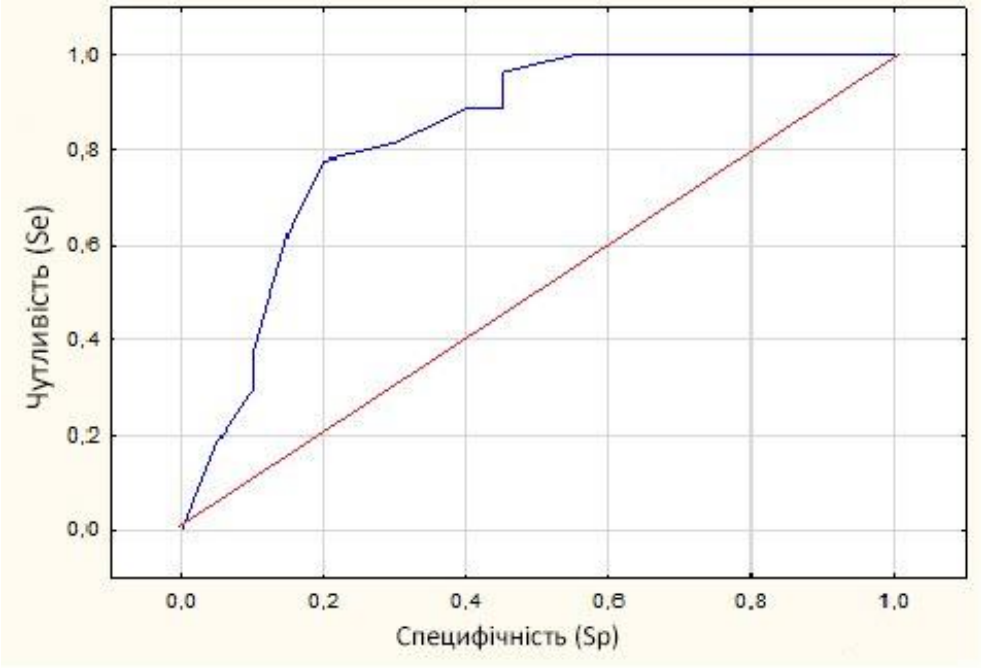


Рис. 4.9. ROC-крива для рівня гомоцистеїну

Таблиця 4.5.Параметри ROC-кривої

2. MLP 1-8-2	
Площа	0,83
Поріг	0,61

Згідно з аналізом ROC-кривої та логістичної регресії, порогове значення для гомоцистеїну дорівнює 0,61 (табл. 4.5.), що свідчить про високий ризик виникнення менінгіту та високу специфічність тесту.

Ми припустили, що побудована ROC-крива для рівня гомоцистеїну може бути корисна. Доцільно її використовувати в якості системи підтримки ухвалення рішення (СПУР) як в ситуації, що допускає гіпердіагностику, так і в якості тесту для підтвердження діагнозу з більш високою специфічністю.

Наступним етапом статистичного аналізу була оцінка ризиків захворювання менінгітом на основі вибіркового дослідження, перевірка припущення про те, що у передчасно народжених рівень гомоцистеїну більше 17,9 і нітротирозину менше 1,38 збільшує ризик розвитку менінгіту.

У дослідженнях «випадок – контроль» і рандомізованих клінічних випробуваннях цільова вибірка не відбиває істинний стан популяції, кількість тих, котрі страждають від захворювання, що вивчається, і здорових дітей. У зв'язку з цим у нашому дослідженні не було можливості визначити відношення ризиків і частоту виникнення захворювання. Тому в ході аналізу відносний ризик оцінювався через відношення шансів (Odds Ratio). Наявні дані представлено у вигляді чотирипільних таблиць (табл. 4.6.).

Таблиця 4.6. Розподіл новонароджених з підвищеним гомоцистеїном в основній групі і групі порівняння

	Рівень гомоцистеїну >17,9	Рівень гомоцистеїну <17,9	Усього
Кількість випадків ГІУ ЦНС з менінгітом	7	26	33
Кількість випадків ГІУ ЦНС без менінгіту	7	29	36
Усього	14	55	69

Значення для усіх показників представлені нижче в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7. Шанси знайти підвищений гомоцистеїн в основній групі і групі порівняння

	Частота високого рівня гомоцистеїну>17,9	95 % інтервал
Кількість випадків ГІУ ЦНС з менінгітом	0,27	[0,19;0,36]
Кількість випадків ГІУ ЦНС без менінгіту	0,24	[0,14;0,31]
Відмінність статистично не значима p>0.5		
Шанси в групі ризику		1:3

Шанси в групі ризику складають 1:3. Це означає, що приблизно в одного передчасно народженого з трьох, у кого розвинувся менінгіт, рівень гомоцистеїну був більше 17,9; натомість у групі порівняння – в одного з чотирьох.

Таблиця 4.8. Шанси знайти підвищений гомоцистеїн в основній групі і групі порівняння

Шанси	Значення
Шанс знайти підвищений гомоцистеїн в групі	0,27
Шанс знайти чинник ризику в групі порівняння	0,24
Відношення шансів (OR)	1,15
Стандартна помилка відношення шансів (S)	0,60
Довірчий інтервал (95 % CI)	[0,35;3,61]

З таблиці 4.8. видно, що незважаючи на те, що значення відношення шансів Odds Ratio більше одиниці, однак ця різниця є невеликою й близькою до 1 (OR~1). Тому, попри те, що клінічна значущість існує, статистичну значущість асоціації (зв’язки) між розвитком менінгіту в групі передчасно народжених дітей і рівнем гомоцистеїну довести не вдалося. Разом із тим,

порівняння основної групи і контролю (практично здорових новонароджених) дало можливість отримати такі результати (табл. 4.9.).

Таблиця 4.9. Розподіл новонароджених з підвищеним гомоцистеїном в основній групі і групі контролю

	Рівень гомоцистеїну >17,9	Рівень гомоцистеїну <17,9	Усього
Кількість випадків ГІУ ЦНС з менінгітом	7	26	33
Кількість випадків ГІУ ЦНС без менінгіту	1	33	34
Усього	8	59	67

Значення для усіх показників представлені нижче в таблиці 4.10. Вірогідність присутності чинника ризику (підвищеного гомоцистеїну) в групі хворих менінгітом і в групі відносно здорових новонароджених розрахована в таблиці 4. 10.

Таблиця 4.10. Шанси знайти підвищений гомоцистеїн у новонароджених в основній групі і групі контролю

	Частота високого рівня гомоцистеїну >17,9	95 % інтервал
Кількість випадків ГІУ ЦНС з менінгітом	0,27	[0,19;0,35]
Кількість випадків ГІУ ЦНС без менінгіту	0,03	[0,01;0,0.05]
Відмінність статистично значима $p < 0,05$		
Шанси в групі ризику		1:3

Значення для усіх показників представлені нижче в таблиці 4.11. Вірогідність присутності чинника ризику (підвищеного гомоцистеїну) в групі хворих менінгітом і в групі відносно здорових новонароджених розрахована в таблиці 4.11.

Таблиця 4.11. Відношення шансів новонароджених знайти підвищений гомоцистеїн в основній групі і групі контролю

Шанси	Значення
Шанс знайти підвищений гомоцистеїн в основній групі	8,89
Шанс знайти чинник ризику в групі порівняння	1,10
Відношення шансів (OR)	1,03
Стандартна помилка відношення шансів (S)	76,84
Довірчий інтервал (95% CI)	[1,03;76,84]

Проведений аналіз показав, що високий рівень гомоцистеїну у новонароджених може розглядатись як статистично значимий індикатор оксидантного стресу і предиктор розвитку менінгіту у передчасно народжених дітей. Так, вірогідність розвитку менінгіту у передчасно народжених із високим рівнем гомоцистеїну в 1,15 раза вище ніж у доношених із синдромами ушкодження ЦНС ($p>0,05$) і в 8 разів вище ($p<0,05$) ніж у доношених відносно здорових дітей.

У ході проведеного статистичного аналізу була побудована модель логістичної регресії (рис. 4.10.), за допомогою якої можливо оцінити вірогідність розвитку менінгіту у новонародженого в умовах нітрозативного стресу, а також визначити порогове значення нітротирозину.

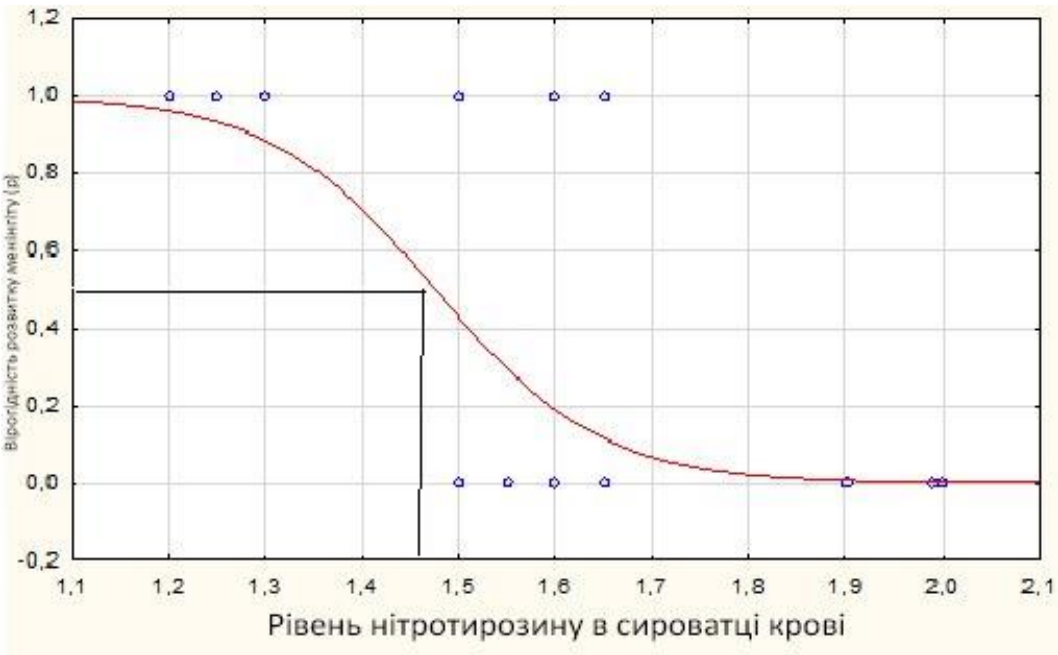


Рис. 4.10. Графік логістичної регресії залежності вірогідності розвитку менінгіту в умовах нітрозативного стресу (від рівня нітротирозину)

Рівняння регресії (2) включає коефіцієнти, які встановлюють зворотний зв'язок між змінними X та Y. Рівняння уможливлює визначення вірогідності розвитку менінгіту за рівнем нітротирозину.

$$Y = \frac{e^{17.18-11.64x}}{1 \pm e^{17.18-11.64x}} \qquad (2)$$

де x – рівень нітротирозину в крові новонародженого, а Y – значення вірогідності розвитку менінгіту. Згідно з рівнянням регресії (2), чим вище значення нітротирозину, тим менше вірогідність розвитку менінгіту у новонароджених у досліджуваних групах (експонента, яка дорівнює 2,7).

З графіка (рис. 4.10.) видно, що рівню вірогідності 0,5 відповідає значення 1,44 одиниць. Це значення нітротирозину належить довірчому інтервалу CI 95 % 1,38±0,12, розрахованому в роботі [41]. Якість побудованої моделі задовільна. Значення статистики максимальної правдоподібності log-likelihood=50,8, значення статистики для моделі χ^2=16,81 (p = 0,00004, тобто

<0,05 діагностично значима), з чого виходить, що рівень нітротирозину статистично значимо впливає на результат.

Також, із метою визначення параметрів чутливості і специфічності рівня нітротирозину, як індикатору інтенсивності нітрозативного стресу, проведено ROC-аналіз (побудова чутливості та специфічності в системі координат) і побудовано ROC-криву (рис. 4.11., табл. 4.12.).

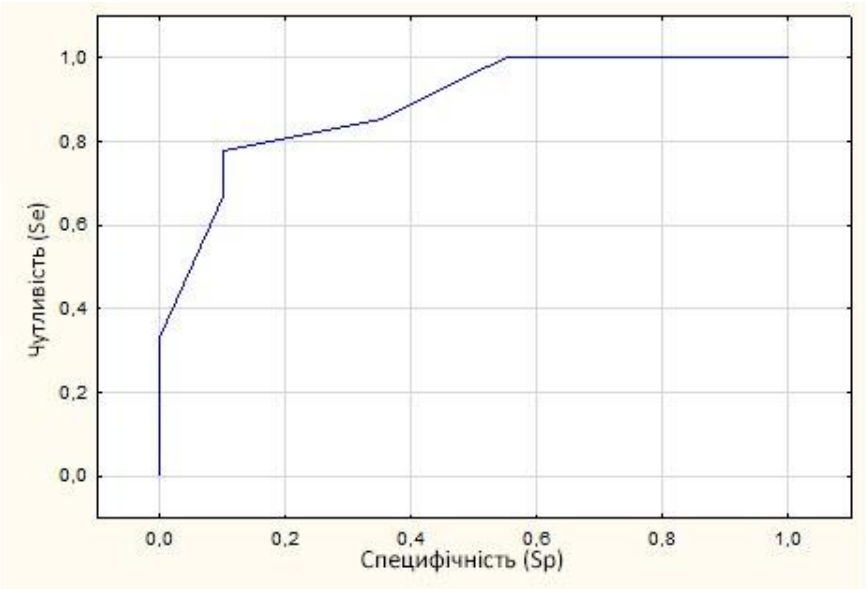


Рис. 4.11 ROC-крива. Рівень нітротирозину

Таблиця 4.12. Параметри ROC-кривої для нітротирозину

2. MLP 1-8-2	
Площа	0,81
Поріг	0,61

Згідно з розрахунками, виконаними в програмі Statistica 10, порогове значення дорівнює 0,61.

Також, як і для гомоцистеїну, були побудовані чотирипільні таблиці зв’язаності (асоціацій), по яких розраховано: відношення шансів (ступінь вірогідності виявлення) для всіх груп, їх довірчі інтервали (інтервал, в якому

може знаходитися показник відношення шансів) з метою оцінки значення ризиків виникнення менінгіту.

При дослідженні розподілу новонароджених за рівнем нітротирозину отримано такі результати (табл. 4.13.).

Таблиця 4.13. Розподіл новонароджених з рівнем нітротирозину менше 1,38 в основній групі і групі порівняння

	Рівень нітротирозину <1,38	Рівень нітротирозину >1,38	Усього
Кількість випадків ГІУ ЦНС з менінгітом	19	12	31
Кількість випадків ГІУ ЦНС без менінгіту	12	24	36
Усього	31	36	67

З таблиці 4.14. видно, що в групі дітей з менінгітом вірогідність виявити новонародженого з низьким рівнем нітротирозину (менше 1,38 одиниць) у 1,36 більше ніж вірогідність виявити дитину з рівнем більше ніж 1,38.

Таблиця 4.14. Шанси знайти знижений нітротирозин в основній групі і групі порівняння

	Частота низького рівня нітротирозину <1,38	95 % інтервал
Кількість випадків ГІУ ЦНС з менінгітом	1,36	-
Кількість випадків ГІУ ЦНС без менінгіту	0,50	[0,01; 0,05]
Відмінність статистично значима $p < 0,05$		

OR (відношення шансів) показує, що шанс знайти новонародженого з рівнем нітротирозину менше 1,38 в 2,7 раза більше ніж шанс знайти його в групі порівняння ($p<0,05$).

Таблиця 4.15. Відношення шансів знайти знижений нітротирозин в основній групі і групі порівняння

Шанси	Значення
Відношення шансів (OR)	2,71
Стандартна помилка відношення шансів (S)	0,50
Нижня межа 95 % ДІ (CI)	1,02
Верхня межа 95 % ДІ (CI)	7,22
Довірчий інтервал (95 % CI)	[1,02;7,22]

У групі контролю спостерігався наступний розподіл новонароджених за рівнем нітротирозину.

