

Харківський національний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ТЕСЛЕНКО ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616.12/.14:616.8-009.12]-053.31-07-037(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

**УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ
СЕРЦЕВО-СУДИННИХ РОЗЛАДІВ У НОВОНАРОДЖЕНИХ
ІЗ СУДОМНИМ СИНДРОМОМ У РАННІЙ НЕОНАТАЛЬНИЙ ПЕРІОД**

Спеціальність 14.01.10 – педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

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

_____Тесленко Т. О.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професорка Гончарь Маргарита Олександрівна

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Тесленко Т. О. Удосконалення діагностики та прогнозування серцево-судинних розладів у новонароджених із судомним синдромом у ранній неонатальний період. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія» (228 – Педіатрія). – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностики та прогнозування серцево-судинних розладів у новонароджених із судомним синдромом шляхом проведення клінічних, лабораторних та інструментальних зіставлень станів центральної і церебральної гемодинаміки, результатів електрокардіографії й амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії.

Установлено, що найбільш несприятливими показниками розвитку серцево-судинних розладів у новонароджених із субклінічним і клінічним судомним синдромом за даними інструментального обстеження (доплерехокардіографії) є зниження систолічного (серцевого) індексу та фракції викиду серця. Визначено предиктори серцево-судинних розладів: тривалість зубця Р, комплексу QRS, інтервалу QT та індекс Соколова-Лайона за даними електрокардіографії; індекс резистентності передньої і середньої мозкових артерій за даними доплерографії судин головного мозку; збільшення максимальної та зменшення мінімальної амплітуди за даними амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії, ознаки метаболічного ацидозу в крові артерії пуповини.

Розроблена прогностична модель дозволяє з 84 % надійності передбачити ризик серцево-судинних розладів у новонароджених із метою

індивідуалізації подальшого спостереження та ведення дитини у практиці лікаря-педіатра-неонатолога.

Ключові слова: новонароджені, серцево-судинні розлади, центральна гемодинаміка, церебральна гемодинаміка, судомний синдром, субклінічні судоми, амплітудно-інтегрована електроенцефалографія, кислотно-лужний стан крові.

ABSTRACT

Tetiana Teslenko. Improvement of diagnosis and prognosis of cardiovascular disorders in newborns with seizure syndrome in early neonatal period. – The manuscript of research project.

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in specialty 14.01.10 "Pediatrics" (228 – Pediatrics). – Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The thesis is devoted to improvement of diagnosis and prognosis of cardiovascular disorders in newborns with seizure syndrome by conducting of clinical, laboratory and instrumental comparisons among conditions of central and cerebral hemodynamics, results of electrocardiography and amplitude-integrated electroencephalography.

It was found that the most unfavorable indicators for the development of cardiovascular disorders in newborns with subclinical and clinical seizures according to instrumental examination (Doppler echocardiography) are reduction of systolic (cardiac) index and ejection fraction of the heart. Predictors for cardiovascular disorders were identified: duration of P wave, QRS complex, QT interval and Sokolow-Lyon index according to electrocardiography; resistance index of anterior and middle cerebral arteries according to Doppler neurosonography; increase of the maximum and decrease of the minimum

amplitude according to amplitude-integrated electroencephalography, signs of metabolic acidosis in umbilical cord blood according to arterial blood gases test.

Developed prognostic model allows with 84 % of reliability to predict risk of cardiovascular disorders in newborns in order to individualize further supervision and management of the newborn in practice of pediatrician-neonatologist.

Key words: newborns, cardiovascular disorders, central hemodynamics, cerebral hemodynamics, seizure syndrome, subclinical convulsions, amplitude-integrated electroencephalography, blood acid-base condition.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Тесленко Т. О. Застосування амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії для виявлення субклінічних судом у новонароджених / М. О. Гончарь, Т. О. Тесленко, І. Ю. Кондратова, А. Д. Бойченко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2016. – № 1 (70). – С. 95-97. *(Здобувачка особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих і діагностичні дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку).*

2. Teslenko T. Cerebral hemodynamics in newborns with seizures / M. Gonchar, T. Teslenko, A. Boichenko, I. Kondratova // Inter Collegas. – 2016. – Vol. 3, No 2. – P. 92-94. *(Здобувачка особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, діагностичні дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку).*

3. Тесленко Т. О. Стан центральної гемодинаміки у новонароджених із судомним синдромом / М. О. Гончарь, Т. О. Тесленко, А. Д. Бойченко, І. Ю. Кондратова // Неонатологія, хірургія та перинатальна

медицина. – 2016. – Т. 6, № 3 (21). – С. 37-39. *(Здобувачка особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, діагностичні дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку).*

4. Тесленко Т. А. Состояние сердечно-сосудистой системы у новорождённых с судорожным синдромом / Т. А. Тесленко // Педиатрия. Восточная Европа. – 2016. – Т. 4, № 4. – С. 556-561. *(Здобувачка особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, діагностичні дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку).*

5. Тесленко Т. О. Прогнозування розвитку серцево-судинних розладів у новонароджених із судомним синдромом / М. О. Гончарь, Т. О. Тесленко, В. А. Огнєв, А. М. Зінчук // Сучасна педіатрія. – 2016. – № 7 (79). – С. 102-105. *(Здобувачка особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, діагностичні дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку).*

6. Teslenko T. Newborns' heart rhythm disorders in early neonatal period / G. Senatorova, M. Gonchar, A. Boichenko, I. Kondratova, T. Teslenko, A. Senatorova // The New Armenian Medical Journal. – 2015. – Vol. 9, No 1. – P. 69-74. *(Здобувачка виконала підбір хворих і діагностичні дослідження, проаналізувала й узагальнила дані).*

7. Teslenko T. Electrocardiographic features of children in an early neonatal period / M. Gonchar, A. Ovcharenko, T. Teslenko, O. Levinskaya // Inter Collegas. – 2015. – Vol. 2, No 3. – P. 355-361. *(Здобувачка особисто виконала підбір хворих, діагностичні дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку).*

8. Тесленко Т. О. Совершенствование диагностики постгипоксических изменений миокарда у новорождённых в раннем неонатальном периоде / М. О. Гончарь, А. Д. Бойченко, І. Ю. Кондратова,

Т. О. Тесленко, Є. В. Подгала, В. О. Комова // Охрана здоровья детей и подростков. Украинский межведомственный сборник. – 2016. – № 1. – С. 19-21. *(Здобувачка провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, проаналізувала й узагальнила дані).*

9. Тесленко Т. О. Спосіб ранньої діагностики судомного синдрому у новонароджених з метаболічним ацидозом / Т. О. Тесленко, М. О. Гончарь, А. Д. Бойченко, І. Ю. Кондратова (UA) // Патент України на винахід № 115008. Дата реєстрації в Державному реєстрі патентів України на винаходи 28.08.2017 р. – Бюл. № 16. *(Здобувачка особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних і патентних джерел, виконала підбір хворих і діагностичні дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала дані, підготувала патент до реєстрації).*

10. Тесленко Т. О. Нарушение ритма сердца у новорождённых / М. О. Гончарь, Н. В. Губарь, Т. О. Тесленко, А. О. Овчаренко // Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття». – Харків. – 2014. – С. 162-163. *(Здобувачка зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані).*

11. Тесленко Т. О. Стан церебральної гемодинаміки у новонароджених із судомним синдромом після перенесеної асфіксії / М. О. Гончарь, Т. О. Тесленко, А. В. Сенаторова // Матеріали міжнародної НПК «Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії». – Львів. – 2014. – С. 24-25. *(Здобувачка зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала стендову доповідь).*

12. Тесленко Т. О. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография в диагностике судорожного синдрома у новорождённых, перенёсших тяжёлую асфиксию в родах / М. О. Гончарь, Т. О. Тесленко // Збірник тез Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття». – Харків. – 2016. – С. 275-276.

(Здобувачка зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала стендову доповідь).

13. Тесленко Т. О. Неонатальні порушення серцевого ритму / М. О. Гончарь, А. Д. Бойченко, І. Ю. Кондратова, Є. В. Подгала, Т. О. Тесленко // Матеріали української НПК лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією». – Харків. – 2016. – С. 30-32. *(Здобувачка зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	10
ВСТУП.....	12
РОЗДІЛ 1. ДИЗАЙН І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	22
1.1 Об'єкт дослідження.....	22
1.2 Методи дослідження.....	24
1.3 Методи статистичного аналізу.....	31
РОЗДІЛ 2. ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ.....	33
2.1 Характеристика обстежених дітей відповідно до гестаційного віку і статі.....	33
2.2 Особливості акушерського анамнезу новонароджених груп спостереження.....	35
2.3 Клінічна характеристика обстежених дітей.....	41
2.4 Характеристика показників кислотно-лужного стану крові з артерії пуповини й оцінка за шкалою Апгар обстежених новонароджених.....	43
РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ СУДОМНИМ СИНДРОМОМ.....	52
3.1 Характеристика патернів амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії обстежених новонароджених.....	52
3.2 Характеристика церебральної гемодинаміки дітей груп спостереження.....	54
РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЇ ТА СТАНУ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ СУДОМНИМ СИНДРОМОМ.....	62
4.1 Характеристика електричної активності серця за даними електрокардіографії дітей груп спостереження.....	62

4.2 Характеристика центральної гемодинаміки дітей груп спостереження.....	68
РОЗДІЛ 5. ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ РОЗЛАДІВ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ СУДОМНИМ СИНДРОМОМ.....	78
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	95
ВИСНОВКИ.....	102
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	104
СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	106

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

аЕЕГ	– амплітудно-інтегрована електроенцефалографія / енцефалограма
АМН	– академія медичних наук
ВДНЗУ	– вищий державний навчальний заклад України
ВЧК	– внутрішньочерепний крововилив
ВШК	– внутрішньошлуночковий крововилив
ДІ	– довірчий інтервал
ДЕХОКГ	– доплерехокардіографія
ЕЕГ	– електроенцефалографія / електроенцефалограма
ЕКГ	– електрокардіографія / електрокардіограма
ЕХОКГ	– ехокардіографія
ІР	– індекс резистентності
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка
КЗ	– комунальний заклад
КЗОЗ	– комунальний заклад охорони здоров'я
КЛС	– кислотно-лужний стан
КСО	– кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка
КУ	– комунальна установа
ЛШ	– лівий шлуночок
МКХ - 10	– міжнародна класифікація хвороб десятого перегляду
МОЗ	– міністерство охорони здоров'я
МШП	– міжшлуночкова перетинка
НСГ	– нейросонографія
ПМА	– передня мозкова артерія
РДС	– респіраторний дистрес-синдром
СЗРП	– синдром затримки розвитку плоду
СІ	– систолічний (серцевий) індекс
СМА	– середня мозкова артерія

ССС	– серцево-судинна система
ССР	– серцево-судинні розлади
ТЗСЛШ	– товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перетинки
УО	– ударний об'єм
ФВ	– фракція викиду
ХВО	– хвилинний об'єм
ХНМУ	– Харківський національний медичний університет
ЦНС	– центральна нервова система
ЧД	– частота дихання
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШВЛ	– штучна вентиляція легень
ВЕб	– дефіцит буферних основ крові (Base Excess/Deficit of blood)
KW	– критерій Краскела-Волліса (Kruskal-Wallis test)
MW	– U-критерій Манна-Вітні (Mann-Whitney U-test)
OR	– відношення шансів (Odds Ratio)
pH	– рівень кислотності (pondus Hydrogenii)
RR	– відносний ризик (Relative Risk)
ΔД	– ступінь скорочення передньо-заднього розміру лівого шлуночка в систолу

ВСТУП

Актуальність

На сучасному етапі розвитку медицини величезний крок уперед зробила світова та вітчизняна перинатологія і неонатологія. У зв'язку із відкриттям в Україні сучасних перинатальних центрів, можливістю використання найновішого обладнання і впровадження новітніх технологій моніторингу та лікування новонароджених, стали успішно виходжуватись діти, народжені в терміні гестації від 22 тижнів і з вагою від 500 грамів, а також ефективно лікуються доношені і передчасно народжені діти, які перенесли тяжку асфіксію в ускладнених пологах [1-3]. Зрозуміло, що значна частина таких пацієнтів надходить до відділень інтенсивної терапії в тяжкому стані та потребує висококваліфікованої своєчасної допомоги в ранньому неонатальному періоді [4]. Саме в таких немовлят нерідко виявляються ознаки порушення діяльності серцево-судинної системи (ССС). Розвиток серцево-судинних розладів (ССР) може бути пов'язаний не тільки з природженою патологією, а і з порушеннями нервової регуляції діяльності ССС внаслідок тяжкого стану дитини, у свою чергу зумовленого незрілістю, наявністю перинатальної патології (у тому числі, асфіксії), судомного синдрому [5].

Найвизначнішою особливістю неврологічної дисфункції в неонатальному періоді є виникнення судом [6]. Судоми новонароджених – поширена патологія, їх виявляють у 1,5-3,5 на 1000 доношених та у 10-130 на 1000 передчасно народжених дітей [7]. Наявність неонатального судомного синдрому є показником тяжкого ураження нервової системи новонародженого [8].

Судоми в новонароджених бувають не тільки клінічно вираженими, а й субклінічними, тобто такими, які не можна зафіксувати під час фізикального обстеження [9]. Частота субклінічних неонатальних судом коливається від

10 % до 79 % у залежності від причини та гестаційного віку дитини: такі судоми більш характерні для передчасно народжених дітей [10].

У 47 % випадків причиною розвитку перинатальної патології центральної нервової системи є гіпоксично-ішемічне її ураження [11]. Унаслідок гіпоксії порушується регуляція діяльності серця і судин, у тому числі й коронарних. Ці порушення змінюють енергетичний обмін міокарда, що призводить до зниження його скоротливої функції. Наявність у дитини гіперсимпатикотонії, ваготонії або нормотонії при народженні визначає особливості току крові в капілярному руслі, що обумовлює рівень перфузії органів і тканин новонародженого, у тому числі ССС [12].

Сучасними дослідниками запропоновано до впровадження у практику поняття про «транзиторну неонатальну постгіпоксичну ішемію міокарда» або «транзиторну ішемію міокарда в новонароджених» (Р 29.4 за МКХ - 10). Цей особливий стан зустрічається в дітей, що перенесли перинатальну гіпоксію, з частотою від 25 % до 70 % і реєструється в перші години та дні життя немовляти. Основне місце в генезі постгіпоксичної ішемії міокарда в новонароджених займають місцеві порушення мікроциркуляції, які виникають у певних зонах серцевого м'яза в результаті дії багатьох чинників, одним з яких є дисфункція вегетативної нервової системи [13].

На тлі перинатальної гіпоксії в частини новонароджених розвивається ішемія серцевого м'яза, яка реалізується зниженням скоротливої здатності міокарду, порушеннями ритму і провідності й, у тяжких випадках, розвитком серцево-судинної недостатності [12, 14, 15].

Збереження вегетативної дисфункції надалі може призвести до формування стійких вегето-вісцеральних порушень – функціональної кардіоміопатії або, так званого, цереброкардіального синдрому [5].

Стан центрального та церебрального кровотоку дає змогу оцінити найбільш визнаний для обстеження новонароджених ультразвуковий метод доплерографії судин головного мозку і внутрішньосерцевої гемодинаміки [16].

Установлено, що розлади церебральної гемодинаміки є одним із провідних механізмів формування ураження головного мозку новонародженого [17, 18].

Наявність судом, як клінічних, так і субклінічних, може бути підтверджено таким об'єктивним методом дослідження, як електроенцефалографія. Традиційна методика цього дослідження вимагає від лікаря глибоких знань з електрофізіології головного мозку немовляти [19, 20]. На сучасному етапі стала можливою діагностика навіть субклінічних судом завдяки впровадженню в практичну медицину амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії (аЕЕГ). Застосування аЕЕГ в обстеженні новонародженого із судомним синдромом є важливим щодо визначення патологічної активності мозку, особливо в передчасно народжених немовлят, ураховуючи частоту розвитку в них атипичних нападів [7, 20-23].

Амплітудно-інтегрована електроенцефалографія є оптимальним неінвазивним методом тривалого моніторингу функції головного мозку, як у доношених, так і в передчасно народжених немовлят в умовах відділень інтенсивної терапії новонароджених [9, 24].

Вивчення стану ЦНС у новонароджених на сучасному методичному рівні може дати вихід до диференційованого підходу до оцінки генезу дисфункції не тільки ЦНС, а також ССС, і прогнозування тривалості її існування та глибини ураження міокарда. Адже, для обрання оптимальної тактики обстеження і лікування важливо визначити, чим обумовлені порушення стану ССС, а саме – кардіальною патологією, у складі якої, після виключення природжених вад серця, залишаються серцева недостатність, міокардіальна дисфункція, кардіоміопатії, аритмії та ін.; або неадекватною регуляцією нервової системи в новонароджених із гіпоксично-ішемічними енцефалопатіями із судомним синдромом [20]. Комплексна оцінка стану ССС та ЦНС із використанням аЕЕГ у новонароджених дасть змогу відокремити порушення ССС, що виникли на тлі важких розладів нервової регуляції діяльності серця, завдяки можливості виявлення та реєстрації епізодів

субклінічних судом, і зробити наступний важливий крок щодо прогнозування їхнього розвитку [17].

Зв'язок роботи із науковими програмами та темами

Робота виконувалась відповідно до комплексної науково-дослідної роботи кафедр педіатрії Харківського національного медичного університету (ХНМУ) на тему: «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (державний реєстраційний № 0114U003393).

Здобувачем проведено аналіз зарубіжної та вітчизняної літератури за темою роботи, інформаційно-патентний пошук і аналіз наукової літератури з проблеми, що вивчалась, обстеження та формування груп новонароджених дітей із судомним синдромом і без судом, виконано систематизацію й аналіз отриманих даних.

Тему дисертації затверджено Проблемною комісією з педіатрії Харківського національного медичного університету (протокол № 5 від 19.12.2013 р.), Проблемною комісією «Педіатрія» АМН і МОЗ України (протокол № 1 від 31.03.2014 р.) та Вченою радою ХНМУ (протокол № 5 від 22.05.2014 р.).