Таблиця 4.16. Розподіл новонароджених з рівнем нітротирозину менше 1,38 в основній групі і групі контролю

	Рівень нітротирозину <1,38	Рівень нітротирозину >1,38	Усього
Кількість випадків ГІУ ЦНС з менінгітом	19	12	31
Кількість випадків ГІУ ЦНС без менінгіту	1	33	34
Усього	20	45	65

У групі дітей з виявленим менінгітом шанс виявити новонародженого з рівнем нітротирозину менше 1,38 ОД був в 1,2 раза більше ніж дитини з рівнем менше 1,38.

Таблиця 4.17. Шанси знайти знижений нітротирозин в основній групі і групі контролю

Шанси	Значення
Шанс знайти чинник ризику в основній групі	1,20
Шанс знайти чинник ризику в групі порівняння	0,03

Відношення шансів дорівнює 39,6 і достовірно на рівні 0,05 (табл. 14.17).

Таблиця 4.18. Відношення шансів знайти знижений нітротирозин в основній групі і групі порівняння

Шанси	Значення
Відношення шансів (OR)	39,60
Стандартна помилка відношення шансів (S)	1,07
Нижня межа 95% ДІ (CI)	4,83
Верхня межа 95% ДІ (CI)	324,73
Довірчий інтервал (95 % CI)	[4,83; 324,73]

Таким чином, можна зробити висновок про те, що рівень нітротирозину у новонароджених менше 1,38 може розглядатись як статистично значимий індикатор нітрозативного стресу і предиктор розвитку менінгіту у передчасно народжених дітей. Так, вірогідність розвитку менінгіту у передчасно народжених дітей з низьким рівнем нітротирозину в 2,7 раза більше ніж у доношених з синдромами ушкодження ЦНС ($p<0,05$) і в 8 разів вище ($p<0,05$) ніж у доношених відносно здорових дітей.

На завершальному етапі аналізу було побудовано модель логістичної регресії, в якій введено 2 предиктори – рівень гомоцистеїну і рівень нітротирозину. Модель дає можливість оцінити рівень вірогідності розвитку менінгіту у передчасно народжених дітей за рівнем гомоцистеїну і нітротирозину в їхній крові.

$$Y = \frac{e^{4.62 \pm 0.49x_1 - 3.97x_2}}{1 \pm e^{.62 \pm 0.49x_1 - 3.97x_2}} \quad (3)$$

Y – рівень вірогідності розвитку менінгіту; x1 – рівень гомоцистеїну; x2 – рівень нітротирозину.

Коефіцієнти регресії виявилися статистично значимі. Максисмум правдоподібності. Підсумкові втрати складають: 53,2, $\chi 2$=15,87, p=,00036.

На рис. 4.12. приведений графік множинної логістичної регресії залежності вірогідності розвитку менінгіту в умовах оксидантного і нітрозативного стресу (від рівня нітротирозину і гомоцистеїну).

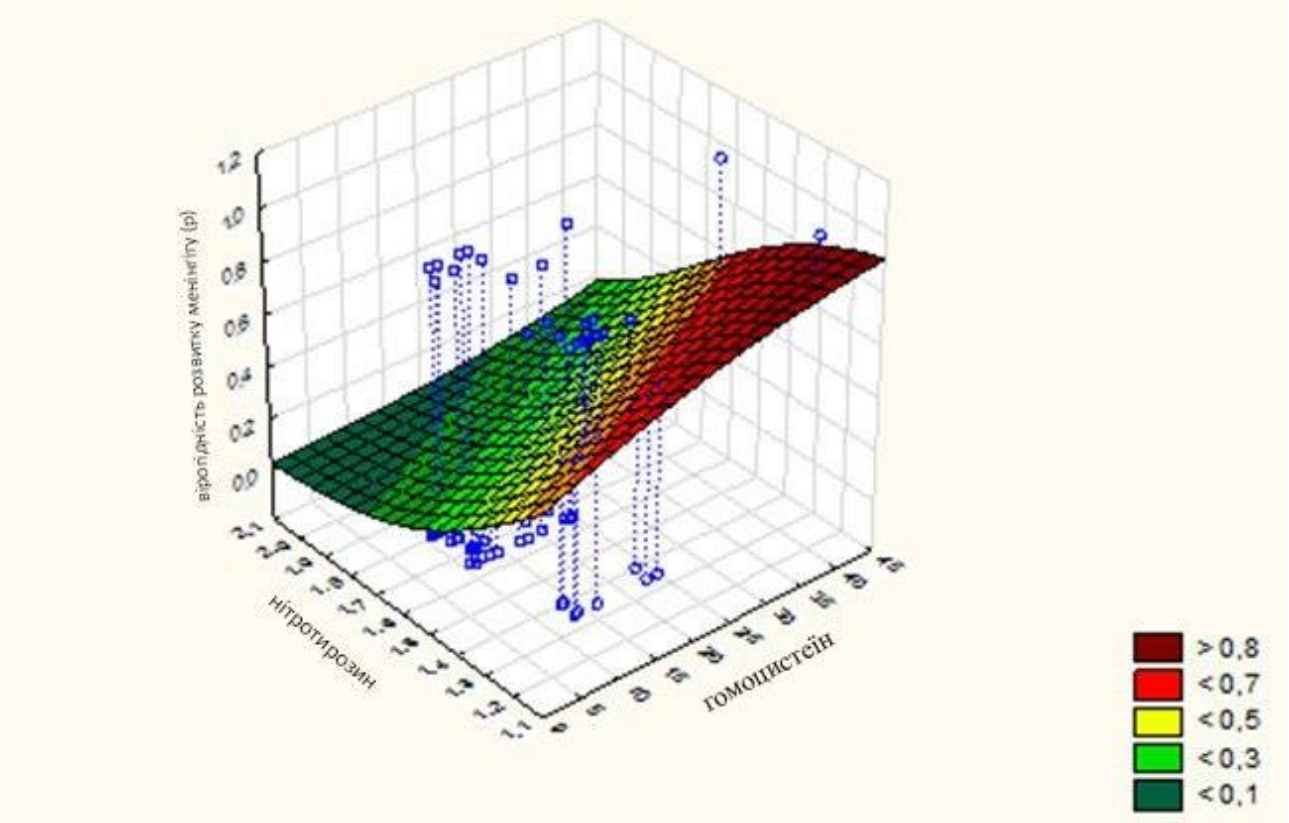


Рис. 4.12. Графік множинної логістичної регресії залежності вірогідності розвитку менінгіту в умовах оксидантного і нітрозативного стресу (від рівня гомоцистеїну і нітротирозину)

На площині червоним кольором відмічені зони, що відповідають високій вірогідності. Проектуючи точки на площину, можна знайти значення гомоцистеїну і нітротирозину, що спостерігались у дітей, які відповідають цій вірогідності.

Таблиця 4.19. Модель: Логістична регресія

	B_0	B_1 (рівень гомоцистеїну)	B_2 (рівень нітротирозину)
Оцінка	4,62	0,05	-3,97
Відношення шансів (од. виміру)	101,71	1,05	0,02
Відношення шансів (розмах)		6,34	0,04

Як видно, відношення шансів більше 1 свідчить про те, що в групі новонароджених хворих менінгітом, можна частіше виявити дитину з підвищеним рівнем гомоцистеїну. Натомість для нітротирозину спостерігається зворотна тенденція, коли в основній групі переважають діти зі зниженим рівнем нітротирозину.

Таблиця 4.20. Показники ефективності прогнозної моделі логістичної регресії

Група	Модель	Кількість випадків ГІУ ЦНС без менінгіту	Кількість випадків ГІУ ЦНС з менінгітом	Специфічність (Sp) Чутливість (Se)
Кількість випадків ГІУ ЦНС без менінгіту		57	10	85% (Sp)
Кількість випадків ГІУ ЦНС з менінгітом		16	15	48% (Se)

Загальна ефективність моделі становить 74 %. З табл. 4.20 видно, що кількість вірно знайдених значень є більшою для здорових дітей. Отже, дана модель має високу специфічність.

4.2. Аналіз даних лабораторних досліджень спинномозкової рідини дітей з інфекційним процесом (менінгіт) на фоні ГІУ ЦНС

Пацієнтам з наявним менінгеальним синдромом проводилася люмбальна пункція з наступним клінічним та бактеріологічним обстеженням ліквору. Ці хворі входили до основної групи. Встановлено, що у шістьох хворих (24 %) (з них двоє – передчасно народжені, четверо – народжені в строк), СМР майже прозора «±», рівень білка складає 0,396 г/л (рис. 4.13.).

Рис. 4.13. Рівень білка у СМР хворих на ГІУ ГМ з ВШК, ускладненим запальним процесом у залежності від реакції Панді

У всіх пацієнтів аналіз цитозу показав, що серед клітин переважали сегментоядерні лейкоцити, а саме – нейтрофіли, у чотирьох випадках цитоз

дорівнював 100 клітин/мм^3, у двох випадках значно перевищував, досягаючи 768 клітин/мм^3. У дев'яти хворих в основній групі (36 %) реакція Панді оцінювалась як «±±», СМР була каламутна. Серед цих дітей тільки одна дитина була народжена в строк, інші вісім передчасно народжені. Рівень білка СМР складав 0,419 г/л. У п'ятьох пацієнтів (55,6 %) рівень цитозу дорівнював 100 клітин/мм^3, у чотирьох був значно вище та коливався від 149 клітин/мм^3 до 596 клітин на мм^3. Серед клітин переважали нейтрофіли. У вісьмох хворих основної групи (32 %) (1 дитина народжена в строк, 7 – передчасно народжені) СМР була каламутною «±±±». Рівень білка складав 0,896 г/л. Тільки в трьох випадках (37,5 %) цитоз дорівнював 100 клітин/мм^3, у п'яти хворих (62,5 %) цей показник був значно вище та досягав 1600 клітин/мм^3. Серед клітин також переважали нейтрофіли. Реакція Панді «±±±±» була виявлена лише в одного хворого основної групи (4 %). Його СМР характеризувалася високим рівнем білка (5,61 г/л), вираженим цитозом 152 клітини/мм^3, який був представлений переважно нейтрофілами.

Клінічний випадок. Дитина Б. (хлопчик) є передчасно народженою (термін гестації 34 тижні), маса при народженні 1990 г, надійшла до відділення реанімації новонароджених ЗОДКЛ у тяжкому стані, при народженні оцінка за шкалою Апгар – 7 балів. Неврологічний статус при надходженні до реанімації новонароджених: стан дитини дуже тяжкий за рахунок дихальних та неврологічних порушень, незрілості органів та систем. Штучна вентиляція легень. Неврологічний статус: ОГ– 30 см, В.Т. – 1,0х1,0; М.Т. – 0,5х0,5 см, не напружений. Сагітальний шов – відкритий. На огляд не реагує. Судом на момент огляду не має. ЧМН: повіки щільно закриті. Назопальпебральний рефлекс – живий з обох сторін. Реакція на світло знижена. За предметами не слідкує. Годування – через зонд. Сухожилкові рефлекси зніжені, без різниці сторін. М'язовий тонус – гіпотонічний. Черевні рефлекси не викликаються. Пірамідні – не викликаються. Рефлекси періоду новонароджених пригнічені.

За даними НСГ на момент надходження: ВШК, розширені лікворні простори, осередки ішемічного ушкодження. Наступного дня НСГ виявила Ехо-ознаки незрілості головного мозку, ВШК 2.

З метою ранньої діагностики менінгіту в перший час надходження методом імуноферментного аналізу було визначено в сироватці крові рівень гомоцистеїну, який склав 18 ммоль/л. Встановлено попередній діагноз: ранній бактеріальний сепсис новонародженого, нетравматичний ВШК 2 ступеня, гідроцефальний синдром. Вторинний менінгіт. Синдром церебрального пригнічення. Передчасно народжена дитина. Незрілість ЦНС.

Додатково в подальшому було проведено аналіз спинномозкової рідини, результати якого потім підтвердили діагноз гнійного менінгіту (ліквор 1 мл, мутний, білок 0,099 г/л, реакція Панді ±±, цитоз 150х3, (нейтрофіли 150х3, лімфоцити – 30х3). На підставі виставленого діагнозу менінгіту було призначено антибактеріальну терапію ще до отримання результатів додаткових обстежень, що дало змогу скорегувати стан дитини на ранньому етапі захворювання. У подальшому дитина пройшла курс інтенсивної терапії у відділенні реанімації, на 6-ту добу переведена до відділення патології новонароджених. Після покращення загального стану і нормалізації показників ліквору дитина була виписана зі стаціонару та переведена на амбулаторне лікування за місцем проживання.

На сьогодні відома провідна роль нітрозативного стресу в патофізіології бактеріального менінгіту. Одним із маркерів такого стресу виступає нітротирозин. За результатами проведених досліджень встановлено, що вміст нітротирозину в сироватці крові новонароджених основної групи був достовірно нижчим ніж його рівень у контрольній групі та групі порівняння (табл. 4.3.). Враховуючи, що отримані дані суперечать традиційній концепції, що у хворих на менінгіт значно підвищується рівень нітротирозину та відповідно його рівень у сироватці крові, було припущено, що вміст нітротирозину залежить від гестаційного віку дитини. Проведено парний кореляційний аналіз, його результати ($r=\pm0,63$, $p<0,05$) підтверджують

висловлене припущення: у передчасно народжених дітей спостерігались найнижчі показники нітротирозину. При аналізі отриманих показників рівня нітротирозину в сироватці крові новонароджених групи порівняння в залежності від терміну гестації було встановлено, що у передчасно народжених дітей рівень нітротирозину в сироватці крові достовірно менше ніж у народжених в строк (див. табл. 4.3.). Отримані результати свідчать, що у передчасно народжених має місце низькій рівень нітротирозину. У передчасно народжених дітей, хворих на бактеріальний менінгіт, встановлено недостатню активацію синтезу нітротирозину.

Таким чином, визначення рівня нітротирозину може надати можливість швидко та достовірно визначити дебют гнійного менінгіту і допомогти вчасно розпочати лікування, що підвищить ефективність його, знизить кількість ускладнень та летальних випадків.

Клінічний випадок. Дитина Г. (хлопчик) є передчасно народженою (термин гестації 29 тижнів), маса при народженні 1230 г, надійшла до відділення реанімації новонароджених ЗОДКЛ в тяжкому стані, дитина була народжена в асфіксії важкого ступеня, оцінка за шкалою Апгар – 4 бала. Неврологічний статус при надходженні до реанімації новонароджених ЗОКДЛ: стан дитини дуже тяжкий за рахунок дихальних та неврологічних порушень, незрілості органів та систем. Штучна вентиляція легень. Неврологічний статус: ОГ– 28 см, В.Т. –1,0х1,0; М.Т. – 0,5х0,5 см, не напружений. Сагітальний шов відкритий. На огляд не реагує. Судом на момент огляду не має. ЧМН: повіки щільно закриті. Назопальпебральний рефлекс – живий з обох сторін. Реакція на світло знижена. За предметами не слідкує. Годування – через зонд. Сухожилкові рефлекси знижені, симетричні. М’язовий тонус гіпотонічний. Черевні рефлекси не викликаються. Симптом Бабінського – від’ємний. Рефлекси періоду новонароджених пригнічені.

За даними НСГ на момент надходження: ПВК: субепендимальна киста з обох боків, асиметрія бокових шлуночків. На наступний день НСГ показала Ехо-ознаки незрілості головного мозку, ВШК 2 ступеня справа.

З метою ранньої діагностики гнійного менінгіту упродовж перших годин після надходження дитини в стаціонар методом імуноферментного аналізу було визначено в сироватці крові рівень нітротирозину, який склав 1,3 ммоль/л. Встановлено попередній діагноз: ранній бактеріальний сепсис новонародженого, нетравматичний ВШК 2 ступеня справа. Вторинний менінгіт. Синдром церебрального пригнічення. Передчасно народжена дитина. Незрілість ЦНС.