Метою дослідження є оптимізація діагностики та прогнозування серцево-судинних розладів у новонароджених із судомним синдромом у ранній неонатальний період шляхом проведення клініко-інструментальних зіставлень між станом центральної та церебральної гемодинаміки, даними електрокардіографії та амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії.

Для досягнення мети дослідження сформульовано наступні завдання:

1. Визначити фактори ризику розвитку судомного синдрому за даними клініко-анамнестичного обстеження новонароджених і уточнити характеристику нападів за даними амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії в залежності від гестаційного віку.

2. Дослідити кислотно-лужний стан (КЛС) крові з артерії пуповини в дітей із клінічними і субклінічними судомними та визначити відмінності показників рівня кислотності (рН) і дефіциту буферних основ (ВЕб).

3. Визначити особливості церебральної гемодинаміки в новонароджених із судомним синдромом у залежності від гестаційного віку за даними доплерографії передньої (ПМА) і середньої мозкових артерій (СМА).

4. Уточнити частоту і характер серцево-судинних розладів у новонароджених із судомним синдромом у залежності від гестаційного віку за даними електрокардіографії (ЕКГ) і доплерехокардіографії (ДЕХОКГ).

5. Систематизувати діагностичні та прогностичні предиктори розвитку серцево-судинних розладів у новонароджених із судомним синдромом, провести аналіз їхньої інформативності для розробки прогностичної моделі.

Об'єкт дослідження: серцево-судинні розлади в новонароджених (Р 29 за МКХ - 10), у тому числі, на тлі судомного синдрому (Р 90 за МКХ - 10).

Предмет дослідження: показники електрокардіографії, доплерехокардіографії, дослідження центральної і церебральної гемодинаміки, амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії, лабораторних досліджень у новонароджених.

Методи дослідження: анамнестичний, клінічний, лабораторний, інструментальний, статистично-аналітичний.

Наукова новизна одержаних результатів

Уперше запропоновано спосіб ранньої діагностики розвитку судомного синдрому в новонароджених, що перенесли асфіксію в пологах, підтверджену наявністю метаболічного ацидозу, на підставі визначення показників церебрального кровотоку, а саме – індексу резистентності (ІР)

передньої і середньої мозкових артерій, за даними доплерографії судин головного мозку.

Уточнено частоту розвитку клінічно виражених та субклінічних судом у передчасно народжених і доношених новонароджених із судомним синдромом.

Установлено, що особливостями церебральної гемодинаміки в передчасно народжених дітей із судомним синдромом є ознаки гіпоперфузії передньої і середньої мозкових артерій на відміну від доношених із судомним синдромом, яким були притаманні ознаки гіперперфузії передньої та середньої мозкових артерій.

Удосконалено діагностику серцево-судинних розладів у новонароджених шляхом одночасного використання декількох сучасних методів обстеження для верифікації порушень діяльності серцево-судинної системи і прогнозування їхнього розвитку.

Обґрунтовано, розроблено та запропоновано для практичної діяльності прогностичну модель визначення ризику формування серцево-судинних розладів у новонароджених.

Наукову новизну підтверджено державним патентом України на винахід № 115008: Спосіб ранньої діагностики судомного синдрому у новонароджених з метаболічним ацидозом / Тесленко Т. О., Гончарь М. О., Бойченко А. Д., Кондратова І. Ю. (UA); (заявка № а201611208 від 07.11.2016; опубл. 25.04.2017, бюл. № 8) – зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на винаходи 28.08.2017, бюл. № 16. Запатентований спосіб було включено до переліку науково-технічної продукції, що має бути впроваджена у практичну діяльність закладів охорони здоров'я (2018 р.), а також опубліковано інформаційний лист (2019 р.).

Практичне значення одержаних результатів

Полягає у створенні рекомендацій щодо прогнозування розвитку розладів діяльності серцево-судинної системи на тлі порушень нервової

системи новонароджених і обрання відповідної тактики профілактики та лікування.

Застосування розробленого прогностичного алгоритму розвитку серцево-судинних розладів у новонароджених, враховуючи, у тому числі, наявність чи відсутність у них судомного синдрому, дозволяє стратифікувати їхні ризики у немовлят і систематизувати подальший нагляд, покращити профілактику та оптимізувати ранню діагностику серцево-судинних розладів.

Результати дослідження впроваджено в роботу Харківського регіонального перинатального центру в складі КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини», КУ «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня», КУ Тернопільської обласної ради «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня», Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні, Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, Міської клінічної медичної установи «Клінічний пологовий будинок № 2» м. Чернівці, Міського клінічного пологового будинку № 1 м. Чернівці.

Особистий внесок здобувача

Обрано напрямок дослідження, сформульовано мету і завдання, розроблено дизайн дослідження, здійснено відбір хворих, розроблено і заповнено індивідуальні карти спостереження, проведено клінічне обстеження дітей, ЕКГ, аЕЕГ, трактування отриманих результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження. Здобувачем особисто проведено формування комп'ютерної бази даних, аналіз матеріалів анамнестичного та клініко-інструментальних досліджень новонароджених, а також статистичний аналіз отриманих результатів, сформульовано висновки, практичні рекомендації і підготовлено матеріали до публікацій.

Апробація результатів дослідження

Матеріали дисертації оприлюднені на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні педіатричні питання громадського здоров'я» – м. Полтава, 31 жовтня – 1 листопада 2019 р., 7-му міжнародному конгресі неонатологів «Досягнення і виклики у виходжуванні недоношених дітей в Україні» – м. Київ, 26-27 вересня 2019 р., Pedia Egypt 2019 Congress – Каїр, Єгипет, 10-13 квітня 2019 р., Українській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» – м. Харків, 19-20 березня 2019 р., XX Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниківські читання) – м. Харків, 19-21 вересня 2018 р., Українській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» – м. Харків, 22-23 березня 2018 р., міжрегіональній науково-практичній конференції «Передчасно народжені діти: питання диференційної діагностики серцево-судинних розладів» – м. Полтава, 8 грудня 2017 р., 3rd Annual International Paediatric Medical Congress – Дубай, ОАЕ, 9-11 листопада 2017 р., XIX Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниківські читання) – м. Полтава, 20-22 вересня 2017 р., Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні погляди на діагностику, лікування, реабілітацію. Мультидисциплінарний підхід в практиці лікаря-інтерніста, інновації, здобутки, перспективи з позицій доказової медицини та європейського досвіду» – м. Запоріжжя, 14-15 вересня 2017 р., 5th Annual Congress of Menoufia Pediatrics and Neonatology Society “Common Health Problems in Pediatrics” – Олександрія, Єгипет, 18-20 травня 2017 р., науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» – м. Вінниця, 11-12 травня 2017 р., Українській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з

соматичною патологією» – м. Харків, 14-15 березня 2017 р., міжрегіональній науково-практичній конференції, присвяченій 5-річчю Харківського регіонального перинатального центру, «Перша п'ятирічка: досягнення, сподівання, перспективи» – м. Харків, 2 березня 2017 р., 5-й міжрегіональній науково-практичній конференції, присвяченій міжнародному дню передчасно народженої дитини та 95-річчю ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», «Маленькими кроками до великого майбутнього» – м. Полтава, 15 листопада 2016 р., науковому симпозиумі з міжнародною участю «Стандарти медичної допомоги новонародженим – реалії та перспективи впровадження» – м. Київ, 24-25 травня 2016 р., науковому симпозиумі «Аритмії в практиці лікаря-педіатра» – м. Харків, 21 квітня 2016 р., III Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів та молодих учених ВІМСО «Пріоритети та перспективи молодіжної науки» – м. Чернівці, 6-8 квітня 2016 р., регіональній науково-практичній конференції «Сучасні технології терапії та виходжування передчасно народжених дітей» – м. Харків, 28 січня 2016 р., міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» – м. Харків, 20 січня 2016 р., міжрегіональній науково-практичній конференції, присвяченій міжнародному дню передчасно народженої дитини «Передчасно народжені діти такі, як усі! Роль мультидисциплінарної команди» – м. Полтава, 17 листопада 2015 р.

Публікації

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, із них: 8 статей у наукових фахових виданнях (у тому числі: 1 – одноосібно, 4 – у наукових фахових виданнях, 1 – у виданні, що індексується в Scopus, 2 – в електронному виданні); отримано 1 державний патент України на винахід; 4 тези доповідей у матеріалах наукових форумів України.

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 130 сторінках друкованого тексту, проілюстрована 28 рисунками, 25 таблицями.

Дисертація складається з анотації, вступу, розділу, присвяченому матеріалам і методам дослідження, чотирьох розділів за результатами власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій.

Перелік використаної літератури містить 170 джерел (50 кирилицею, 120 латиницею).

РОЗДІЛ 1

ДИЗАЙН І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

1.1. Об'єкт дослідження

Роботу було виконано на клінічній базі кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету – у Харківському регіональному перинатальному центрі у складі КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» у 2013 – 2018 роках.

Об'єктом дослідження було вивчення ССР у новонароджених із судомним синдромом.

Проведено обстеження 108 новонароджених дітей, які були народжені в Харківському регіональному перинатальному центрі: 77 немовлят із перинатальною патологією (50 передчасно народжених і 27 доношених новонароджених), які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених та відділенні постінтенсивного догляду, реабілітації та виходжування недоношених новонароджених; 31 практично здорове немовля, що знаходилось у відділенні сумісного перебування матері та дитини. Схему розподілу обстежених новонароджених дітей на групи наведено на рис. 1.

Критерії включення до дослідження:

- новонароджені із клінічними проявами судомного синдрому,
- новонароджені із субклінічними судомами.

Критерії виключення:

- наявність у новонародженого органічних гемодинамічно значущих вад розвитку серця та магістральних судин (у тому числі, гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки);
- наявність у новонародженого органічних вад ЦНС;

- наявність у новонародженого нейроінфекції;
- наявність у новонароджених хромосомних аномалій та множинних вад розвитку;
- наявність у новонародженого гіпоглікемії та гіпокальціємії.



Рис. 1. Схема дизайну дослідження

Порівняння показників під час дослідження проводили окремо для доношених і передчасно народжених дітей та дітей із судомним синдромом і без судом.

1.2. Методи дослідження

Обстеження складалось із вивчення перинатального анамнезу, клінічного, лабораторного та інструментальних досліджень.

Вивчення перинатального анамнезу включало: аналіз особливостей анте- та інтранатального періодів: акушерський анамнез матері та її екстрагенітальну патологію, на тлі яких перебігала ця вагітність, спосіб родорозршення й особливості його перебігу; аналіз показників оцінки за шкалою Апгар наприкінці першої і п'ятої хвилин після народження.

Клінічне обстеження новонародженого проводилася за рутинною методикою та відповідно до наказів МОЗ України № 152, 584, 484 [25-27]. Діагноз асфіксії при народженні та її ступінь визначали згідно з Уніфікованим клінічним протоколом «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні» (наказ МОЗ України № 225) [28].

Визначення кислотно-лужного стану пуповинної крові проводилось газовим аналізатором «Medica Easy Stat» (виробництво США) з метою підтвердження наявності змін кислотності пуповинної крові та ознак метаболічного ацидозу, що є важливою об'єктивною характеристикою для верифікації діагнозу асфіксії в пологах. Визначали метаболічний ацидоз при рівні кислотності – менше 7,15 (рН) та / або дефіциту буферних основ крові – менше -12 мекв/л (BEb).

Використаний у прогностичній моделі лейкоцитарний індекс зсуву ядер нейтрофілів за даними клінічного аналізу крові розраховували згідно із формулою (рис. 2):

$$ІЗ = \frac{М + ММ + П}{С}$$

Рис. 2. Формула розрахунку лейкоцитарного індексу зсуву ядер нейтрофілів (ІЗ), де М – мієлоцити, ММ – метамієлоцити, П – паличкоядерні нейтрофіли, С – сегментноядерні нейтрофіли.

При інфекційних процесах збільшується кількість паличкоядерних нейтрофілів, метамієлоцитів і мієлоцитів – відбувається зсув формули вліво ($I3 > 0,1$), що є важливим для загального прогнозу [29, 30].

Електрокардіографічне дослідження було проведено за допомогою одноканального електрокардіографу «Мідас – ЕК1Т» (виробництво Україна) – реєстрація електрокардіограми у 12 загальноприйнятих відведеннях: 3 стандартних, 3 посилених від кінцівок та 6 грудних. Проводили оцінювання функції автоматизму, збудливості та провідності серця.

На підставі проведеного аналізу ЕКГ робили висновок про наявність тих чи інших порушень ритму та провідності, визначали ознаки гіпертрофії міокарда (індекс Соколова-Лайона), порушення процесів реполяризації.

Індекс Соколова-Лайона розраховувався як сума біоелектричних потенціалів (у мілівольтах) зубця S у першому грудному відведенні та зубця R у п'ятому або шостому (максимальний) грудному відведенні [31, 32].

За нормативні електрокардіографічні показники приймалися дані власних досліджень 31 практично здорової новонародженої дитини (четверта група спостереження), дані А.В. Прахова (2002, 2008) [13] та дані Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram (2002) та Guide to Neonatal and Pediatric ECGs (2013) [33].

Також проводилось визначення показників доплерехокардіографічного дослідження (морфологічних характеристик серця та систолічної функції лівого шлуночка) й аналіз показників церебрального кровотоку (визначення індексу резистентності передньої та середньої мозкових артерій) на ультразвуковому апараті «Esaote MyLab™ 25 Gold» (виробництво Італія).

Для візуалізації структур серця використовувався метод одно- та двомірної ехокардіографії (ЕХОКГ). Двомірна ЕХОКГ включала одержання зображення з лівого парастернального доступу за довгою та короткою вісями на рівні мітрального клапану та капілярних м'язів, з апікального та субкостального доступів. Зображення на екрані було орієнтовано відповідно

до рекомендацій Комітету з номенклатури та стандартів у двомірній ехокардіографії Американського товариства ехокардіографії (1980) [34] та рекомендацій «Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit: Practice Guidelines and Recommendations for Training» (2011) [35].

З метою подальшої характеристики систолічної функції з першої позиції послідовно візуалізували частину правого шлуночку, міжшлуночкову перетинку, порожнину лівого шлуночку на рівні сухожильних ниток мітрального клапану. У даній позиції визначали розміри лівого та правого шлуночків, товщину та характер руху міжшлуночкової перетинки і задньої стінки лівого шлуночку:

- ДдЛШ – дистанція від лівошлуночкової поверхні міжшлуночкової перетинки до ендокардіальної поверхні задньої стінки ЛШ в діастолу, мм;
- ДсЛШ – найменша дистанція між лівошлуночковою поверхнею міжшлуночкової перетинки та ендокардіальною поверхнею задньої стінки ЛШ в систолу, мм;
- ТЗСЛШд – дистанція від ендокардіальної до епікардіальної поверхні ЛШ у фазу діастолу, мм;
- ТЗСЛШс – дистанція від ендокардіальної до епікардіальної поверхні ЛШ у фазу систолу, мм;
- ТМШП – визначають по відстані між правою та лівою сторонами перетинки в діастолу, мм.

Відповідно до отриманих ехометричних величин проводився розрахунок кінцево-діастолічного (КДО) та кінцево-систолічного (КСО) об'ємів лівого шлуночку (в мл) за формулами L.E. Teichholz et al. [36].

Основні показники центральної гемодинаміки: ударний (УО) та хвилинний об'єми (ХВО), серцевий (систолічний) індекс (СІ), фракція викиду (ФВ), ступінь скорочення передньозаднього розміру лівого шлуночку у систолу (ΔD) визначалися за формулами, запропонованими у посібниках з ехокардіографії [37].

Значення систолічного індексу, що відповідає нормокінетичному варіанту, складало 3,3 - 4,4 л/хв*м² (М. В. Кондратьєва, Ф. П. Романюк, 2008; А. Д. Бойченко, 2011, 2014) [38, 39].

З лівого парастернального доступу досліджували аорту та ліве передсердя. У другій стандартній позиції отримували зображення лівого (ЛШ) та правого шлуночків (за довгими осями), міжшлуночкову перетинку (МШП), ліве та праве передсердя, міжпередсердну перетинку, а також мітральний та трикуспідальний клапани. У четвертій стандартній позиції досліджували дугу аорти, праву гілку легеневої артерії.

При оцінці ультразвукового дослідження серця, магістральних судин і показників центральної гемодинаміки за нормативи бралися результати дослідження ехокардіографічних показників у дітей, запропоновані О. С. Воробйовим (2010) [37] та отримані А. Д. Бойченко (2011, 2014) [38, 39].

Виявляли порушення регіонарної кінетики міокарда у вигляді ланок асинергії скорочувань, гіпо- та гіперкінезії, локальної м'язової гіпертрофії [37].

Для клінічної характеристики неонатального судомного синдрому використовували класифікацію Дж. Вольпе (J. J. Volpe, 2001), згідно з якою виділяють такі типи судом:

- атипові (субклінічні),
- клонічні,
- міоклонічні,
- тонічні [40].

З метою діагностики судом, у тому числі, субклінічних, та можливістю виконувати тривалий моніторинг усім обстеженим новонародженим було проведено аЕЕГ енцефалографом «Olympic CFM™ 6000» (виробництво США / Канада) – реєстрація аЕЕГ з біпаріетального доступу за допомогою гідрогелевих електродів.

Для оцінки стану діяльності головного мозку використовували записи аЕЕГ тривалістю мінімум 24 години.

За даними аЕЕГ визначали такі загальновизнані критерії, як:

- максимальна та мінімальна амплітуда запису (мкВ);
- циклічна варіабельність фонові активності «сон-активний період»

(рис. 3);

- наявність судомних патернів.