У зв’язку з наявним менінгеальним синдромом проведено аналіз спинномозкової рідини, результати якого підтвердили діагноз гнійного менінгіту (ліквор 1 мл, каламутний, білок 1,32 г/л, реакція Панді +++, цитоз 320х3, або $106{,}6 \times 10^6$ на л (нейтрофіли – 320х3, лімфоцити – 0х3). Таким чином, дебют захворювання був діагностований вчасно, призначена антибактеріальна та дезінтоксикаційна терапія.

РОЗДІЛ 5

КАТАМНЕСТИЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА СОМАТИЧНИМ І НЕВРОЛОГІЧНИМ СТАНОМ, ФІЗИЧНИМ І НЕРВОВО-ПСИХІЧНИМ РОЗВИТКОМ ДІТЕЙ З ІНФЕКЦІЙНИМ ПРОЦЕСОМ (МЕНІНГІТ), ЯКИЙ РОЗВИНУВСЯ НА ФОНІ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОГО УРАЖЕННЯ ЦНС

Результати, отримані при аналізі даних анамнестичного, клініко-неврологічного, інструментального (НСГ, аналіз стану очного дна), лабораторного досліджень, дали змогу виявити ранні ознаки розвитку інфекційних ускладнень (менінгіт) у новонароджених з ГІУ ЦНС та скорегувати лікування та реабілітацію в умовах стаціонару та в подальшому – на амбулаторно-поліклінічному етапі.

Лікування дітей, в яких було діагностовано інфекційну патологію (менінгіт) на фоні ГІУ ЦНС, з моменту постановки діагнозу отримували терапію згідно наказу № 354 від 09.07.2004 р., яка в умовах стаціонару включала: антибактеріальну терапію: цефтриаксон 100мг/кг/добу, амікацин 10 мг/кг/добу; дезінтоксикаційну терапію при середньотяжких формах із застосуванням глюкозо-сольових розчинів; посиндромну терапію (протисудомну терапію: фенобарбітал) – згідно з відповідними протоколами лікування.

Діти всіх досліджених груп в умовах стаціонару (відділення патології новонароджених та відділення реабілітації) після переведення із відділення інтенсивної терапії поряд зі стандартизованою медикаментозною терапією, до якої входив цитиколін (100 мг/кг/добу), отримували заходи фізичної реабілітації – до моменту виписки зі стаціонару.

Реабілітаційні заходи для дітей з інфекційним процесом (менінгіт), який розвинувся на фоні гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, упродовж першого року життя пацієнти отримували від одного до трьох курсів реабілітації, згідно

індивідуальної програми, які включали ЛФК, масаж, лікування положенням, сенсорну інтеграційну терапію, логопедично- психологічну корекцію.

Важливе значення мали терміни надходження дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, ускладненим інфекційним процесом, на реабілітацію в поліклінічно-амбулаторних умовах. Діти основної групи з інфекційним процесом (менінгіт) надходили на реабілітацію в поліклінічно-амбулаторних умовах та перебували під диспансерним спостереженням фахівців для виявлення ускладнень або їх ранніх ознак, а також отримували курс реабілітації.

Таким чином, проведене дослідження продемонструвало, що стан дітей з інфекційним процесом (менінгіт,), який розвинувся на тлі гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС в періоді новонародженості, істотно залежить не тільки від акушерського анамнезу матері, наявності перинатальної патології дитини, а й від умов надання медичної допомоги.

У дослідженні виявлено, що завдяки ранньому початку реабілітації існує ряд переваг: проведена рання первинна оцінка стану здоров’я дітей, динаміка їх розвитку в катамнезі.

Встановлено, що найбільш ефективний період реабілітації дитини з перінатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, ускладненим інфекційним процесом – з перших місяців життя.

При катамнестичному аналізі неврологічного статусу дітей, в яких у періоді новонародженості було діагностовано інфекційний процес (менінгіт), встановлено, що через три місяці після народження патологічні зміни неврологічного статусу виявлялися у 13 (41,94 %) дітей (табл. 5.1). Відповідно, визначалися наступні синдроми: гіпертонус м’язів (8 осіб (25,81 %)), який у трьох випадках (9,68 %) супроводжувався наявністю синдрому внутрішньочерепної гіпертензії. В однієї дитини (3,23 %) було діагностовано спастичну диплегію з затримкою рухового та передмовленнєвого розвитку. У трьох випадках (9,68 %) спостерігали затримку стато-моторного та передмовленнєвого розвитку. В однієї дитини (3,23 %) зберігалися м’язова

гіпотонія та синдром внутрішньочерепної гіпертензії. Серед дітей, у яких не виявлено ознак неврологічної патології – п’ятеро були народжені в строк, це склало 55,56 % від всіх у строк народжених дітей з інфекційною патологією (менінгіт), яка розвинулась на тлі ГІУ ЦНС. Серед всіх дітей з цією патологією (n=22), які були народжені передчасно, тринадцять (59,09 %) не показали неврологічної патології при клініко-неврологічному дослідженні на третьому місяці життя.

Таблиця 5.1. Катамнестична клініко-неврологічна характеристика хворих на інфекційну патологію (менінгіт), яка виникла на фоні ГІУ ЦНС

№	Показник	Кількість випадків (n, %)	
		Огляд через 3 місяці після народження	Огляд в 6–9 місяців
1	Гіпертонус м’язів	5 (16,13 %)	-
2	Гіпертонус м’язів та синдром внутрішньочерепної гіпертензії	3 (9,68 %)	-
3	М’язова гіпотонія та синдром внутрішньочерепної гіпертензії	1 (3,23 %)	-
4	Спастична диплегія, затримка розвитку	2 (3,23 %)	2 (3,23 %)
5	Затримка стато-моторного та перед- або мовленнєвого розвитку	4 (12,90 %)	3 (9,68 %)
6	Затримка стато-моторного розвитку	1 (3,23 %)	1 (3,23 %)

Через рік після народження неврологічна патологія була виявлена у 6 випадках (19,35 %) і представлена переважно затримкою стато-моторного розвитку (табл. 5.1). Серед цих дітей переважали ті, що були народжені

передчасно (5 осіб). Серед дітей з інфекційною патологією (менінгіт), яка розвинулась на тлі ГІУ ЦНС, лише в однієї дитини залишилися ознаки затримки стато-моторного та мовленнєвого розвитку.

Результати катамнестичного спостереження за соматичним і неврологічним станом, фізичним і нервово-психічним розвитком дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, ускладненим інфекційним процесом, які постійно отримували на першому році життя курси індивідуальної комплексної реабілітації із застосуванням сучасних методів і технологій, в тому числі корекційно-педагогічного впливу, показали зменшення тяжкості неврологічних розладів, а також послідовне покращення рухових навичок. Позитивний ефект від лікування спостерігався упродовж першого року життя, як у доношених, так і в дітей, народжених передчасно.

Отримані результати при катамнестичному спостереженні за даною категорією пацієнтів дають можливість зробити висновок, що проведена адекватна терапія в ранньому неонатальному періоді та наступне складання індивідуальної програми реабілітації для кожного пацієнта відіграють важливу роль у відновленні порушених функцій мозку.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ

Менінгіт є небезпечним для життя захворюванням, що вражає 0,1–0,4 новонароджених на 1000 дітей, що народилися живими, з більш високою частотою випадків серед передчасно народжених дітей [79, 113, 157]. Кожен десятий новонароджений гине від менінгіту, а в решти формуються тяжкі ускладнення, включаючи структурні епілепсії та епілептичні синдроми, порушення слуху і зору, а також затримку психомоторного розвитку [107]. Також у дітей з низькою або екстремально низькою масою тіла при народженні наявність ГІУ ЦНС є важливим фактором ризику формування інфекційної патології, а саме – менінгіту – в неонатальному періоді [79, 119].

Нашою метою було удосконалити ранню діагностику виникнення інфекційної патології (менінгіту) в дітей з ГІУ ЦНС.

Для реалізації мети проведено обстеження 100 дітей віком від періоду новонародженості до 9 місяців 29 днів, серед яких 31 дитина – з менінгітом, на фоні ГІУ ЦНС, 35 дітей – з ГІУ ЦНС без інфекційних ускладнень. Усім дітям, яких спостерігали, проводили клініко-анамнестичні (дані об’єктивного дослідження), лабораторні (біохімічні, імунологічні методи, метод імуноферментного аналізу), інструментальні (нейросонографія, обстеження очного дна) дослідження.

На підставі отриманих у роботі даних можна стверджувати, що ГІУ ЦНС частіше зустрічається в новонароджених з обтяженим акушерським анамнезом, а саме – з наявністю патології першої половини вагітності, загрозою її переривання та патологією другої половини вагітності; особливу групу ризику при цьому складають передчасно народжені діти з низькою масою тіла при народженні. Серед дітей з ГІУ ЦНС, народжених у строк, патологія першої половини вагітності в групі порівняння зустрічається в 1,7 раза частіше, ніж у

контролі, а серед передчасно народжених – у 2,81 раза більше. Патологія другої половини вагітності в акушерському анамнезі виявлялася в 1,76 разів частіше у дітей з ГІУ ЦНС ніж у контролі. Загроза переривання вагітності в групі порівняння була в 1,53 раза вища серед народжених у строк, та в 1,75 раза вище – серед народжених передчасно. Отримані результати підтверджують дані K. Martinello, A.R. Hart, S. Yap, et al. (2017), які надали ретельний аналіз груп факторів ризику, що впливають на розвиток енцефалопатії в перинатальному періоді [145].

Також встановлено, що інфекційні процеси ЦНС (менінгіт), котрий розвинувся на фоні ГІУ ЦНС у періоді новонародженості, виникав у 1,38 раза частіше у дітей, в акушерському анамнезі яких була загроза переривання першої половини вагітності та в 1,21 раза вище, відповідно, при патології другої половини вагітності. Отримані дані були характерні переважно для передчасно народжених дітей, що співпадає з даними M. Ş. İpek (2019) та L.C. Ku, et al. (2015), які говорять про те, що патологія вагітності є одним із провідних факторів, сприятливих для розвитку менінгіту в неонатальному періоді [119, 130]. Серед дітей з інфекційною патологією (менінгіт), яка розвинулася на фоні ГІУ ЦНС при народженні, відмічено суттєво нижчі показники за шкалою Апгар, що свідчило про більш тяжкий ступінь гіпоксії. Також було встановлено, що серед передчасно народжених дітей з інфекційною патологією (менінгіт), яка виникла на тлі ГІУ ЦНС, маса тіла при народженні була достовірно меншою у порівнянні як з контрольною, так і з групою дітей з ГІУ ЦНС без інфекційної патології. А саме, серед передчасно народжених дітей основної групи в 33,33 % випадків спостерігали екстремально низьку масу тіла, у 26,67 % випадків – дуже низьку масу тіла та у 20 % – екстремально низьку масу тіла; серед дітей групи порівняння екстремально низька маса тіла була при народженні лише у однієї дитини (7,14 %), дуже низька маса тіла спостерігалась у 28,57 % дітей з ГІУ ЦНС без інфекційної патології. Отримані дані співпадають із опублікованими даними інших досліджень [119, 130].

Зазначимо, що випадки гіпоксичної гіпоксії у хворих на ГІУ ЦНС спостерігаються в 1,55 раза частіше у порівнянні з контрольною групою, що корелює з даними M. Ş. İpek (2019) [119].

Згідно з даними проведеного дослідження, встановлено, що через 3–5 діб після надходження у стаціонар дітей (переважно передчасно народжених) з ГІУ ЦНС приєднувалась інфекційна патологія, у даному випадку менінгіт, що також підтверджено даними нейросонографії та результатами обстеження ліквору. Клініко-неврологічна картина розвитку менінгіту в дітей з ГІУ ЦНС, які були досліджені в роботі, відповідає даним, описаним раніше авторами, котрі вивчали фактори ризику розвитку септичних станів у дітей при ГІУ ЦНС [119, 130, 157].

Отримані результати проведеного нами дослідження ще раз довели, що клінічна картина ГІУ ЦНС поліморфна та не завжди специфічна. Вона відображає не тільки ураження головного мозку, але й інші розлади, в тому числі порушення гемодинаміки та метаболічні розлади. Внаслідок дифузності ураження головного мозку при тяжких гіпоксично-ішемічних ураженнях топічна діагностика уражень ГМ у хворих з ГІУ ЦНС у більшості випадків є складною. У зв’язку з цим тільки ретельна оцінка неврологічного статусу в співставленні його з соматичним статусом дитини, тобто клінічний метод діагностики, надає можливість правильно виставити синдроми уражень нервової системи у новонародженого. Використання методів візуалізації, зокрема НСГ, у досліджених пацієнтів дозволяє підтвердити локалізацію ушкодження ГМ.

Зміни на очному дні є суттєвими при менінгіті у новонароджених [88]. В роботі показано, що у дітей основної групи, у яких на фоні ГІУ ЦНС розвинувся запальний процес (менінгіт), у 7 (28 %) випадках спостерігали розширення вен очного дна, причому серед цих пацієнтів було троє народжених у строк та четверо – передчасно народжені; у п’яти пацієнтів (20%) виявлено крововиливи на очному дні, причому у двох дітей – на фоні розширених вен сітківки (один народжений в строк, один передчасно

народжений), та у трьох хворих – окремо крововиливи в сітківку (один з них був народжений в строк, двоє – передчасно народжені). Описана картина очного дна характеризувала загальні порушення мікроциркуляторного русла у дітей, хворих на ГІУ ЦНС [37].

У роботі показані ознаки незрілості головного мозку, ішемія ГМ та внутрішньошлуночкові крововиливи в передчасно народжених дітей, виявлені на підставі даних НСГ. Отримані параклінічні ознаки ушкодження головного мозку в передчасно народжених співпадали з даними літератури – B. Littwin et al (2018), а також зі структурними змінами головного мозку новонароджених, хворих на менінгіт, за даними НСГ [77].

Біохімічна оцінка тяжкості асфіксії при народженні традиційно проводилася з використанням визначення парціального тиску газів пуповинної крові при народженні, однак даний тест значною мірою не відбиває глибину пошкодження [82].

На теперішній час є багато робіт, присвячених виявленню універсальних біомаркерів пошкодження при ГІУ ЦНС, але метаболічний профіль біомаркерів дає змогу більш повно зрозуміти наслідки травми та визначити шляхи комплексного лікування немовлят із ГІУ ЦНС [185].

У роботі нами встановлено, що у дітей всіх досліджених груп показники рівня гемоглобіну зберігаються в межах вікової норми, але у хворих на менінгіт, який розвинувся на фоні ГІУ ЦНС, простежувалася тенденція до зниження даного показника в порівнянні з хворими інших груп. Це більш характерно для хворих з ГІУ ЦНС, які були доставлені до лікарні з 2-ї до 14-ї доби після народження.

У хворих в основній групі, в яких на тлі ГІУ ЦНС розвинувся запальний процес (менінгіт), рівень загального білку був значно нижче, ніж у дітей в групі порівняння та у групі контролю також незалежно від строку гестації та терміну надходження до лікарні. Отримані дані можуть свідчити про залучення в патологічний стан багатьох органів і систем організму, що характерно для розвитку септичного стану [119, 130].

Серед дітей з інфекційним процесом (менінгіт), який розвинувся на тлі ГІУ ЦНС, спостерігається вірогідне підвищення рівня сироваткового IgM та зменшення рівня IgG у порівнянні з контролем, що вказує на наявність гострого інфекційного процесу та може бути використано в якості додаткового біомаркера для оцінки тяжкості стану дитини.

Відомо, що перинатальна гіпоксія ініціює процеси, що призводять до підвищення проникності клітинних мембран, загибелі нейронів і гліальних клітин [2]. Білок S100, який бере участь у численних внутрішньо- і позаклітинних процесах, у тому числі, що збільшує виживання нейронів і регулює енергетичний метаболізм клітини, розглядається в якості антигіпоксанта [147]. При цьому в низьких концентраціях S100β проявляє нейропротективні властивості, блокуючи NMDA-рецептори і діючи як фактор зростання і диференціювання нейронів і глії; при високій його концентрації він запускає синтез прозапальних цитокінів і призводить до апоптозу нейронів [25].

У дослідженні нами встановлено, що найбільш високі значення білка S100 спостерігались у дітей, які перенесли гостру асфіксію, що підтверджувалося наявністю негативного кореляційного зв’язку між показниками білка S100 у сироватці крові і оцінкою за шкалою Апгар ($r = -0,51$, $p < 0,05$).

Тобто у передчасно народжених з менінгітом підвищення білка S100 у сироватці крові в гострий період захворювання, з одного боку, може сприяти більш тяжкому перебігу запального процесу, а з іншого – бути захисно-компенсаторною реакцією, спрямованою на відновлення пошкоджених структур головного мозку. Важливим було те, що при зменшенні запального процесу, тобто в стадії реконвалесценції менінгіту, відбувалося зниження рівня даного білка до показника здорових доношених новонароджених, що, таким чином, відображає зменшення активності запального процесу. Отримані нами результати про важливість значення рівня білка S100 у сироватці крові дітей з менінгітом, який розвинувся на фоні ГІУ ЦНС, узгоджуються з даними, отриманими в роботах, опублікованих раніше [151, 170], де було описано, що

цей маркер – один із найважливіших прогностичних біомаркерів ГІУ ЦНС у немовлят.

На наш погляд, з огляду на отримані дані і результати проведеного ROC-аналізу, визначення білка S100 у сироватці крові передчасно народжених доцільно використовувати в якості додаткового біохімічного маркера на етапі діагностики менінгіту.

Відомо, що вплив гіпоксії реалізує руйнівну дію шляхом зміни структури і функції клітинних мембран, особливо нейронів головного мозку. При цьому механізми розвитку ішемії мозку у доношеної і передчасно народженої дитини є різними і мають певні особливості. Незалежно від виду гіпоксії, в її основі лежить недостатність клітинної системи мітохондріального окисного фосфорилювання, що призводить до метаболічних і структурних зрушень у різних органах і тканинах, накопичення лактату, розвитку ацидозу, який активує деякі фосфоліпази і протеази, в тому числі і фосфоліпазу А2 [14]. Активація фосфоліпази А2, зі свого боку, викликає розпад фосфоліпідів та інших ліпідовмісних структур клітини з утворенням великої кількості ВЖК, що підсилює ацидоз [148].

У дослідженнях F.M. El-Gendy (2018) було доведено, що фосфоліпаза А2 виступає діагностичним та прогностичним фактором у новонароджених із сепсисом [94]. У дисертаційному дослідженні встановлено, що підвищення рівня фосфоліпази А2 виявлялося не тільки у новонароджених з менінгітом, а й у дітей з перинатальними ураженнями ЦНС неінфекційного ґенезу. Слід зазначити, що у новонароджених з менінгітом у періоді реконвалесценції не відбувалося належного зниження фосфоліпази А2 у сироватці крові, що свідчить не тільки про збереження активності процесів перекисного окислення ліпідів, а й може свідчити про руйнування мембран клітин [148]. Найвищі показники фосфоліпази А2 були відзначені у доношених новонароджених із перинатальними ураженнями ЦНС, що є відображенням активності процесів перекисного окислення ліпідів. При цьому зміст фосфоліпази А2 у сироватці крові передчасно народжених як основної групи, так і групи порівняння, були

достовірно нижче ніж у доношених з перинатальними ураженнями ЦНС (p <0,05). Виявлені низькі концентрації даного маркера у передчасно народжених з патологією ЦНС у порівнянні з доношеними, на наш погляд, може бути пов'язано із застосуванням у терапії передчасно народжених ряду препаратів, що інгібують синтез даного ферменту, в тому числі глюкокортикостероїдів [36].

Таким чином, підвищення активності фосфоліпази А2 у сироватці крові не було специфічним діагностичним маркером менінгіту у передчасно народжених, а відображало процеси ураження ЦНС незалежно від етіології захворювання.

У роботі встановлено, що у передчасно народжених немовлят має місце гіпергомоцистеїнемія. Максимальний вміст гомоцистеїну в сироватці крові спостерігали у дітей з інфекційним процесом (менінгітом), який розвинувся на тлі ГІУ ЦНС. Отже, визначення рівня гомоцистеїну надає змогу швидко та достовірно підтвердити формування гнійного менінгіту і вчасно розпочати лікування, що підвищить ефективність терапії, знизить кількість ускладнень.

У дисертації також досліджено, що рівень нітротирозину у новонароджених менше 1,38 може розглядатись як статистично значимий індикатор нітрозативного стресу і предиктор розвитку менінгіту у дітей з ГІУ ЦНС, народжених передчасно. Так, вірогідність розвитку менінгіту у дітей з ГІУ ЦНС, народжених передчасно, з низьким рівнем нітротирозину в 2,7 раза більше ніж у доношених з синдромами ушкодження ЦНС (p<0,05) і в 8 разів вище (p<0,05) ніж у доношених відносно здорових дітей.

Для дослідження зв'язку між ознаками, які можуть супроводжувати розвиток оксидантного стресу (клінічно значущі фактори-предиктори), і рівнем гомоцистеїну як ймовірним індикатором інтенсивності оксидантного стресу, було використано лінійну множинну регресію.

У проведеному дослідженні з 53 ознак, що вимірювались, відібрано такі, що мали високу клінічну значимість і задовольняли головним умовам проведення регресійного аналізу (була відсутня кореляція між факторами). Розроблено декілька регресійних моделей, з-поміж яких було обрано

статистично значущу модель (p=0,04), найбільш відповідну до фактичних даних (R^2>>0) .

$$Y=22,33^*+0,008x_1+0,09x_2 * -0,003x_3+0,16x_4^*- 0,13x_5 – 0,41x_6 \quad (1)$$

де певним змінним відповідають наступні ознаки:

Y – прогнозований рівень гомоцистеїну;

x_1 – білірубін;

x_2 – загальний білок;

x_3 – маса при народженні

x_4 – кількість діб штучної вентиляції легень (ШВЛ);

x_5 – оцінка за шкалою Апгар

x_6- термін гестації

* коефіцієнти регресії значущі при рівні вірогідності p<0,05 (рис.6.1.)

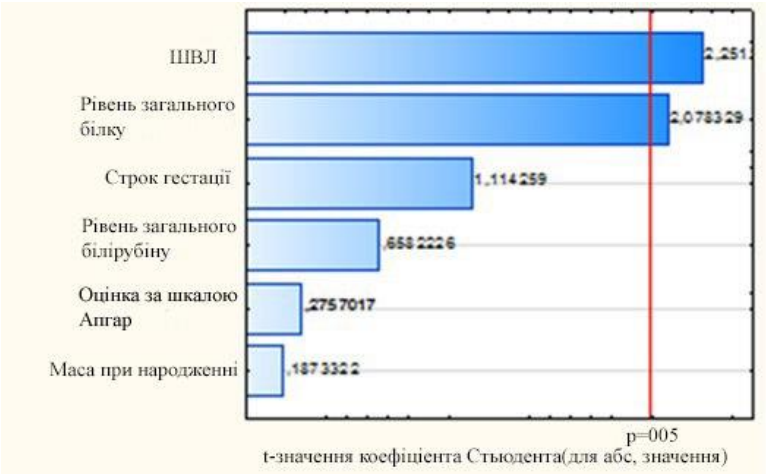


Рис. 6.1. Карта Парето коефіцієнтів регресії

Статистична значимість моделі, яку перевіряли за допомогою критерію Фішера (F=2,34), свідчить про наявність асоціації між показниками гомоцистеїну та вищевказаного набору змінних, що описують статус хворої дитини. Хоча, згідно шкали Чеддока, сила зв’язку між досліджуваними

змінними слабка, в той же час, доведено, що виокремлена сукупність факторів значуще пов'язана з рівнем гомоцистеїну.

Аналіз статистичної значимості бета-коефіцієнтів показав, що найбільш інформативними є показники загального білка (p=0,04) та кількісті діб штучної вентиляції легень (p=0,03) (табл. 6.1.)

Таблиця 6.1. Оцінка інформативності параметрів за коефіцієнтами множинної лінійної регресії

Параметри	M[95% CI]	ГЦ - t	ГЦ - p	ГЦ - Бета)
Довільна змінна	22,32[2,09; 42,57]	2,2	0,03	
Білірубін	0,008 [-0,02; 0,03]	0,66	0,51	-0,09
Заг. білок	0,09 [0,003; 0,18]	2,08	0,04	0,28
М тіла при народж.	-0,003 [-0,003;0,004]	0,19	0,85	-0,05
ШВЛ, кількість діб	0,16 [-0,18; 0,30]	2,25	0,03	0,32
Оцінка за Апгар	-0,13 [-0,81; 1,07]	0,28	0,78	-0,04
Строк гестації	-0,41 [-1,15; 0,32]	-1,11	0,27	-0,302

Рівняння регресії (1) описує характер зв'язку між рівнем гомоцистеїну Y та значущими факторами ризику x_1 та x_4 як прямий. При цьому підвищення рівня загального білка на 1 одиницю або зростання кількості діб ШВЛ на одну добу може бути пов'язане зі зростанням рівня гомоцистеїну Y на величину 0,09 або 0,16 одиниць відповідно, що зі свого боку може сприяти підвищенню ймовірності виникнення менінгіту.

Ці результати аналізу підтверджують зроблені клінічні висновки.

В ході аналізу взаємної залежності рівня нітротирозину та факторів стану дитини було отримано рівняння (2)

$$Y=1,28^* +0,002x_1^*-0,004\ x_2^* -0,003\ x_3 +0,01\ x_4^* + 0,02x_5 \qquad (2)$$

де:

Y – прогнозований рівень нітротирозину

x_1 — гемоглобін*

x_2 –показник рівня білірубіну *

x_3 –кількість діб на ШВЛ

x_4 – строк гестації*

x_5 — оцінка за Апгар

* коефіцієнти регресії значущі при рівні вірогідності $p<0,05$

Рівняння регресії є статистично значущим ($R^2>>0$; $F=5,3$; $p=0,0003$) та відповідає помірному (за шкалою Чеддока) зв'язку між факторами. На відміну від регресійного рівняння для гомоцистеїну, найбільш впливовими предикторами для визначення змін рівня нітротирозину виявився рівень гемоглобіну ($p=0,04$), рівень білірубіну ($p =0,04$) та строк гестації ($p=0,02$). Напрям зв'язку між рівнем гомоцистеїну та гемоглобіном та строком гестації прямий, а з рівнем білірубіну – зворотний. Таким чином, достовірно доведено, що зменшення рівня гемоглобіну або строку гестації дитини на одиницю, може бути пов'язане зі зменшенням рівня нітротирозину на 0,002 та 0,01 одиницю, що також може збільшувати вірогідність розвитку нітростресу та зміну перебігу хвороби, погіршення стану та виникнення загрози розвинення менінгіту. Так само доведено, що зростання рівня білірубіну на одиницю може бути пов'язаним зі зменшенням рівня нітротирозину на 0,004 одиниці.

Лабораторне дослідження СМР є невід'ємною частиною загальних лабораторних досліджень при підозрі на менінгіт [141]. Хворим, у яких на тлі ГІУ ЦНС розвинувся гнійно-запальний процес (менінгіт), проводили дослідження спинномозкової рідини, оцінювали наявність нейтрофілів, лімфоцитів, рівень загального цитозу, наявність та вміст білка; проводили реакцію Панді, яку оцінювали в «±».

Лікування дітей, у яких було діагностовано інфекційну патологію (менінгіт) на тлі ГІУ ЦНС, з моменту постановки діагнозу включало отримання

терапії (згідно з наказом 354 від 09.07.2004 р.), яка в умовах стаціонару містила: антибактеріальну терапію; дезінтоксикаційну терапію; посиндромну терапію (антиконвульсанти, дегідратаційну терапію тощо). Всі обрані напрямки етіопатогенетичної терапії дітей з інфекційною патологією (менінгіт), яка розвинулась на тлі ГІУ ЦНС, потребують індивідуального підходу до кожного хворого та необхідні для досягнення максимальної ефективності лікування та зменшення тяжкості та кількості неврологічних ускладнень у майбутньому [108, 122, 154].

Частина дітей з перинатальним ураженням ЦНС у подальшому житті можуть мати неврологічний дефект різного ступеня тяжкості [56, 60]. Це більш вірогідно, якщо діти були передчасно народжені [57, 59]. Катамнестичний аналіз клініко-неврологічного дослідження розвитку дітей, у яких у періоді новонародженості було діагностовано інфекційний процес (менінгіт), що розвинувся на тлі ГІУ ЦНС, встановив, що серед неврологічних синдромів, які залишились у хворих через три місяці після народження, перше місце займав гіпертонус м’язів, котрий у низці випадків супроводжувався наявністю гідроцефального синдрому; на другому місці спостерігали затримку стато-моторного та передмовленнєвого розвитку, що не суперечить даним А.Н. Стрижакова (2016), E. Bayram et al (2012), S. Bolisetty (2021), A.J. Tsai et al. (2014), A. Perez et al (2013), які описували віддалені прогнози неврологічного розвитку у передчасно народжених дітей [63] з ВШК та ГІУ ЦНС [83, 138, 139], на тлі гіпотермії [162, 175] та даним М.І. Медведєва (2011), який описав наслідки перинатальних ГІУ ЦНС у дітей, народжених у строк [42]. У 3 дітей основної групи в періоді новонародженості була діагностована оклюзійна гідроцефалія, що обумовило необхідність встановлення ЛШС (лікворо-шунтуючої системи). Серед усіх передчасно народжених дітей з цією патологією 59,09 % не демонстрували наявність неврологічної патології при клініко-неврологічному дослідженні на третьому місяці життя, що пов’язано з призначенням мультитаргетної терапії та раннього впровадження засобів фізичної реабілітації.

У результаті огляду дітей в 6–9 місяців у 7 дітей основної групи зберігалась затримка стато-моторного та передмовленнєвого розвитку.

Результати катамнестичного дослідження за соматичним і нервово-психічним розвитком дітей з інфекційно-запальним процесом (менінгіт), який розвинувся на фоні ГІУ ЦНС, котрі регулярно отримували на першому році життя курси індивідуальної комплексної реабілітації із застосуванням сучасних методів і технологій відновлення здоров’я, в тому числі корекційно-педагогічного впливу, показали зменшення тяжкості неврологічних порушень, а також послідовне оволодіння дітьми рухових і соціальних навичок. Таких результатів можна досягти тільки при наданні комплексного терапевтичного впливу в ранньому неонатальному періоді та упродовж першого року життя, при дотриманні індивідуального підходу у виборі методик реабілітації і режиму навантаження.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальне проблемне питання медицини, що полягає у визначенні маркерів ранньої діагностики та прогнозу розвитку інфекційної патології (менінгіту) в новонароджених з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи.

1. Патологія другої половини вагітності та загроза її переривання частіше виявлялися в акушерському анамнезі новонароджених, що народилися з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку.

2. Інфекційно-запальні ускладнення (менінгіт) в періоді новонародженості частіше виникали у дітей з низькою масою тіла при народженні та показниками за шкалою Апгар до 5 балів.

3. Ускладення перебігу ГІУ ЦНС в формі менінгіту відбувалося вдвічі частіше в передчасно народжених, ніж у доношених. У пацієнтів з менінгітом у періоді новонародженості виявлялися ВШК вдвічі частіше ніж у дітей з ГІУ ЦНС, перебіг якого відбувався без інфекційних ускладнень.

4. Високий рівень гомоцистеїну є важливим показником оксидантного стресу і предиктором розвитку менінгіту в дітей, народжених передчасно. Рівень гомоцистеїну в сироватці крові залежить від гестаційного віку дитини та має зворотній кореляційний зв’язок ($r= -0,62$ $p<0,05$).

5. На підставі розробленої математичної моделі показані ризики виникнення інфекційної патології (менінгіту) в періоді новонародженості в дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС.

6. Визначення рівня нітротирозину та протеїну S100 надають можливості прогнозувати ризики виникнення інфекційних ускладнень (менінгіту) в новонароджених з ГІУ ЦНС.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У передчасно народжених дітей доцільно визначати рівень гомоцистеіну та нітротирозину у сироватці крові для прогнозування розвитку можливих інфекційних ускладнень.