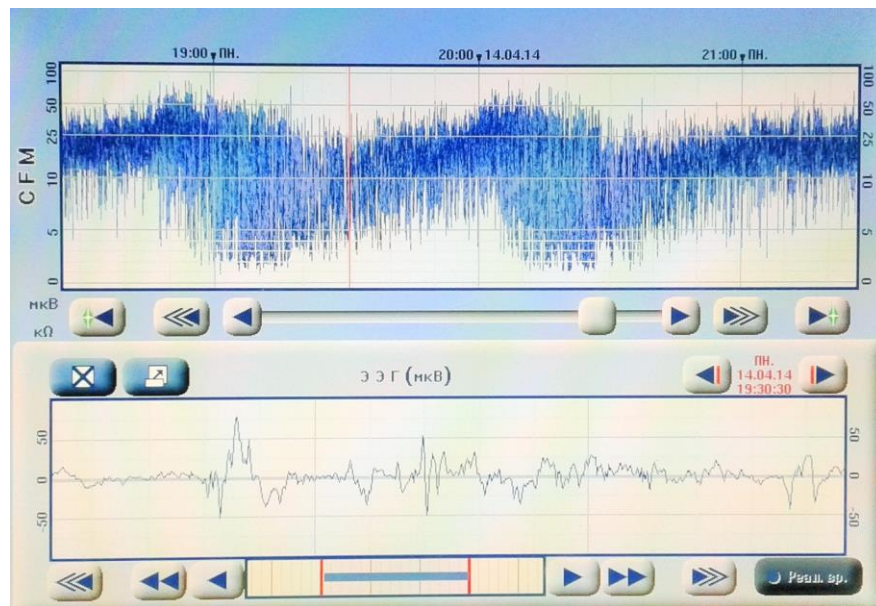


Рис. 3. Циклічна варіабельність фонові активності головного мозку на фрагменті амплітудно-інтегрованої електроенцефалограми

Відповідно до рекомендацій та класифікації визначали фонові патерни аЕЕГ за Л.Хеллстром-Вестас (L.Hellström-Westas, 2008) [19], враховуючи, що фоновий патерн – це домінуюча біоелектрична активність аЕЕГ-запису. Виділяли такі фонові патерни:

- Постійний патерн: постійна активність з мінімальною амплітудою (5)-7-10 мкВ і максимальної 10-25-(50) мкВ. Цей патерн часто називають постійним патерном з нормальним вольтажем, характерний для доношених новонароджених).

- Переривчастий патерн: непостійна активність із варіабельністю мінімальної амплітуди, вольтаж якої зазвичай нижче 5 мкВ, і максимальною амплітудою вище 10 мкВ.
- Постійний низьковольтажний патерн: постійна активність з дуже низькою амплітудою (близько або нижче 5 мкВ).
- Патерн «спалах-пригнічення»: непостійна активність з відсутністю варіабельності мінімальної амплітуди, вольтаж якої становить 0-1-(2) мкВ, і спалахами амплітуди більше 25 мкВ.
- «Спалах-пригнічення +» являє собою патерн спалах-пригнічення з частотою спалахів ≥ 100 на годину.
- «Спалах-пригнічення -» – патерн спалах-пригнічення з частотою спалахів < 100 в годину.
- Неактивний патерн (ізолінія): відсутність активності (біоелектричне мовчання), амплітуда менше 5 мкВ (рис. 4).

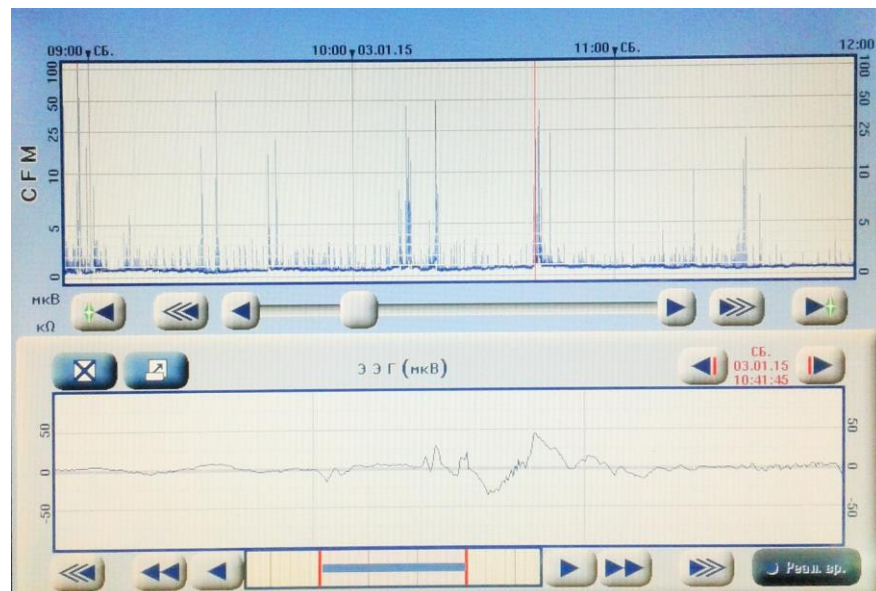


Рис. 4. Неактивний патерн «ізолінія» на фрагменті амплітудно-інтегрованої електроенцефалограми

Враховували, що судомна активність на аЕЕГ зазвичай виражена раптовим підйомом рівня мінімальної і одночасно максимальної амплітуди,

часто з подальшим зниженням рівня запису. Брали до уваги, що судомна активність на аЕЕГ супроводжується поступовим зростанням із подальшим зниженням частоти й амплітуди повторюваних спалахів або гострих хвиль тривалістю не менше 5-10 с [41-81].

Використовували аЕЕГ класифікацію судомної активності Л.Хеллстром-Вестас (L.Hellström-Westas, 2008) [19]:

- поодинокі (спорадичні) судоми (рис. 5);

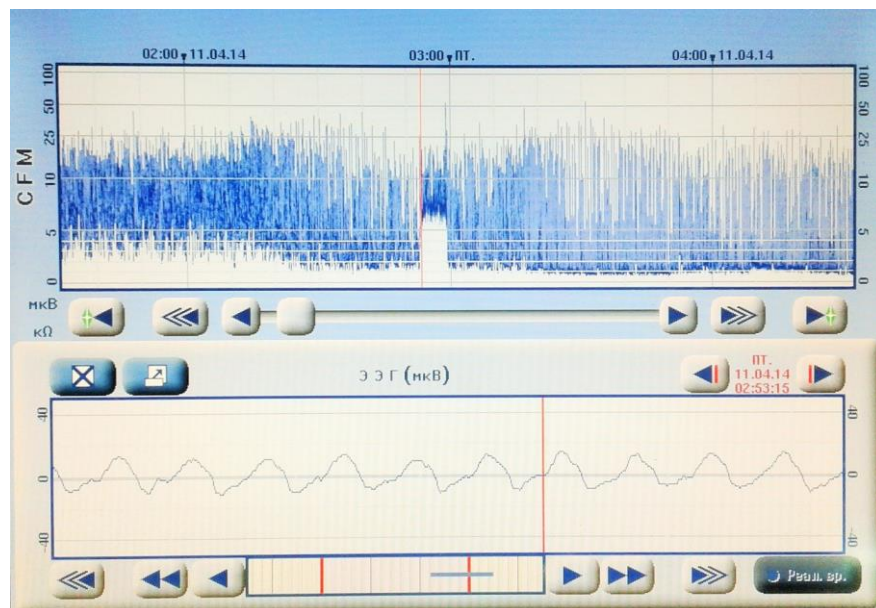


Рис. 5. Спорадичні судоми на фрагменті амплітудно-інтегрованої електроенцефалограми

- повторювані судоми – судоми, що виникають повторно з інтервалом менше, ніж 30 хвилин, після попереднього епізоду (рис. 6);

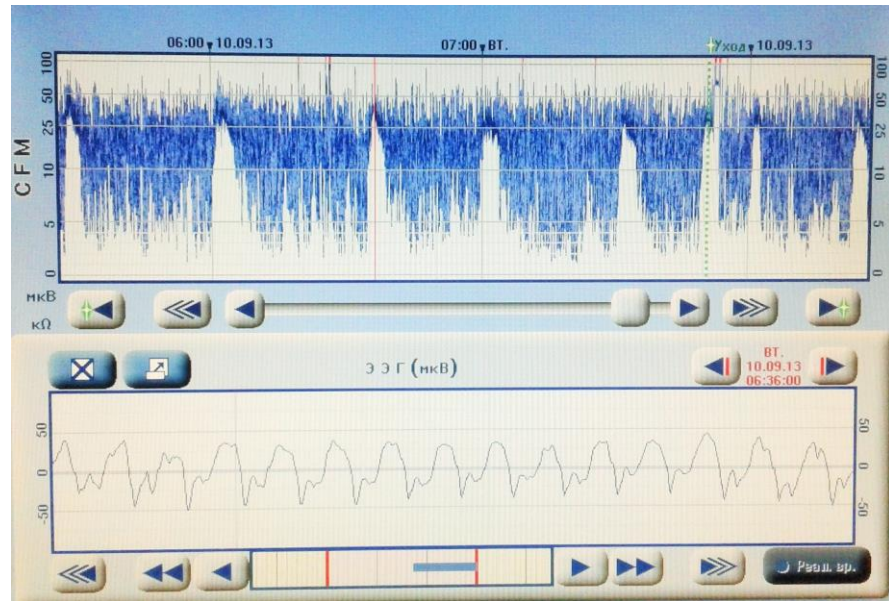


Рис. 6. Судоми, що повторюються, на фрагменті амплітудно-інтегрованої електроенцефалограми

- епілептичний статус – судомна активність тривалістю не менше 30 хвилин.

Усі обстежені діти були проконсультовані дитячим неврологом. Діагноз перинатального ураження ЦНС та судомного синдрому було верифіковано відповідно до МКХ – 10, рубрика Р 90-91 [82].

1.3. Методи статистичного аналізу

Для статистичного аналізу використовували статистичні пакети програм “Statistica 10.0 for Windows”, “SPSS 16.0 for Windows”, “Microsoft Excel”. Для статистичної оцінки розбіжностей, які спостерігалися між частотами у групах, застосовувався критерій χ^2 (хі-квадрат). Для перевірки нормальності розподілу у вибірках, що включали менше 30 дат, використовували тест Шапіро-Віллка. При нормальному розподілі для перевірки гіпотези про рівенство груп використовували дисперсійний аналіз. При ненормальному розподілі для перевірки гіпотези про рівенство груп використовували непараметричний аналіз Краскела-Волліса, у разі

відхилення гіпотези про рівність груп, використовували критерій Манна-Вітні для попарного порівняння незалежних груп. Для статистичного визначення вірогідності розвитку ускладнення при порівнянні двох незалежних груп використовували визначення відносного ризику та відношення шансів. Прогнозування серцево-судинних розладів було проведено за допомогою бінарного логістичного регресійного аналізу з процесом «крок – назад» та побудовою остаточного рівняння. Статистичну значущість одержаних результатів оцінювали за допомогою статистики Wald, яка представляє собою квадрат відношення відповідного коефіцієнту до його стандартної помилки [83-86].

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Клініко-анамнестичне, лабораторне та інструментальне обстеження проведено 108 новонародженим у ранній неонатальний період. Ранній неонатальний період – це період життя дитини, обмежений 168 годинами з моменту народження, тобто включає перші 7 днів життя немовляти [87, 88].

2.1. Характеристика обстежених дітей відповідно до гестаційного віку і статі

Було проведено аналіз розподілу дітей груп спостереження за гендерною ознакою, він виглядав наступним чином (табл. 2.1.1):

Таблиця 2.1.1

Розподіл дітей за гендерною ознакою, абс., %

Групи спостереження	Стать		p
	Хлопчики	Дівчатка	
1-ша група, n=22	13 (59,0 %)	9 (40,9 %)	0,2392
2-га група, n=28	17 (60,7 %)	11 (39,2 %)	0,1055
3-тя група, n=27	15 (55,5 %)	12 (44,4 %)	0,3819
4-та група, n=31	16 (51,6 %)	15 (48,4 %)	0,7539
Усього, n=108	61 (56,4 %)	47 (43,5 %)	0,0408

Примітка (тут і далі). 1-ша група – передчасно народжені з перинатальною патологією та судомним синдромом; 2-га група – передчасно народжені з перинатальною патологією без судом; 3-тя група – доношені з перинатальною патологією та судомним синдромом; 4-та група – практично здорові доношені новонароджені.

Таким чином, усередині кожної групи не визначено достовірних відмінностей статевої приналежності новонароджених, що дозволяє проводити порівняння цих груп між собою. При аналізі статі обстежених новонароджених у цілому, кількість хлопчиків була достовірно більшою.

Крім того, було проаналізовано гестаційний вік новонароджених: окремо в групах передчасно народжених і доношених дітей.

Обстежені доношені немовлята були народжені в терміні гестації від повних 37-ми до 41-го тижня: у третій групі середній гестаційний вік складав $39,07 \pm 1,36$ тижнів, у четвертій – $39,16 \pm 1,13$ тижнів ($p > 0,05$ – розподіл у групах рівномірний).

Для визначення можливості порівняння груп було проведено аналіз розподілу передчасно народжених дітей першої та другої груп за гестаційним віком, результати наведено в табл. 2.1.2.

Таблиця 2.1.2

Розподіл передчасно народжених дітей у залежності від гестаційного віку, абс., %

Гестаційний вік, тижні	Групи спостереження		p
	1-ша група, n=22	2-га група, n=28	
< 28	5 (22,7 %)	6 (21,4 %)	0,9659
28-30	7 (31,8 %)	9 (32,1 %)	1,0000
31-33	6 (27,3 %)	8 (28,6 %)	0,8966
34-36	4 (18,2 %)	5 (17,9 %)	1,0000

Таким чином, розподіл передчасно народжених дітей у першій і другій групах був рівномірним відповідно до гестаційного віку, тобто обидві групи містили статистично однакову кількість дітей різного гестаційного віку, що дозволило проводити подальший аналіз ССР у даних групах та їхнє порівняння.

2.2. Особливості акушерського анамнезу новонароджених груп спостереження

Для визначення особливостей і закономірностей перебігу вагітностей вивчався акушерський анамнез дітей груп спостереження [89, 90]. Звертали увагу на патологічні прояви, які супроводжували перинатальний період розвитку дитини [91, 92]. Були виявлені найбільш поширені проблеми (рис. 7):

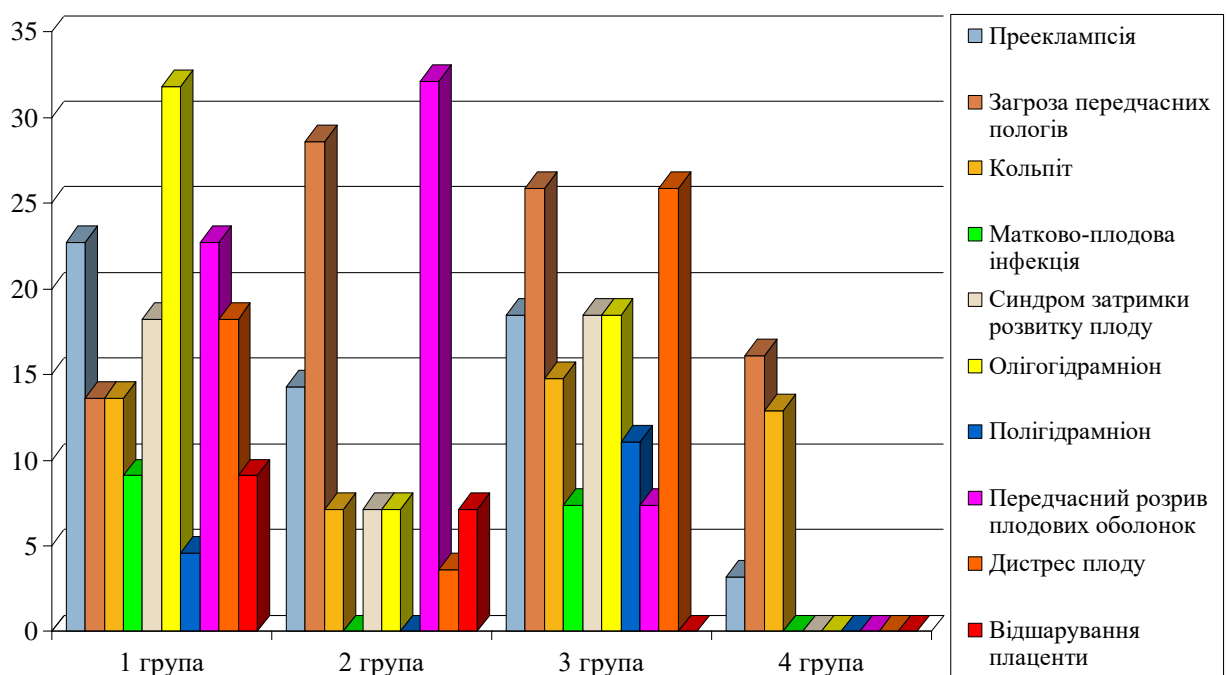


Рис. 7. Акушерський анамнез у групах обстежених дітей

Зокрема було проведено аналіз акушерського анамнезу передчасно народжених немовлят.

В анамнезі новонароджених першої групи, які в подальшому розвинули судомний синдром, було виявлено достовірно більшу частоту олігогідрамніону. Також, при проведенні аналізу акушерського анамнезу було встановлено, що в дітей першої групи достовірно більшою є частота тяжкої асфіксії при народженні (табл. 2.2.1).

Таблиця 2.2.1

Характеристика акушерського анамнезу передчасно народжених дітей груп спостереження, абс., %

Ознака	Групи спостереження		р
	1-ша група, n=22	2-га група, n=28	
Прееклампсія	5 (22,7 %)	4 (14,3 %)	0,4146
Загроза переривання вагітності та / або передчасних пологів	3 (13,6 %)	8 (28,6)	0,2128
Кольпіт	3 (13,6 %)	2 (7,1 %)	0,4185
Матково-плодова інфекція	2 (9,1 %)	0	0,1828
Синдром затримки розвитку плода	4 (18,2 %)	2 (7,1 %)	0,2379
Олігогідрамніон (маловоддя)	7 (31,8 %)	2 (7,1 %)	0,0268
Полігідрамніон (багатоводдя)	1 (4,6 %)	0	0,3957
Передчасний розрив плодових оболонок	5 (22,7 %)	9 (32,1 %)	0,4853
Передчасне відшарування плаценти	2 (9,1 %)	2 (7,1 %)	0,7956
Багатоплідна вагітність	1 (4,6 %)	6 (21,4 %)	0,1117
Вагітність із використанням допоміжних репродуктивних технологій	0	3 (10,7 %)	0,1639
Дистрес плоду	4 (18,2 %)	1 (3,6 %)	0,1104
Операція кесарева розтину	11 (50,0 %)	15 (53,6 %)	0,7799
Тяжка асфіксія	6 (27,3 %)	0	0,0081
Помірна асфіксія	8 (36,4 %)	13 (46,4 %)	0,4798

У свою чергу було проведено аналіз акушерського анамнезу доношених дітей третьої та четвертої груп спостереження (табл. 2.2.2).