2. Рекомендується визначати рівень протеіну - S-100 у передчасно народжених дітей для раннього виявлення розвитку інфекційних ускладнень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Афонасьева Т.М. Эндотелиальная дисфункция. возможности ранней диагностики. *The Journal of scientific articles "Health and Education millenium"*. 2016. Vol. 18. N. 11. P. 101-104. URL: http://www.aps.unmc.edu (дата звернення: 21.05.2021).
2. Белобородова Н.В., Дмитриева И.Б., Черневская Е.А. Диагностическая значимость белка s100b при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2011. № 7 (6). С. 72–76.
3. Березовская Т.С., Мироманова Н.А. Диагностическое значение определения гомоцистеина в сыворотке крови у детей при нейроинфекциях. *Журнал инфектологии*. 2018. Т. 10. № 1. С. 36–144. URL: http://niidi.ru/journal/tome-10/t10-n1.pdf#page=42 (дата звернення: 21.05.2021).
4. Блинов Д.В. Белковые маркеры гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016. Т. 10. № 2. С. 55–64.
5. Блинов Д.В. Современные подходы к патогенезу и прогнозированию исходов гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012. Т. 6. № 3. С. 34–38. URL: http://www.gynecology.su (дата звернення: 21.05.2021).
6. Брыксина Е.Ю. Патогенетические аспекты перинатального поражения центральной нервной системы и особенности неврологического статуса недоношенных детей. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 4. URL: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21319 (дата звернення: 21.05.2021).
7. Буховец Б.О. Применение современных методик в коррекции сенсо-моторного развития у детей с органическими поражениями ЦНС. *Наука і освіта*. 2014. № 4. С. 32–39.
8. Васильева М.А., Потапова В. Е. Дифференциальная диагностика поражений ЦНС у новорожденных: значение ликворологического

исследования. *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации :* материалы 72-й науч. сес. сотр. ун-та. Витебск : ВГМУ. 2017. С. 246–248. URL: http://elib.vsmu.by/handle/123/12302 (дата звернення: 21.05.2021).

9. Власюк В.В. Клинико-морфологическая классификация внутрижелудочковых кровоизлияний в мозг. *Вопросы современной педиатрии*. 2013. № 6. С. 48–52.

10. Возможности ROC-анализа для категоризации переменных в модели прогноза исхода оперативного лечения у пациентов с болезнью Меньера / А.А. Корнеенков, С.В. Лиленко, А.С. Лиленко, Е.Э. Вяземская, В.М. Бахилин. *Российская оториноларингология*. 2018. № 4 (95). С. 62–68.

11. Волотко Л.О. Вміст нітротирозину у сироватці крові передчасно народжених дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, яке ускладнилось інфекційним процесом. *Здобутки та перспективи розвитку перинатальної неврології в Україні*. 2019. Ч. 1. С. 12–13.

12. Волотко Л.О. Математичний аналіз оцінки рівня гомоцистеїну у сироватці крові, як предиктора розвитку менінгіту у новонароджених з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020. Т. 5. № 6 (28). С. 102–110.

13. Волотко Л.О. Проблема своєчасної діагностики та ранньої реабілітації у дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку. *Соціальна педіатрія та реабілітологія*. 2018. № 15–16. С. 47–48.

14. Воронина Т.А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. Антигипоксанты. *Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии*. 2016. № 1. С. 63–70.

15. Восстановительная неврология: Инновационные технологии в нейрореабилитации / под ред. Л.А. Черниковой. Москва : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. 344 с.

16. Гипоксически-ишемические повреждения центральной нервной системы у новорожденных. / О.И. Изюмец, Л.И. Лайко, Р.А. Гомон, М.В. Добижа, Т.П. Неживенко, И.Е. Шамрай. *Современная педиатрия*. 2013. № 7. С. 136–139.

17. Глухов Б.М., Булекбаева Ш.А., Байдарбекова А.К. Отдаленные последствия внутрижелудочковых кровоизлияний перинатального периода у детей. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2014. № 4. С. 7–8.

18. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека. / И.И. Мирошниченко, С.Н. Птицына, Н.Н. Кузнецова, Ю.М. Калмыков. *Рос. Мед. Журнал*. 2009. № 4. С. 224–226.

19. Гуреев В.В. Эндотелиальная дисфункция – центральное звено в патогенезе гестоза. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2012. № 4 (123). Вып. 17/1. С. 5–12.

20. Дунаевская С.С., Винник Ю.С. Значение гомоцистеинемии в оценке тяжести острого панкреатита. Забайкальский медицинский вестник. 2015. № 3. С. 13–16. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=24146747 (дата звернення: 21.05.2021).

21. Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Дубініна Т.Ю. Стратегічні напрямки реконструкції системи охорони здоров’я новонароджених та дітей України. *Соціальна педіатрія та реабілітологія*. 2018. № 1–2 (13–14). С. 7–14.

22. Ианг И., Розенберг Г. А. Повреждение гематоэнцефалического барьера при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Stroke*. 2012. № 1. С. 91–96.

23. Икоева Г. А. Клинико-неврологическая и нейрофизиологическая оценка эффективности двигательной реабилитации у детей с церебральным параличом при использовании роботизированной механотерапии и чрескожной электрической стимуляции спинного мозга. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.* 2016. Т. 4. № 4. С. 47–48.

24. Ишутина Н.А. Активность фосфолипазы а2 и состояние процессов перекисного окисления липидов в периферической крови у беременных с герпес-вирусной инфекцией. *Успехи современного естествознания*. 2013. № 2. С. 12–14.

25. Кадырова И.А., Миндубаева Ф.А., Грижибовкий А.М. Систематический обзор методов прогнозирования исхода мозгового инсульта. *Экология человека*. 2015. № 10. С. 55–64.

26. Клещенко Е.И., Шимченко Е.В., Голосеев К.Ф. Использование диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии для выявления гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных. *Педиатрическая фармакология*. 2014. Т. 11. № 1. С. 69–73.

27. Клименко Т. М., Тарасова И. В., Касян С. Н. Перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы: современный взгляд на проблему. *Вопросы практической педиатрии*. 2013. Т. 8. № 4. С. 40–45.

28. Климов В. А. Эндотелиальная дисфункция при осложненном течении беременности. *Зб. наук. праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2014. Вип. 1/2 (33/34). С. 165–167.

29. Клинико-диагностическая характеристика внутрижелудочковых кровоизлияний в неонатальном периоде / Т.С. Подлевских, И.В. Попова, А.Н. Токарев, В. А. Беляков. *Современные технологии в диагностике и лечении*. 2012. № 1. С. 35–39. URL: http://rdkb.ru/files/file284.pdf (дата звернення: 21.05.2021).

30. Кореновский Ю.В., Ельчанинова С.А. Биохимические маркеры гипоксических перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012. № 2. С. 3–7.

31. Краснов А.В. Астроцитарные белки головного мозга: структура, функции, клиническое значение. *Неврологический журнал.* 2012. № 1. С. 37–42.

32. Кузнецова В. С. Эффективность комплексной реабилитации в условиях детской поликлиники детей, перенесших церебральную ишемию в перинатальном периоде. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2017. Т. 20. № 3. С. 4–7.

33. Кушнарева М.В. Особенности имунного статуса и систем интерферона у детей раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016. № 3. С. 12–15.

34. Ледяйкина Л. В. Структурно-функциональные свойства гемоглобина при перинатальных поражениях ЦНС у новорожденных детей и возможности их коррекции. *Педиатрия*. 2015. Т. 94. № 1. С. 27–33.

35. Литвинов А.А., Волотова Е.В. Фокальная ишемия головного мозга у крыс на фоне недостаточности эстрогенов и эндотелиальной дисфункции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. № 8 (2). С. 56–62.

36. Максимов М.Л. Глюкокортикостероиды – есть ли отличия? Метилпреднизолон: от фармакологических преимуществ к клиническим. *Поликлиника*. 2016. № 5-1. С. 29–34.

37. Малюжинская Н.В., Полякова Н.В. Микроциркуляторные нарушения у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2017. № 2 (62). С. 78–80.

38. Маркелова Е.В., Зенина А.А., Кадыров Р.В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга. *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 5. URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=28099 (дата звернення: 22.05.2021).

39. Маркеры повреждения нейронов и глии в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей / Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, Т.В. Бессонова, Н.Е. Монахова, С.Г. Григорьев. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017. 62(4). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/markery-povrezhdeniya-neyronov-i-glii-v-tserebrospinalnoy-zhidkosti-pri-meningitah-u-detey (дата звернення: 22.05.2021).

40. Мартинюк В.Ю., Леженко Г. О., Волотко Л.О. Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у новонароджених, що народилися передчасно Пат. №137635 Україна МПК (2019.01) G01N33/00G01N33/50(2006.01). № u2019 04976, 10.05.2019, опуб.2 5.10.2019., бюл. № 20.

41. Мартинюк В.Ю., Леженко Г. О., Волотко Л.О. Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у передчасно народжених новонароджених. Пат. №137340 Україна МПК (G01N33/50(2006.01)). № u2019 04986, 10.05.2019, опуб.

10.10.2019., бюл. №19 (Автору належить участь у розробці патенту, узагальнення результатів).

42. Медведев М. И. Последствия перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных новорожденных: диагностика и принципы восстановительного лечения. *Педиатрия*. 2011. Т. 90. № 1. С. 66–70.

43. Намазова-Баранова Л.С., Деев И.А., Кобякова О.С. и др. Особенности соматической патологии у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016. Т. 15. № 4. С. 140–149. URL: https://doi: 10.20538/1682-0363-2016-4-140-149 (дата звернення: 22.05.2021).

44. Наумов А.В., Гриневич Т.Н., Найдина В.М. Гомоцистеин в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2012. № 1 (49). С. 9–19. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=17588405 (дата звернення: 22.05.2021).

45. Наумов А.В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы. Минск : Профессиональные издания. 2013. 312 с.

46. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы / Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова, А.А. Вильниц, Е.Ю. Скрипченко. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016. № 4. С. 9–22. URL: https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/347/376 (дата звернення: 22.05.2021).

47. Основи соціальної педіатрії : навч.-методичний посіб.: у 2-х т. / За ред. В.Ю. Мартинюка. Т. 1. Київ : ФОП Верес О. І., 2016. 480 с.

48. Основи соціальної педіатрії : навч.-методичний посіб.: у 2-х т. / За ред. В.Ю. Мартинюка. Т.2. Київ : ФОП Верес О. І., 2016. 480 с.

49. Основные положения бобат-терапии / Н.С. Ахметова, Т.В. Варзина, А.А. Кизатова, М.Б. Сейсембекова. *Вестник КазНМУ*. 2014. № 2(1): 24–26.

50. Особенности показателей иммунного статуса у новорожденных недоношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями / Т.Б. Касохов, А.Н. Шляйхер, З.С. Мерденова, М.Р. Битакова, И.С. Дзгоева. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013. № 3. С. 98–100.

51. Павлюкова Е.В., Давыдова И.В., Лазуренко С.Б. Возможности профилактики и восстановительного лечения последствий перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018. 15 (2). С. 159–167. https://doi: 10.15690/pf.v15i2.1872 (дата звернення: 22.05.2021).

52. Передчасно народжені діти: сучасний погляд на постнатальну адаптацію та стан здоров'я у ранньому віці / В.І. Похилько, Г.М. Траверсе, С.М. Цвіренко, Л. А. Жук. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 1. Т. 2 (127). С. 22–26.

53. Показатели иммунного статуса у новорожденных недоношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями / Т.Б.Касохов, З.А. Цораева, З. С. Мерденова, Л.К. Цораева, А.Н. Шляйхер, В.В. Касохова, А.И. Мазур *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 2. URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24370 (дата звернення: 22.05.2021).

54. Прилуцкая В.А. Бактериальные менингиты у новорожденных детей: учеб.-метод. пособие. Минск : БГМУ, 2011. 48 с.

55. Принципы этапного выхаживания недоношенных детей / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. Москва : ПедиатрЪ; 2013. С. 85–94.

56. Прусаков В.Ф. Роль перинатальных повреждений нервной системы в формировании неврологической патологии детского возраста. *Вестник современной клинической медицины*. 2016. Т. 9. № 2. С. 65–71.

57. Рафикова Ю.С. Недоношенность и ее отдаленные метаболические последствия у детей и подростков. *Pediatriya named after GN Speransky*. 2015. Т. 94. №. 5. URL: https://www.mdpi.com/1424-8247/7/5/545/htm (дата звернення: 22.05.2021).

58. Реабилитация детей с поражением центральной нервной системы / Т.Т. Батышева, А.И. Крапивкин, А.Д. Царегородцев, В.С. Сухоруков, С.В. Тихонов. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017. 62:(6). С. 7–15. URL: DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–6–7–15 (дата звернення: 22.05.2021).

59. Ремнева О.В. Прогнозирование и ранняя диагностика тяжелых церебральных расстройств у недоношенных новорожденных. *Педиатрия*. 2015. Т. 1. С. 13–18.

60. Сакаева Д.Р. Нервно-психический профиль детей раннего возраста с гипоксически-ишемическим повреждением ЦНС и врожденными пороками сердца. *Вестник Медицинского стоматологического института*. 2013. №. 1. С. 31–35.

61. Семенова К.А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и детским церебральным параличом. Москва : Закон и порядок, 2007. 616 с.

62. Сороковикова Т.В., Чичановская Л.В., Корнюшо Е.М. Клинико-анамнестические и нейросонографические особенности перинатальных поражений центральной нервной системы. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2015. №. 3. С. 18–20.

63. Стрижаков А.Н. Прогнозирование поражений центральной нервной системы плода при преждевременных родах. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016. Т. 15. №. 2. С. 31–42.

64. Тиол-дисульфидное равновесие – определяющий фактор резистентности нейронов к нитрозирующему стрессу в условиях ишемии мозга (обзор литературы) / Ю.М. Колесник, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев и др. *Журнал НАМН України*. 2013. Т. 19. (11). С. 3–11.

65. Тріщинська М.А., Свистільник В.О. Клінічний випадок синдрому сімейних судом із пароксизмальним хореоатетозом, що зумовлений мутацією гена PRRT2. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 21. № 6 (117). С. 853–859. URL: DOI: 10.14739/2310-1210. 2019.6.186722 (дата звернення: 22.05.2021).

66. Уровень гомоцистеина и состояние гемостаза как сопряженные маркеры благополучия фетоплацентарного обмена / М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, И.И. Скирда, О.А. Рыжова, О.Н. Сыса. *Здоровье женщины*. 2015. № 6 (102). С. 94–96.

67. Храпов Ю.В., Поройский С.В. Роль биомаркеров повреждения вещества головного мозга в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозировании исходов тяжелой черепно-мозговой травмы. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2013. № 2. С. 10–20.

68. Ширалиева Р.К., Гурбанова Г.М., Рагимова Н.Д. Особенности перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей с внутриутробными вирусными инфекциями. *Фундаментальные исследования*. 2012. № 10 (ч. 2). С. 367–370.

69. Шунько Є.Є. Впровадження концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги в Україні. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2011. Т. 1. № 1. С. 10–16.

70. Якушева Е.Н., Черных И.В., Шулькин А.В. Ишемия и ишемия-реперфузия как модулятор функционирования белка-транспортера гликопротеина-Р. *Фармация и фармакология*. 2015. (5s). С. 124–125.

71. A putative role for homocysteine in the pathophysiology of acute bacterial meningitis in children (2014) / Coimbra Roney Santos, Calegare Bruno Frederico Aguilar, Talitah Michel Sanchez Candiani, & and Vânia D'Almeida. *BMC Clin Pathol*., vol.14, 43. https://doi: 10.1186/1472-6890-14-43

72. A survey on current practice in the neurosurgical management of preterm infants with posthemorrhagic hydrocephalus in Germany (2013). / U.M. Mauer, L. Unterreithmeir, A. Jahn, & W. Wagner. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 74 (2), 82-86.

73. Adcock, L.M. (2011). Clinical manifestations and diagnosis of intraventricular hemorrhage in the newborn. http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-intraventricular-hemorrhage-in-the-newborn

74. Al, Y. G., Srour, M., & Wintermark, P. (2014). Risk factors for intraventricular hemorrhage in term asphyxiated newborns treated with hypothermia. *Pediatric neurology*, vol. 50, 6, 630-635.

75. Al-Abdi Sameer, Yaseen & Al-Aamri Maryam, Ali (2014). A Systematic Review and Meta-analysis of the Timing of Early Intraventricular Hemorrhage in

Preterm Neonates: Clinical and Research Implications. *J Clin Neonatol*., Apr-Jun; 3(2), 76-88. http://doi: 10.4103/2249-4847.134674

76. Allen, K.A. (2013). Treatment of intraventricular hemorrhages in premature infants: where is the evidence? *Adv Neonatal Care*, 13,127 -130.

77. Bacterial meningitis in neonates and infants – the sonographic picture (2018). / Błażej Littwin, Andrzej Pomiećko, Monika Stępień-Roman, Zeno Spârchez, & Wojciech Kosia *J Ultrason*, vol. 18(72), 63-70. http://doi: 10.15557/JoU.2018.0010

78. Ballabh, P. (2014) Advances in Neonatal Neurology, An Issue of Clinics in Perinatology. *Elsevier Health Sciences*, vol. 41, 1. https://www.perinatology.theclinics.com/article/S0095-5108(13)00147-4/pdf

79. Baud, O., & Aujard, Y. (2013). *Neonatal bacterial meningitis. Handbook of Clinical Neurology*, ch. 112,1109-1113.

80. Bhat,Venkatraman & Bhat, Varun (2014). Neonatal neurosonography: A pictorial essay. *Indian J Radiol Imaging*, vol. 24(4), 389-400. https://doi: 10.4103/0971-3026.143901

81. Biomarkers of oxidative stress in fetal and neonatal diseases (2012) / S. Perrone, M.L. Tataranno, G. Stazzoni, & G. Buonocore. *J Matern Fetal Neonatal Med*, vol. 25, 2575-8.

82. Blood biomarkers for evaluation of perinatal encephalopathy-state of the art (2018) / E.M. Graham, A.D.Everett, J.-C. Delpech, & F.J. Northington. *Curr Opin Pediatr*, vol. 30(2), 199-203. https://doi: 10.1097/MOP.0000000000000591

83. Bolisetty, S., Dhawan, A., & Abdel-Latif, M. (2014). Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes in Extreme Preterm Infants. *Pediatrich*, vol. 133(1), 52-62.

84. Casale, J., & Varacallo, M. (2018). Biochemistry, Phospholipase A2. *StatPearls Publishing*, Jan. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534851/

85. CC and CXC chemokines are pivotal mediators of cerebral injury in ischaemic stroke (2011)./ M. Mirabelli-Badenier, V. Braunersreuther, G.L. Viviani, F. Dallegri, A. Quercioli, & E. Veneselli et al. *Thromb Haemost*, vol. 105, 409-20.

86. Cerebral haemorrhage in preterm neonates: does cerebral regional oxygen saturation during the immediate transition matter? (2015) / N. Baik, B. Urlesberger, B. Schwaberger, G.M. Schmölzer, A. Avian, & G. Pichler. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*., 100(5), F422-F427.

87. Chatue Kamga, H.B. (2016). Neuroimaging Complication of Neonatal Meningitis in Full-Term and Near-Term Newborns: A Retrospective Study of One Center. *Global Pediatric Health*, vol. 3, 233.

88. Chaudhary, M., Shah, D.N., & Sharma, P. R. (2012). Ocular Manifestations of Meningitis in Children. *Journal of Nepal Paediatric Society*, vol. 32(2). https://DOI: 10.3126/jnps.v32i2.5534

89. Damage Mechanisms to Oligodendrocytes and White Matter in Central Nervous System Injury: The Australian Context (2020). / Andrew Warnock, Lillian M. Toomey, Alexander J. Wright, Katherine Fisher, Yerim Won, Chidozie Anyaegbu, & Melinda Fitzgerald. *Journal of Neurotrauma*, vol. 37, 5. https://doi.org/10.1089/neu.2019.6890

90. Davis, J., & Goadrich, M. (2006). The Relationship Berween Precision- Recall and ROC Curves. *Proc. of 23 International Conference of Machine Learning.* Pittsburg, PA. 148: 233-240.

91. De Vries, L.S., Brouwer, A.J., & Groenendaal, F. Posthaemorrhagic ventricular dilatation: when should we intervene? (2013). *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed*., № 98 (4). https://fn.bmj.com/content/98/4/F284

92. De Vries, L.S., Benders, M.J., & Groenendaal, F. (2015). Progress in neonatal neurology with a focus on neuroimaging in the preterm infant. *Neuropediatrics*, vol. 46(4), 234-241. https://doi: 10.1055/s-0035- 1554102.30

93. Diagnostic significance of S100 protein and phospholipase A2 in bacterial injures of CNS in premature infants (2020) / Gennadiy Lezhenko, Olena Pashkova, Kateryna Samoylyk, & Liudmyla Volotko. *Biological Markers and Guided Therapy* (Bulgaria), vol.7,1, 1-15.

94. Diagnostic value of apolipoprotein A1 in neonatal sepsis (2018) / F.M. El-Gendy, D.M. El-Lahony, D.A.R. Midan, & W.M.A. Shaban. *Menoufia Medical Journal*, vol. 31(3), 1011.

95. Douglas-Escobar, M., & Weiss, M.D. (2015). Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. A Review for the Clinician. *JAMA Pediatrics*, vol. 169(4), 397-403. https://doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3269

96. Effectiveness of Bobath therapy on balance in cerebral palsy (2018). / Erdoğan Kavlak1, Ayşe Ünal1, Fatih Tekin1, & Filiz Altuğ. *Cukurova Med J.*,43(4):975-981. https://DOI: 10.17826/cumj.375565

97. El-Atawi, K., Elhalik, M., Kulkarni, T., Abdelsamed, A., Alexander, L., & Satyan, A. (2016). Risk Factors, Diagnosis, and Current Practices in the Management of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: A Review. *Acad J Ped Neonatol*., 1(3), 555-561. https://DOI: 10.19080/AJPN.2016.01.555561

98. Ependymal cell contribution to scar formation after spinal cord injury is minimal, local and dependent on direct ependymal injury (2017). / Y. Ren, Y. Ao, T.M. O'Shea, J.E. Burda, & A.M. Bernstein. *Sci Rep*.,7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5259707/

99. Evaluation of the S100 protein A12 as a biomarker of neonatal sepsis (2018). / Angie Tosson, Kirsten Glaser, Toni Weinhage, & Dirk Foell. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 33(16):1-191. https://DOI: 10.1080/14767058.2018.1560411

100. Fan, X., Kavelaars, A., & Heijnen, C.J. (2010). Pharmacological neuroprotection after perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Curr Neuropharmacol*, 8(4), 324-334. https://doi: 10.2174/157015910793358150

101. Ferriero, D.M. (2016). The vulnerable newborn brain: imaging patterns of acquired perinatal injury. *Neonatology*, vol. 109, 4, 345-351.

102. Functions of S100 Proteins / R. Donato, B.R. Cannon, G. Sorci, F. Riuzzi, K. Hsu, D.J. Weber, & C.L. Geczy (2013). *Current Molecular Medicine*, 13(1), 24-57(34). https://doi.org/10.2174/156652413804486214

103. Gahlot, A., & Joshi, A. Role of neurosonography in neonates with clinically suspected intracranial pathology (2019). *Int J Res Med Sci*., vol. 7(6), 2302-2306. http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20192517

104. Gallacher, D.J., Hart, K., & Kotecha, S. (2016). Common respiratory conditions of the newborn. *Breathe*, vol. 12(1), 30-42. http://doi: 10.1183/20734735.000716

105. Garg, S.K., Kipnis, J., & Banerjee, R. (2009). IFN-gamma and IL-4 differentially shape metabolic responses and neuroprotective phenotype of astrocytes. *J Neurochem*,108,1155-1166.

106. Gelderblom, M., Weymar, A., & Bernreuther, C. (2012). Neutralization of the IL-17 axis diminishes neutrophil invasion and protects from ischemic stroke. *Blood*., vol. 120, 3793-3802.

107. Gordon, S.M., Srinivasan, L., & Harris, M.C. (2017). Neonatal meningitis: overcoming challenges in diagnosis, prognosis, and treatment with omics. *Frontiers in pediatrics*, vol. 5, 139.

108. Gray, J.W., Ubhi, H., & Milner, P. (2014). Antimicrobial treatment of serious gram-negative infections in newborns. *Current infectious disease reports*, vol. 16, 2, 400.

109. Harteman, J.C., Groenendaal, F., & van Haastert, I.C. (2012). Atypical timing and presentation of periventricular haemorrhagic infarction in preterm infants: the role of thrombophilia. *Dev Med Child Neurol*., vol. 54(2), 140-147. http://doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04135.x

110. Homocysteine in Neurology: From Endothelium to Neurodegeneration (2017). / R. Morettia, M. Dal Benb, S. Gazzinb & C. Tiribellib. *Current Nutrition & Food Science*, vol. 13,163-175.

111. Hypoglycaemia and Higher Levels of Homocysteine are Asscociated with Watershed and White Matter Injury in Neonatal Encephalopathy Following Hypoxia-Ischemia (2012). / J. Harteman1, F. Groenendaal1, M. Benders1, A. Huisman, H. Blom, & L. de Vries. *Archives of Disease in Childhood*, 97(Suppl 2): A2-A2. http:// DOI: 10.1136/archdischild-2012-302724.0007

112. IFN-gamma Signaling to Astrocytes Protects from Autoimmune Mediated Neurological Disability (2012). / C. Hindinger, C.C. Bergmann, D.R. Hinton, T.W. Phares, & G.I. Parra, et al. *PLoS ONE*, 7(7): e42088. http://doi:10.1371/journal.pone.0042088

113. Incidence, etiology, and outcome of bacterial meningitis in infants aged <90 days in the United kingdom and Republic of Ireland: prospective, enhanced, national population-based surveillance (2014). / I.O. Okike, A.P. Johnson, K.L. Henderson, R.M. Blackburn, B. Muller-Pebody, & S.N. Ladhani, et al. *Clin Infect Dis.*, vol. 59, e150–7. http://doi:10.1093/cid/ciu514

114. Indicators of nitrosative and oxidative stress as non-invasive markers of bacterial meningitis in preterm infants (2019). / G.O. Lezhenko, O.Y. Pashkova, A.V. Abramov, & L.O. Volotko. *Child`s health (Zdorov`e rebenka)*, 14, 3, 14-17. https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.3.2019.168765

115. Intracranial Hemorrhage in the Newborn / S. Bano, V. Chaudhary, U. Chandra Garga, S. Yadav & S.K. Singh (2014). Submitted: September 11th 2013. Reviewed: March 17th 2014, Published: September 10th 2014. http://DOI: 10.5772/58476

116. Intraventricular hemorrhage in newborns weighing <1500 g: Epidemiology and short-term clinical outcome in a resource-poor setting (2014). / Samuel Adegoke, Oluwagbemiga Ayoola, Kuti Peter Bankole, & Tinuade A Ogunlesi. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*, vol. 7(1), 48-54. http://DOI: 10.4103/1755-6783.145013

117. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation—retrospective analysis of risk factors (2016). / D. Szpecht, M. Szymankiewicz, I. Nowak, & J. Gadzinowski. *Child's Nervous System*, vol. 32, 8, 1399–1404.

118. Intraventricular hemorrhage in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a comparison study between neonates treated with and without hypothermia (2016). / N. Gorelik, R. Faingold, A. Daneman, & M. Epelman. *Quant Imaging Med Surg.*, vol. 6(5), 504-509. http://doi: 10.21037/qims.2016.08.07

119. İpek Mehmet Şah (September 10th 2019). Neonatal Bacterial Meningitis, Neonatal Medicine, Antonina I. Chubarova, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.87118.

120. Jenkins, D.D., Lee, T., & Chiuzan C. (2013). Altered Circulating Leukocytes and Their Chemokines in a Clinical Trial of Therapeutic Hypothermia for Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Pediatr Crit Care Med*. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23897243/

121. Jenkins, D.D., Rollins, L.G., & Perkel, J.K., et al. (2012). Serum cytokines in a clinical trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab.*,32(10):1888-1896.

122. Johnston, M.V., Fatemi A., & Wilson M.A. (2011). Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. *Lancet Neurol.*, vol. 10 (4), 372-382.

123. Joseph, R.M., O'Shea, T.M., & Allred E.N. (2017). Prevalence and associated features of autism spectrum disorder in extremely low gestational age newborns at age 10 years. *Autism Res.*, 2, 224-232.

124. Kamel, H., & Iadecola, C. (2012). Brain-Immune Interactions and Ischemic Stroke: Clinical Implications. *Arch Neurol.*, vol. 69(5), 576-581.

125. Kannan, S. (2013). Chilled to the marrow: Neonatal brain injury, hypothermia and the immune system. *Pediatr Crit Care Med.*, vol. 14(8). http:// doi: 10.1097/PCC.0b013e31829b1e94

126. Kaur, C., Rathnasamy G., & Ling E.A. (2013). The Choroid Plexus in Healthy and Diseased Brain. Review Article. *J Neuropathol Exp Neurol.*, vol. 75, 3, 198-213.

127. Kepa, L., & Oczko-Grzesik, B. (2013). Evaluation of cerebrospinal fluid S100B protein concentration in patients with purulent, bacterial meningitis - own observations. *Przegl Epidemiol.*, vol. 67(3), 415-9, 525-8.

128. Khashana, A., & Ahmed, E. (2017). Hyperdehydroepiandrosterone in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy and circulatory collapse. *Pediatr Neonatol.*, vol. 58(6), 504-508. http:// doi: 10.1016/j.pedneo.2016.09.010

129. Kichev, A., Rousset, C.I., & Baburamani A.A. (2014). TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) signaling and cell death in the immature central nervous system after hypoxia-ischemia and inflammation. *J Biol Chem*, 289 (13), 9430-9439.

130. Ku, L.C., Boggess, K.A., & Cohen-Wolkowiez M. (2015). Bacterial meningitis in the infant. *Clinics in perinatology*, vol. 42, 1, 29-45. http:// doi: 10.1016/j.clp.2014.10.004

131. Kurinczuk, J.J., White-Koning M., & Badawi, N. (2010). Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev.*, 86(6), 329-338.

132. Lacy, P., & Stow, J.L. (2011). Cytokine release from innate immune cells: association with diverse membrane trafficking pathways. *Blood.*, vol. 118, 9-18. http://doi.org/10.1182/blood-2010-08-265892

133. Lai, M., & Yang, S. (2011). Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Biomed Biotechnol.*, 2011: 609813. http://doi: 10.1155/2011/609813

134. Lehtinen, M. K. (2013). The Choroid Plexus and Cerebrospinal Fluid: Emerging and Therapy. *J. Neuroschi*, vol. 33 ,45, 17553-17559.

135. Liddelow, S.A. (2015). Development of the choroid plexus and blood-CSF barrier. *Front Neurosci*, 3. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25784848

136. Liu, F., & Mccullough, L.D. (2013). Inflammatory responses in hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta Pharmacol Sin.*, vol. 34(9), 1121-1130. http://doi: 10.1038/aps.2013.89

137. Liu, J., Chang, L.W., & Wang Q. (2010). General evaluation of periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants in mainland China. *J Turk Ger Gynecol Assoc.*, 11(2), 73-77.

138. Long-term neurodevelopmental outcome of preterm infants with periventricular intraventricular hemorrhage (2012). / E. Bayram, M. Bayram, & Y. Topcu [et al.]. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 3(3). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4000308/

139. Long-term neurodevelopmental outcome with hypoxic-ischemic encephalopathy (2013). / Perez, Anna; Ritter, Susanne; Brotschi, Barbara; Werner,

Helen; Caflisch, Jon; Martin, Ernst; & Latal, Beatrice. *Journal of Pediatrics*, 163(2), 454-459. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.02.003

140. Lun, M.P., Monuki, E.S., & Lehtinen, M.K. (2015). Development and functions of the choroid plexus-cerebrospinal fluid system. *Nature Reviews Neuroscience*, 16, 445-457.