Таблиця 2.2.2

**Характеристика акушерського анамнезу доношених
новонароджених, абс., %**

Ознака	Групи спостереження		p
	3-тя група, n=27	4-та група, n=31	
Прееклампсія	5 (18,5 %)	1 (3,2 %)	0,0518
Загроза переривання вагітності та/або передчасних пологів	7 (25,9 %)	5 (16,1 %)	0,3521
Кольпіт	4 (14,8 %)	4 (12,9 %)	0,8271
Матково-плодова інфекція	2 (7,4 %)	0	0,2378
Синдром затримки розвитку плоду	5 (18,5 %)	0	0,0226
Патологічна кількість амніотичної рідини:	8 (29,6 %)	0	0,0028
• олігогідрамніон	5 (18,5 %)	0	0,0226
• полігідрамніон	3 (11,1 %)	0	0,1056
Передчасний розрив плодових оболонок	2 (7,4 %)	0	0,2378
Дистрес плоду	7 (25,9 %)	0	0,0060
Операція кесарева розтину	7 (25,9 %)	4 (12,9 %)	0,2138
Тяжка асфіксія	8 (29,6 %)	0	0,0028
Помірна асфіксія	8 (29,6 %)	0	0,0028

Аналіз перинатального анамнезу доношених дітей дозволив виявити у новонароджених третьої групі достовірне збільшення частоти синдрому затримки розвитку плоду (СЗРП), олігогідрамніону, дистресу плоду, тяжкої і помірної асфіксії (на відміну від передчасно народжених дітей, у яких було лише достовірне збільшення частоти олігогідрамніону та тяжкої асфіксії) [93, 94].

Слід зазначити, що серед матерів доношених дітей не зустрічалися такі ускладнення й особливості вагітності, як: відшарування плаценти, багатоплідна вагітність, вагітність із використанням допоміжних репродуктивних технологій.

Ураховуючи виявлену високу частоту особливостей перинатального анамнезу (наявність олігогідрамніону, СЗРП, дистресу плоду, асфіксії) у різних групах спостереження, та з метою виділення факторів ризику розвитку судомного синдрому в дітей, проведено розрахунки відносного ризику (RR) серед передчасно народжених і відношення шансів (OR) серед доношених новонароджених (табл. 2.2.3 та табл. 2.2.4).

Таблиця 2.2.3

Відносний ризик для різних перинатальних несприятливих факторів у виникненні судомного синдрому серед передчасно народжених дітей

Ознака	Вихідні данні				RR	ln RR	S _{lnRR}	95 % ДІ RR
	a	b	c	d				
Олігогідрамніон	7	15	2	26	6,1	1,8	0,86	1,1 – 34,2
Тяжка асфіксія	6	16	1	27	10,1	2,3	1,12	1,1 – 96,1

Примітка. a – передчасно народжені діти із судомним синдромом та наявністю ознаки; b – передчасно народжені діти із судомним синдромом без ознаки; c – передчасно народжені діти без судом із ознакою; d – передчасно народжені діти без судом без ознаки; RR – відносний ризик; lnRR – натуральний логарифм; S_{lnRR} – статистична похибка lnRR; ДІ – довірчий інтервал.

Для статистичного порівняння груп передчасно народжених дітей використовували поняття відносного ризику, тому що всі ці новонароджені мали різноманітну перинатальну патологію.

Ризик виникнення судомного синдрому в передчасно народжених дітей був обумовлений високою частотою антенатального фактору – олігогідрамніону та інтранатального фактору – тяжкою асфіксією під час пологів.

Наявність олігогідрамніону – зменшення кількості навколоплідної рідини менше, ніж 500 мл – супроводжується в подальшому більшою частотою виникнення судомного синдрому в новонароджених, тому що у значній кількості вагітних призводить до ускладненого перебігу періоду пологів і тому більш ймовірного ураження нервової системи внаслідок асфіксії або травмування в пологах [93, 95].

Таблиця 2.2.4

Відношення шансів для різних перинатальних несприятливих факторів розвитку судомного синдрому у доношених дітей

Ознака	Вихідні дані				OR	ln OR	S _{lnOR}	95 % ДІ OR
	a	b	c	d				
Синдром затримки розвитку плоду	5	22	1	30	6,8	1,9	1,13	0,7 – 65
Олігогідрамніон	5	22	1	30	6,8	1,9	1,13	0,7 – 65
Дистрес плоду	7	20	1	30	10,5	2,4	1,10	1,14 – 96,0
Тяжка асфіксія	8	19	1	30	12,6	2,5	1,10	1,4 – 114
Помірна асфіксія	8	19	1	30	12,6	2,5	1,10	1,4 – 114

Примітка. a – діти із судомами з наявністю ознаки; b – діти із судомами без ознаки; c – здорові діти з ознакою; d – здорові діти без ознаки; OR – відношення шансів; p – рівень значущості; lnOR – натуральний логарифм відношення шансів; S_{lnOR} – статистична похибка lnOR; ДІ – довірчий інтервал.

Для статистичного порівняння груп доношених дітей використовували поняття відношення шансів, тому що в даному випадку порівняння проводилось між новонародженими із судомним синдромом і здоровими новонародженими.

Отже, такі ознаки, як СЗРП і олігогідрамніон, у доношених дітей не можуть вважатися факторами ризику виникнення судомного синдрому, оскільки за результатами аналізу ДІ містить «1». Факторами ризику розвитку судомного синдрому в доношених новонароджених вважаються дистрес плоду й асфіксія тяжкого і помірного ступенів.

Характеристика перинатальної патології дітей першої, другої і третьої груп спостереження в ранній неонатальний період наведена в табл. 2.2.5.

Таблиця 2.2.5

Частота різної перинатальної патології в дітей груп спостереження в ранній неонатальний період, абс., %

Ознака / нозологія	Групи спостереження			р
	1-ша група, n=22	2-га група, n=28	3-тя група, n=27	
1	2	3	4	5
Тяжка асфіксія	6 (27,3 %)	0	8 (29,6 %)	$p_{1,2}=\mathbf{0,0081}$ $p_{1,3}=0,8182$
Помірна асфіксія	8 (36,4 %)	13 (46,4 %)	8 (29,6 %)	$p_{1,2}=0,4798$ $p_{1,3}=0,6581$
Респіраторний дистрес синдром	22 (100 %)	25 (89,3 %)	0	$p_{1,2}=0,1639$ $p_{1,3}=\mathbf{0,0001}$
Синдром меконіальної аспірації	1 (4,6 %)	0	7 (25,9 %)	$p_{1,2}=0,3957$ $p_{1,3}=0,0552$

Продовж. табл. 2.2.5

1	2	3	4	5
Дихальні розлади, що потребували респіраторної підтримки	22 (100 %)	25 (89,3 %)	20 (74,1 %)	$p_{1,2}=0,1639$ $p_{1,3}=\mathbf{0,0179}$
Синдром затримки внутрішньоутробного розвитку	4 (18,2 %)	2 (7,1 %)	5 (18,5 %)	$p_{1,2}=0,2379$ $p_{1,3}=0,9290$
Внутрішньочерепні крововиливи	6 (27,3 %)	2 (7,1 %)	3 (11,1 %)	$p_{1,2}=0,0602$ $p_{1,3}=0,1553$
Ранній неонатальний сепсис	2 (9,1 %)	4 (14,3 %)	10 (37,0 %)	$p_{1,2}=0,5890$ $p_{1,3}=\mathbf{0,0279}$

Особливостями перинатальної патології в дітей груп спостереження в ранній неонатальний період було те, що тяжка асфіксія діагностувалась серед доношених і передчасно народжених дітей із судомами, а респіраторний дистрес синдром (РДС), звичайно, частіше зустрічався в передчасно народжених унаслідок незрілості дихальної системи та дефіциту сурфактанту [96-98]. Ранній неонатальний сепсис і синдром меконіальної аспірації спостерігався переважно у доношених дітей, які розвинули судомний синдром [99, 100].

2.3. Клінічна характеристика обстежених дітей

Клінічна характеристика обстежених новонароджених складалась із наявності / відсутності неврологічних розладів у вигляді неонатального судомного синдрому та ознак розладів діяльності ССС [40, 101-104].

Судомний синдром у передчасно народжених і доношених новонароджених був представлений клінічно вираженими та субклінічними судомами [40, 101-109].