141. Lv, H. (2015). Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid. *Clinica Chimica Acta*, vol. 450, 282-297.

142. Ma, Q., Dasgupta C., & Li, Y. (2016). Inhibition of microRNA-210 provides neuroprotection in hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Neurobiol Dis.*, 89, 202-212.

143. Mao, D.-H., Miao, J.-K., Zou, X., Chen, N., Yu, L.-C., Lai, X., Qiao, M.-Y. & Chen, Q.-X. (2018). Risk Factors in Predicting Prognosis of Neonatal Bacterial Meningitis-A Systematic Review. *Front. Neurol*. 9:929. http://doi: 10.3389/fneur.2018.00929

144. Magrioti, V., & Kokotos, G. Phospholipase A2 inhibitors for the treatment of inflammatory diseases: a patent review (2010 – present). *Expert Opin Ther Pat.*, 2013, vol. 23 (3), 333-44.

145. Martinello, K., Hart, A.R., & Yap, S. (2017). Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, vol.102, F346–F358. http:// doi:10.1136/archdischild-2015-309639

146. Mechanisms of neurodegeneration after severe hypoxic-ischemic injury in the neonatal rat brain (2015). / R. Askalan, N. Gabarin, E.A. Armstrong, & Y.F. Liu. *Brain Research*, vol. 1629, 94-103.

147. Michetti, F., Corvino, V., & Geloso, M.C. (2012). The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *J Neurochem*, vol. 120 (5), 644-659. http:// doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07612.x

148. Murakami, M., Sato, H., & Taketomi, Y. (2020). Updating Phospholipase A2 Biology. *Biomolecules*, vol. 10, 1457. http:// doi:10.3390/biom10101457

149. Natarajan, G., Pappas, A., & Shankaran, S. (2016). Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *Semin Perinatol.,* 40(8), 549-555. http:// doi:10.1053/j.semperi.2016.09.007

150. Neonatal Intracerebral Hemorrhage: Mechanisms, Managements, and the Outcomes (2012). / P. Bouz, A. Zouros, A. Taha, & V. Sadanand. *Transl. Stroke Res.,* vol. 3 (suppl. 1), S6–S9. http:// DOI 10.1007/s12975-012-0180-y

151. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid (2015). / Hongyan Lv, Qiuli Wang, Sujing Wu, Lihong Yang, Pengshun Ren, Yihui Yang, Jinsheng Gao, & Lianxiang Li. *Clin Chim Acta,* vol. 450, 282-297. http:// doi: 10.1016/j.cca.2015.08.021

152. Neuron specific enolase and protein gliofibrillyarny acidic blood and cerebrospinal fluid as a marker of tissue damage in the brain bacterial purulent meningitis in children (2012). / V.P. Molochnyy, T.E. Makarova, N.F. Golovkova, & G.G. Obukhova. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal,* 2, 48-51 [in Russian].

153. Neuronal K (ATP) channels mediate hypoxic preconditioning and reduce subsequent neonatal hypoxic-ischemic brain injury (2015). / H.S. Sun, B. Xu, W. Chen, & A. Xiao. *Exp Neurol.,* 263,161-171.

154. Neuroprotective Strategies after Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy (2016). / B.J. Dixon, C. Reis, W.M. Ho, & J. Tang. *International Journal of Molecular Sciences,* 16, 22368-22401.

155. Nitric oxide synthase in hypoxic or ischemic brain injury (2015). / Haiting Liu, Jiao Li, Fengyan Zhao, Huiqing Wang, Yi Qu, & Dezhi Mu. *Rev Neurosci.,* vol. 26(1), 105-17. http:// doi: 10.1515/revneuro-2014-0041

156. Nitric Oxide Synthase Inhibition as a Neuroprotective Strategy Following Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Evidence From Animal Studies (2018). / Laurent M.A. Favié, Arlette R. Cox, Agnes van den Hoogen, Cora H.A. Nijboer, Cacha M.P. C.D. Peeters-Scholte, Frank van Bel, Toine C.G. Egberts, Carin M.A. Rademaker, & Floris Groenendaal. *Front Neurol.,* vol. 9, 258. http:// doi: 10.3389/fneur.2018.00258

157. Nizet, V., & Klein, J.O. (2016). Bacterial sepsis and meningitis. / C.B. Wilson, V. Nizet, & Y. Maldonado (editors). Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn. 8th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders. Pp. 217-271.

158. Novel Model of Hypoxic-ischemic Brain Damage in Intrauterine Growth Restricted Newborn Rats (2018). / R. Narang, A. Bhatt, N. Ojeda, Y. Feng, & Y. Pang. *Pediatrics,* vol. 141. http://pediatrics.aappublications.org/content/141/1_MeetingAbstract/576

159. Oesterle, A., & Bowman, M.A.H. (2015). S100A12 and the S100/Calgranulins Emerging Biomarkers for Atherosclerosis and Possibly Therapeutic Targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.,* vol. 35, 2496-2507. http://DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.302072

160. Oligodendroglia Are Particularly Vulnerable to Oxidative Damage after Neurotrauma In Vivo (2018). / Marcus K. Giacci, Carole A. Bartlett, Nicole M. Smith, K. Swaminathan Iyer, Lillian M. Toomey, Haibo Jiang, Paul Guagliardo, Matt R. Kilburn & Melinda Fitzgerald. *Journal of Neuroscience,* vol. 38 (29), 6491-6504. http://DOI: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1898-17.2018

161. Opposing roles of interferon-gamma on cells of the central nervous system in autoimmune neuroinflammation (2015) / P.A. Ottum, G .Arellano, Li Reyes, M. Iruretagoyena & R. Naves. *Front. Immunol.,* 6:539. http://doi: 10.3389/fimmu.2015.00539

162. Outcome of infants with hypoxic ischemic encephalopathy treated with brain hypothermia (2014). / Takuya Tokuhisa, Satoshi Ibara, Hisanori Minakami, Yoshinobu Maede, Chie Ishihara & Takako Matsui. *J. Obstet. Gynaecol. Res.,* vol. 41, 2, 229-237. http://doi:10.1111/jog.12520

163. Outcome at Age Five Years or Older for Children with Perinatal Brain Injury Treated With Neurohabilitation or Neurodevelopmental Therapy (2019). / Nicolás Garófalo-Gómez, Jesús Barrera-Reséndiz, María Elena Juárez-Colín, María del Consuelo Pedraza-Aguilar, Cristina Carrillo-Prado, Jacob Martínez-Chávez, Manuel Hinojosa-Rodríguez, Thalía Fernández & Thalía Harmony. *EC Paediatrics,* 8.10: 1090-1098.

164. Panigrahy, A., Wisnowski, J.L., & Furtado A. (2012). Neuroimaging bio-markers of preterm brain injury: toward developing the preterm connectome. *Pediatr Radiol.,* vol. 42 (suppl. 1),. S33-61. http://doi: 10.1007/s00247-011-2239-4

165. Pathophysiological role of inflammatory molecules in paediatric ischaemic brain injury (2012). / Mirabelli-Badenier Marisol, Braunersreuther Vincent, Lenglet Sébastien, Galan Katia, Veneselli Edvige, Viviani Giorgio L., Mach François, & Montecucco Fabrizio. *Eur J Clin Invest.,* vol. 42 (7), 784-794.

166. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future (2020). / P. Greco, G. Nencini, I. Piva, M. Scioscia, C.A. Volta, S. Spadaro, M. Neri, G. Bonaccorsi, F. Greco, I. Cocco, F. Sorrentino, F. D'Antonio, & L. Nappi. *Acta Neurologica Belgica,* 120 (1). http://doi.org/10.1007/s13760-020-01308-3.

167. Pathophysiology of Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy –Biomarkers, Animal Models and Treatment Perspectives (2016). / V. Riljak, J. Kraf, A. Daryanani, P. Jiruška, & J. Otáhal. *Physiol. Res.,* 65 (suppl. 5), S533-S545.

168. Phospholipase A2 enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention (2011). / E.A. Dennis, J. Cao, Y.H. Hsu, V. Magrioti, & G. Kokotos. *Chem. Rev.,* Oct 12; 111 (10): 6130-85.

169. Prevalence and Characteristics of Intracranial Hemorrhages in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy (2018). / R.A. Bashir, S. Vayalthrikkovil, L. Espinoza, L. Irvine, J. Scott, & K. Mohammad. *Am J Perinatol.,* vol. 35(7), 676-681. http://doi: 10.1055/s-0037-1608927

170. Proinflammatory Cytokines, Enolase and S-100 as Early Biochemical Indicators of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Following Perinatal Asphyxia in Newborns (2017). / V. Chaparro-Huerta, M.E. Flores-Soto, M.E. Merin Sigala, J.C. Barrera de León, M.L. Lemus-Varela, B.M. Torres-Mendoza, & C. Beas-Zárate. *Pediatr Neonatol.,* vol. 58(1), 70-76.

171. Rocha-Ferreira, E., & Hristova, M. (2016). Plasticity in the Neonatal Brain following Hypoxic-Ischaemic Injury. *Neural Plasticity,* vol. 2016. https://doi.org/10.1155/2016/4901014

172. Rehabilitation and nursing in children after hypoxic-ischemic brain injury (2011). / Iwona Szymkuć, Andrzej Kurylak, Sabina Lach-Inszczak, Magdalena Mackiewicz Milewska, Wojciech Hagner, & Magdalena Hagner-Derengowska. *Advances in Palliative Medicine,* vol. 10, 1, 35-40.

173. S100 Proteins in the Innate Immune Response to Pathogens (2019). / Natalia Kozlyuk, Andrew J. Monteith, Velia Garcia, Steven M. Damo, Eric P. Skaa, & Walter J. Chazin. Methods in Molecular Biology. Calcium-Binding Proteins of the EF-Hand Superfamily. Vol. 1929, 275-290.

174. Sato, H., Taketomi, Y., & Murakami, M. (2016). Metabolic regulation by secreted phospholipase A2. Sato et al. *Inflammation and Regeneration,* vol. 36:7. http://DOI 10.1186/s41232-016-0012-7

175. Shankaran, S., Pappas, A., & McDonald, S.A. (2012). Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med.,* vol. 366(22), 2085–2092.

176. Sharma, A.A., Jen, R., & Butler, A. (2012). The developing human preterm neonatal immune system: a case for more research in this area. *Clin Immunol.,* vol.145(1), 61-8.

177. Shetty, J. Neonatal seizures in hypoxic-ischaemic encephalopathy-risks and benefits of anticonvulsant therapy (2015). *Dev Med Child Neurol.,* Apr; 57 (suppl. 3):40-3.

178. Stereotypic Immune System Development in Newborn Children (2018). / Olin A., Ewa Henckel, Yang Chen, Tadepally Lakshmikanth, Christian Pou, Jaromir Mikes, Anna Gustafsson, Anna Karin Bernhardsson, Cheng Zhang, Kajsa Bohlin & Petter Brodin. *Cell.,* vol. 174, 1277-1292.

179. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns ≥34 weeks' gestation (2014). / G.J. Escobar, K.M. Puopolo, S. Wi, & B.J. Turk (et al.). *Pediatrics,* vol. 133, 30-36.

180. The accuracy of cerebrospinal fluid and serum S100B protein to diagnose bacterial meningitis in children at pediatric ward Department of Child's Health, Sanglah Hospital Denpasar, Bali-Indonesia (2018). / Dewi Sutriani Mahalini, Anak Agung Raka Sudewi, Soetjiningsih, & I Gde Raka Widiana. *Bali Medical Journal,* 7(3), 601-606. http://DOI: 10.15562/bmj.v7i3.1202

181. The potentials and limitations of neuro-biomarkers as predictors of outcome in neonates with birth asphyxia (2017). / A. Satriano, F. Pluchinotta, F. Gazzolo, L. Serpero, & D. Gazzolo. *Early Hum Dev.,* vol. 105, 63-67.

182. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress (2012). / F. Michetti, V. Corvino, & M.C. Geloso, et al. *J Neurochem.,* 120 (5), 644-659. http:// doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07612.x

183. Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study (2011). / Jeannette S. von Lindern, Tjitske van den Bruele, Enrico Lopriore, & Frans J. Walthe. *BMC Pediatrics,* 11,16.

184. Tsai, A.J., Lasky, R.E., & John, S.D. (2014). Predictors of neurodevelopmental outcomes in preterm infants with intraparenchymal hemorrhage. *J Perinatol.,* 34 (5), 399-404.

185. Untargeted metabolomic analysis and pathway discovery in perinatal asphyxia and hypoxic-ischaemic encephalopathy (2019). / N.M. Denihan, J.A. Kirwan, B.H. Walsh, W.B. Dunn, D.I. Broadhurst, G.B. Boylan, & D.M. Murray. *J Cereb Blood Flow Metab.,* vol. 39(1), 147-162.

186. Usefulness of S100B protein in neurological disorders (2011). / T. Yardan, A. Erenler, A. Baydin, K. Aydin, & C. Cokluk. *J Pak med Assoc.,* 61(3), 276-28.

187. Value of NSE and S100 Protein of Kawasaki Disease with aseptic meningitis in Infant (2019). / Jiangtao Wang, Shouhang Chen, Xiaoling Wang, Huiru Gu, Junli Liu, Xiaohong Wang, & Liang Liu. *Open Life Sci.,* vol. 14, 358-362. https://doi.org/10.1515/biol-2019-0040

188. Vojta and Bobath combined treatment for high risk infants with brain damage at early period (2007). / C.Y. Wu, X.H. Peng, X.S. Li, Q.L Niu, H. Guo, & H.T.

Huang. *Neural Regeneration Research,* vol. 2, iss. 2, 121-125. https://doi.org/10.1016/S1673-5374(07)60027-9

189. Volotko, L.O. (2020). Data from a laboratory study of children with hypoxic-ischemic brain damage. *Integration of scientific bases into practice:* theses. International Science Group. Stockholm, 216-217.

190. Volotko, L.O. (2020). Data from an instrumental study of children with hypoxic-ischemic brain damage. *Eurasian scientific congress:* theses. Barcelona, 34-36.

191. Volotko, L.O. (2020). Clinical-anemnestic characteristic of first-year children with CNS hypoxic-ischemic injury. *Zaporozhye Medical Journal,* vol. 22 (5), 617-621. https://doi: 10.14739/2310-1210.2020.5.214723

192. Volotko, L.O. (2020). Neurosonographic study of children with hyroxic-ischemic brain ijury. *Science Review. RS Global*, Poland, 4(31), 7-11.

193. Volpe, J.J. (2017). Volpe's Neurology of the Newborn E-Book / Elsevier Health Sciences. https://www.amazon.com/Volpes-Neurology-Newborn-Joseph-Volpe/dp/0323428762

194. Volpe, J.J. (2012). Neonatal encephalopathy: an inadequate term for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ann Neurol.,* vol. 72(2), 156-166.

195. Volpe's Neurology of the Newborn (2018) / H.C. Kinney, & J.J.Volpe // Ch. 18. Hypoxic-Ischemic Injury in the Term Infant: Neuropathology. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42876-7.00018-1

196. White matter and cortical injury in hypoxic-ischemic encephalopathy: antecedent factors and 2-year outcome (2012). / Miriam Martinez-Biarge, Tina Bregant, Courtney J. Wusthoff, Andrew T.M. Chew, Jesus Diez-Sebastian, Mary A. Rutherford, & Frances M. Cowan. *J Pediatr.,* vol. 161(5), 799-807. https://doi: 10.1016/j.jpeds.2012.04.054

197. Whitelaw, A., & Aquilina, K. (2012). Management of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.,* vol. 97 (3), 229-233.

198. Winderal, M., Winderal, M.E., & Kinn, J. (2012). Long lasting local and systemic inflammation after cerebral hypoxic ischemic in newborn mice. *PLoS ONE*, vol. 7, e36422.

199. Wong, D., Tortorelli, S., & Bishop, L. (2016). Outcomes of four patients with homocysteine remethylation disorders detected by newborn screening. *Genetics in Medicines*, vol. 18, 2, 162-167.

200. S100 Proteins As an Important Regulator of Macrophage Inflammation (2018). / C. Xia, Z. Braunstein, A.C. Toomey, J. Zhong & X. Rao. *Front. Immunol*., 8, 1908. https://doi: 10.3389/fimmu.2017.01908

201. Xia, F.Q., Liu, P.N., & Zhou, Y.H. (2015). Meningoencephalitis caused by Plesiomonas shigelloides in a Chinese neonate: case report and literature review damage. *Italian journal of pediatrics*, vol. 41, 1. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4311455

202. Ygberg, S., & Nilsson, A. (2012). The developing immune system – from foetus to toddler. *Acta Paediatr*., 101 (2), 120-127.

203. Zackular, J.P, Chazin, W.J., & Skaar E.P. (2015). Nutritional Immunity: S100 Proteins at the Host-Pathogen Interface. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 290 (31), 18991-18998. https://doi.org/10.1074/jbc.R115.6

ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Керівник установи (де проведено впровадження)

20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика гнійного менінгіту у передчасно народжених новонароджених.
(назва пропозиції для впровадження)
2. м.Запоріжжя.вул Кругова 107/116.69068.Мартинюк В.Ю., Леженко Г.О., Волотко Л.О.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у передчасно народжених новонароджених» № 137340 від 10.10.2019р., Бюл. №19.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2020 р. в
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 25 XI 2019 по 25 II 2020
6. Загальна кількість спостережень 22
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - **летальності** - **інвалідності** - захворюваності - частоти розходження діагнозів на догоспітальному етапі	85% 95%	75% 95%

8. Зауваження, додатки

«26» 02 2020 р.

Відповідальний за впровадження зав. відділенням патології новонароджених та недоношених дітей. Щербина Н.С.
(посада, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня» Ж.Ю. Дзюпанич
(керівник установи, в якій проведено впровадження)
«16» листопада 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика гнійного менінгіту у передчасно народжених новонароджених.
(назва пропозиції для впровадження)
2. м.Запоріжжя.вул Кругова 107/116.69068.Мартинюк В.Ю., Леженко Г.О., Волотко Л.О.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у передчасно народжених новонароджених» № 137340 від 10.10.2019р., Бюл. №19.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2021 р. в КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня»
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 01.01.21р. по 01.06.21р.
6. Загальна кількість спостережень 15
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - **летальності** - **інвалідності** - захворюваності - частоти розходження діагнозів на догоспітальному етапі	81% 95%	71% 93%

8. Зауваження, додатки

«13» 11 2020р.

Відповідальний за впровадження
(посада, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК А3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

(назва установи, що впроваджує впровадження)

20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика гнійного менінгіту у новонароджених, що народилися передчасно.
(назва пропозиції для впровадження)

2. Мартинюк В.Ю., Леженко Г.О., Волотко Л.О.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)

3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у новонароджених, що народилися передчасно» № 137635 від 25.10.2019р., Бюл. №20.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено за 20 р. в
(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження з по

6. Загальна кількість спостережень

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - **летальності** - **інвалідності** - захворюваності - частоти розходження діагнозів на догоспітальному етапі	35% 88%	40% 87%

8. Зауваження, додатки

«15» 01 20 р.

Відповідальний за впровадження
(посада, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

(керівник установи, якій надано впровадження)

20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика гнійного менінгіту у передчасно народжених новонароджених.
(назва пропозиції для впровадження)
2. М.Запоріжжя.вул.Кругова 107/116,69068.Мартинюк В.Ю., Леженко Г.О., Волотко Л.О.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у передчасно народжених новонароджених» № 137340 від 10.10.2019р., Бюл. №19.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 20 р. в навчальний процес кафедри
5. Строки впровадження з 03.05 по 03.10.
6. Загальна кількість спостережень 25
7. Ефективність впровадження : отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні та семінарські заняття, самостійну роботу студентів.
8. Зауваження, додатки немає

Зниження частоти розвитку ускладнень діагнозів на доклінічному етапі (до 22% / за даними розробників – до 20%)

Відповідальний за впровадження

«15» 01 20 р.

ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Заст. директора з наукової та організаційної роботи
(керівник установи, в якій проводили впровадження)
«14» 01 20 21 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика гнійного менінгіту у новонароджених, що народилися передчасно
(назва пропозиції для впровадження)
2. Мартинюк В.Ю., Леженко Г.О., Волотко Л.О.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у новонароджених, що народилися передчасно» № 137635 від 25.10.2019р., Бюл. №20.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 20__р. в клінічну практичну діяльність відділення
5. Строки впровадження з__02.01.2020 по 30.12.2020
6. Загальна кількість спостережень 52
7. Ефективність впровадження: 91%
8. Отримані результати впроваджені в практичну діяльність відділення психоневрології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», лекційні матеріали, практичні та семінарські заняття для лікарів
9. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
зав. відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»
Л.Ю. Сілаєва

«14» 01 2021р.

ДОДАТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Заступник директора з науково-педагогічної роботи
_____ В.Р.
(керівник установи, в якій впроваджено впровадження)
«___» _____ 20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика гнійного менінгіту у передчасно народжених новонароджених.
(назва пропозиції для впровадження)
2. Мартинюк В.Ю., Леженко Г.О., Волотко Л.О.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у передчасно народжених новонароджених» № 137340 від 10.10.2019р., Бюл. №19.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 20__р. в клінічну практичну діяльність відділення
5. Строки впровадження з__02.01.2020 по 30.12.2020
6. Загальна кількість спостережень 48
7. Ефективність впровадження: 88%
8. Отримані результати впроваджені в практичну діяльність відділення психоневрології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», лекційні матеріали, практичні та семінарські заняття для лікарів
9. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
зав. відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»
Л.Ю. Сілаєва

«14» 01 2021 р.

ДОДАТОК А7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП «Херсонська
обласна дитяча клінічна лікарня» ХОР
(керівник установи, в якій проведено впровадження)

Інна Холодняк

«02» лютого 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика гнійного менінгіту у новонароджених, що народилися передчасно
(назва пропозиції для впровадження)
2. Мартинюк В.Ю., Леженко Г.О., Волотко Л.О.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у новонароджених, що народилися передчасно» № 137635 від 25.10.2019р., Бюл. №20.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)

4.Впроваджено у 2020 р. у клінічну практичну діяльність

5. Строки впровадження з 02.01.2020 по 30.012.2020 року

6.Загальна кількість спостережень 11

7.Ефективність впровадження : 72.7 % (8 дітей)

8.Отримані результати впроваджені у практичну діяльність неврологів та неонатологів НКП «Херсонська обласна дитяча клінічна лікарня «

9.Зауваження, додатки нема

Відповідальний за впровадження Горб А.Л.

Завідувач відділення для дітей з органічним ураженням ЦНС та опорно рухового апарату

« 02 « лютого 2021 року

ДОДАТОК А8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП «Херсонська
обласна дитяча клінічна лікарня» ХОР
(керівник установи, в якій проведено впровадження)
Інна Холодняк
« 02» лютого 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика гнійного менінгіту у передчасно народжених новонароджених.
(назва пропозиції для впровадження)
2. Мартинюк В.Ю., Леженко Г.О., Волотко Л.О.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у передчасно народжених новонароджених» № 137340 від 10.10.2019р., Бюл. №19.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)

4.Впроваджено у 2020 р. у клінічну практичну діяльність

5. Строки впровадження з 02.01.2020 по 30.12.2020 року

6.Загальна кількість спостережень 10 дітей

7.Ефективність впровадження : у 80 % (8 дітей)

8.Отримані результати впроваджені у практичну діяльність неврологів та неонатологів НКП «Херсонська обласна дитяча клінічна лікарня «

9.Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження Горб А.Л.

Завідувач відділення для дітей з органічним ураженням ЦНС та опорно рухового апарату

« 02 « лютого 2021 року

ДОДАТОК А9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

(керівник установи, де саме проведено впровадження)

« 26 » 02 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика гнійного менінгіту у новонароджених, що народилися передчасно.
(назва пропозиції для впровадження)
2. Мартинюк В.Ю., Леженко Г.О., Волотко Л.О., м.Запоріжжя, вул.Кругова буд. 107, кв.116, 69068
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у новонароджених, що народилися передчасно» № 137635 від 25.10.2019р., Бюл. №20.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2020р. в Полтавському дитячому міському клінічному пологовому МР
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 25 XI 2019 по 25 II 2020
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів	91% 70%	81% 70%

8. Зауваження, додатки

«26» II 2020р.

Відповідальний за впровадження Щербань О.Н. зав. отд. неонатології народжених дітей
(посада, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК А10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«26» 02 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика гнійного менінгіту у передчасно народжених новонароджених.
(назва пропозиції для впровадження)
2. Мартинюк В.Ю., Леженко Г.О., Волотко Л.О., м.Запоріжжя, вул.Кругова буд. 107, кв.116, 69068
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у передчасно народжених новонароджених» № 137340 від 10.10.2019р., Бюл. №19.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2020 р. в Обласна клінічна лікарня Полтавської МР
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 25-XI-2019 по 25-II-2020
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - **частоти розходження діагнозів**	61% 90%	61% 90%

8. Зауваження, додатки

«26» 02 2020 р.

Відповідальний за впровадження Щербель О.А. зав. від. неврологічного
(посада, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК А11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня Ю.Д. Бондаль
(керівник установи, в якій проведено впровадження)
«13» листопада 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика гнійного менінгіту у новонароджених, що народилися передчасно.
(назва пропозиції для впровадження)
2. Мартинюк В.Ю., Леженко Г.О., Волотко Л.О.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у новонароджених, що народилися передчасно» № 137635 від 25.10.2019р., Бюл. №20.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2021 р. в КНП Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 01.01.21р. по 01.05.21р.
6. Загальна кількість спостережень 145 дітей
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - **летальності** - **інвалідності** - захворюваності - частоти розходження діагнозів на догоспітальному етапі	1 % 95 %	1 % 93 %

8. Зауваження, додатки немає

«13» 11 20 20р.

Відповідальний за впровадження Бас М.І.
(посада, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК А12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«__» _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика гнійного менінгіту у новонароджених, що народилися передчасно.
(назва пропозиції для впровадження)
2. м.Запоріжжя.вул.Кругова107/116.69068.Мартинюк В.Ю., Леженко Г.О., Волотко Л.О.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у новонароджених, що народилися передчасно» № 137635 від 25.10.2019р., Бюл. №20.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2020 р. в Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 25.11.2019р. по 25.02.2020
6. Загальна кількість спостережень 22
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - **летальності** - **інвалідності** - захворюваності - частоти розходження діагнозів на догоспітальному етапі	85% 95%	75% 95%

8. Зауваження, додатки немає

«26» 02 2020 р.

Відповідальний за впровадження зав. відділенням патології новонароджених та недоношених дітей Щербина А.С.
(посада, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК А13

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«18» 11 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика гнійного менінгіту у новонароджених, що народилися передчасно.
(назва пропозиції для впровадження)
2. Мартинюк В.Ю., Леженко Г.О., Волотко Л.О.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у новонароджених, що народилися передчасно» № 137635 від 25.10.2019р., Бюл. №20.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2020 р. в ДНТ „Київська міська дитяча лікарня"
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 01.10.2019 по 01.11.2020 р.
6. Загальна кількість спостережень 15
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - **летальності** - **інвалідності** - захворюваності - частоти розходження діагнозів на догоспітальному етапі	91% 90%	91% 90%

8. Зауваження, додатки

«18» 11 2020 р.

Відповідальний за впровадження зав. ВПВ Семенюк
(посада, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК А14

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

« 18 » 11 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика гнійного менінгіту у передчасно народжених новонароджених.
(назва пропозиції для впровадження)
2. м.Запоріжжя.вул Кругова 107/116.69068.Мартинюк В.Ю., Леженко Г.О., Волотко Л.О.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації : Патент на корисну модель «Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у передчасно народжених новонароджених» № 137340 від 10.10.2019р., Бюл. №19.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2020 р. в ЗНП, Київська міська дитяча лікарня
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 1.10.2019р. по 01.11.2020р.
6. Загальна кількість спостережень 15
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - **летальності** - **інвалідності** - захворюваності - частоти розходження діагнозів на догоспітальному етапі	91%	91%

8. Зауваження, додатки

« 18 » 11 2020 р.

Відповідальний за впровадження зав. ПМК Степанова
(посада, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК Б

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Indicators of nitrosative and oxidative stress as non-invasive markers of bacterial meningitis in preterm infants / G.O. Lezhenko, O.Y. Pashkova, A.V. Abramov, & L.O. Volotko. *Child`s health (Zdorov`e rebenka).* 2019. Vol. 14, 3, 14-17 *(Здобувачем проведено статистичну обробку результатів та підготовку статті до друку).*

2. Diagnostic significance of S100 protein and phospholipase A2 in bacterial injures of CNS in premature infants / Gennadiy Lezhenko, Olena Pashkova, Kateryna Samoylyk, & Liudmyla Volotko. *Biological Markers and Guided Therapy* (Bulgaria). 2020. Vol. 7,1, 1-15 *(Здобувачем проведено обстеження хворих, літературний пошук, статистична обробку та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).*

3. Volotko L.O. Clinical-anamnestic characteristic of first-year children with CNS hipoxyc-ischemic injury. *Запорожский медицинский журнал*. 2020. Т. 22. №. 5. С. 617–621.

4. Volotko L.O. Neurosonographic study of children with hypoxic-ischemic brain injury. *Science Review.* RS Global, Poland. 2020. Vol. 4 (31), 7-11.

5. Волотко Л.О. Математичний аналіз оцінки рівня гомоцистеїну у сироватці крові, як предиктора розвитку менінгіту у новонароджених з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020. Т. 5. № 6 (28). С. 102–109.

6. Пат. №137340 Україна МПК (G01N33/50(2006.01)). Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у передчасно народжених новонароджених / Мартинюк В.Ю., Леженко Г.О., Волотко Л.О. № u2019 04986, 10.05.2019, опуб. 10.10.2019, бюл. № 19 *(Автору належить участь у розробці патенту, узагальнення результатів).*

7. Пат. №137635 Україна МПК (2019.01)G01N33/00G01N33/50(2006.01). Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у новонароджених, що народилися передчасно / Мартинюк В.Ю., Леженко Г.О., Волотко Л.О. № u2019 04976, 10.05.2019, опуб.25.10.2019, бюл. № 20 *(Авторка брала участь у розробці патенту й узагальненні результатів).*

8. Волотко Л.О. Проблема своєчасної діагностики та ранньої реабілітації у дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку. *«Соціальна педіатрія та реабілітологія»:* тези. Матеріали 12-го Міжнародного Українсько-Баварського симпозіуму. Кропивницький, 2018. С. 47–48.

9. Волотко Л.О. Вміст нітротирозину у сироватці крові передчасно народжених дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, яке ускладнилось інфекційним процесом. *«Здобутки та перспективи розвитку перинатальної неврології в Україні»:* тези. Київ, 2019. С. 12–13.

10. Volotko L.O. Data from a laboratory study of children with hypoxic-ischemic brain damage. *Integration of scientific bases into practice:* theses. International Science Group. Stockholm, 2020. P. 216–217.

11. Volotko L.O. Data from an instrumental study of children with hypoxic-ischemic brain damage. *Eurasian scientific congress:* theses. Barcelona, 2020. P. 34–36.

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. II Національний конгрес «Актуальні питання перинатальноі неврологіі» (Київ, 2019) – публікація тез, стендова доповідь.

2. V Міжнародна науково-практична конференція з міжнародною участю «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук» (Миколаїв, 2020) – публікація тез, усна доповідь.

3. Integration of scientific bases into practice. International Science Group (Stockholm, Sweden, 2020) – публікація тез.

4. Eurasian scientific congress (Barcelona, Spain, 2020) – публікація тез.