Клінічно виражений судомний синдром у вигляді клоніко-тонічних нападів було зафіксовано у 10 (45,5 %) дітей першої групи та у 14 (51,9 %) дітей третьої групи. Серед дітей першої групи 12 (54,5 %) та серед дітей третьої групи 13 (48,1 %) мали субклінічні судоми (рис. 8).

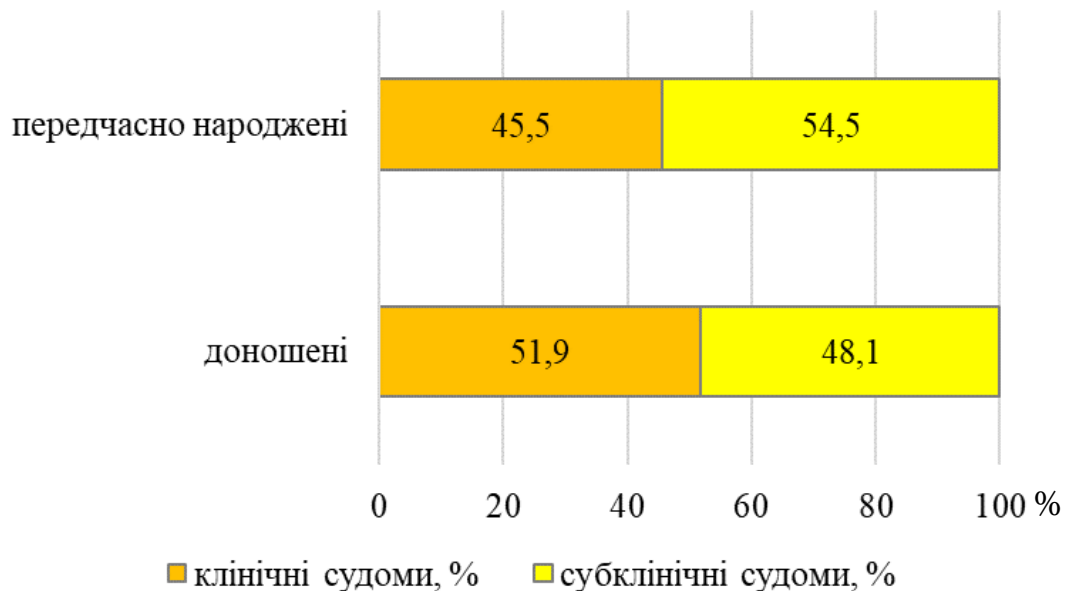


Рис. 8. Розподіл клінічного та субклінічного судомного синдрому серед обстежених передчасно народжених і доношених новонароджених

Також при фізикальному обстеженні визначали клінічні ознаки ССР у дітей груп спостереження.

Хоча такий важливий симптом як тахікардія є класичним проявом ССР, вона свідомо не розглядалась у цій якості в обстежених дітей першої і другої групи, оскільки більшість із них – 45 (90 %, $p = 0,0001$), мали дихальні розлади внаслідок розвитку РДС передчасно народжених й отримували респіраторну підтримку, а також кофеїну цитрат із метою профілактики та лікування епізодів апное недоношених, а одним із фармакодинамічних ефектів цього препарату є збільшення частоти серцевих скорочень, що вказано в інструкції для медичного застосування даного лікарського засобу [110-113].

У всіх дітей із першої та другої груп перкуторно визначені межі серця були без відхилень від нормативних показників. Аускультативно не було зареєстровано глухості серцевих тонів. При проведенні аускультативної серця вислуховувався систолічний шум у II-III міжребер'ях унаслідок функціонування фетальних комунікацій у ранній неонатальний період.

Оскільки 20 (74 %) доношених дітей із третьої групи отримували респіраторну підтримку з моменту народження внаслідок дихальних розладів, такі клінічні симптоми, як ціаноз і тахіпноє в них також не могли бути враховані в якості незалежних факторів ССР, тому що використання додаткової концентрації кисню у дихальній суміші нівелює прояви ціанозу, а респіраторна підтримка у режимах контрольованої механічної вентиляції не дозволяє оцінювати власну ЧД дитини [114-117].

Клінічно ССС новонароджених третьої групи спостереження характеризувалася нормальними межами серця при перкусії. При аускультативній серця у 1 (3,7 %) дитини було виявлено порушення серцевого ритму у вигляді екстрасистолії, у 2 (7,4 %) – брадикардія (ЧСС менше 80 за хвилину); у подальшому наявність цих аритмій було підтверджено при проведенні ЕКГ.

2.4. Характеристика показників кислотно-лужного стану крові з артерії пуповини й оцінка за шкалою Апгар обстежених новонароджених

Оскільки тяжка асфіксія є значущим фактором ризику розвитку судомного синдрому в передчасно народжених і доношених новонароджених, подальший аналіз стосувався більш поглибленого вивчення показників кислотно-лужного стану крові з артерії пуповини у цих дітей [118].

Середній рівень рН пуповинної крові у групі немовлят із судомами склав $6,92 \pm 0,17$, рівень ВЕб – $-19,4 \pm 5,2$ ммоль/л.

Порівняння рівня рН крові з артерії пуповини між немовлятами із судомним синдромом і без судом наведено на рис. 9.

Виявили достовірну різницю із значним зниженням кислотності крові з артерії пуповини (ознака тяжкого ацидозу) у новонароджених, що в подальшому розвинули клінічні або субклінічні судоми.

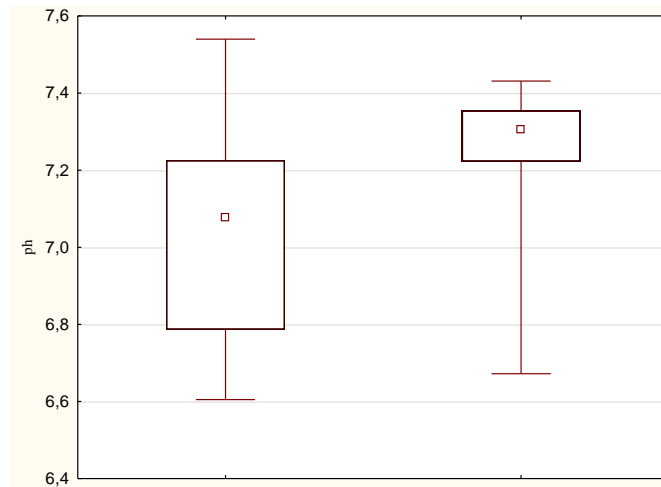


Рис. 9. Показник рН крові з артерії пуповини у немовлят із судомами і без судом

Порівняння рівнів ВЕб у немовлят із судомним синдромом і без судом також виявило достовірну різницю цього показника у вигляді значного збільшення дефіциту буферних основ (ознака тяжкого метаболічного ацидозу) у новонароджених, що в подальшому розвинули клінічні або субклінічні судоми (рис. 10).

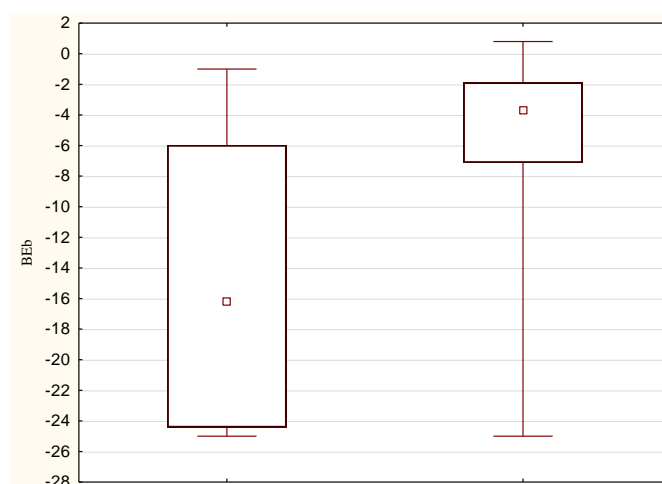


Рис. 10. Показник ВЕб крові з артерії пуповини у немовлят із судомним синдромом і без судом

Важливим вважали також порівняння суб'єктивної оцінки стану немовляти після народження, зокрема класичної оцінки за шкалою Апгар наприкінці першої і п'ятої хвилин життя дитини (рис. 11-12).

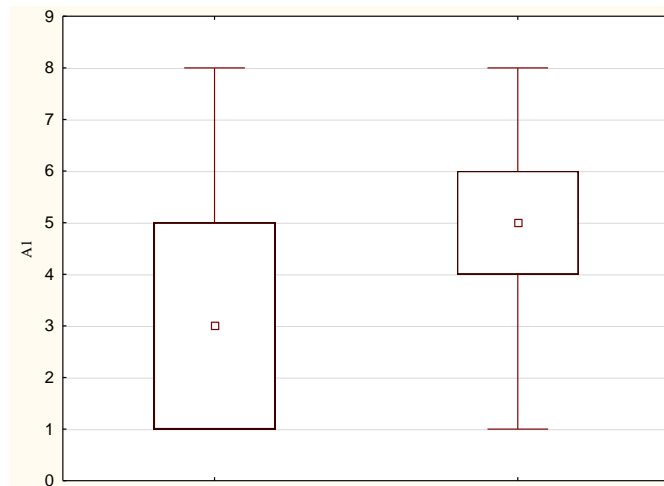


Рис. 11. Оцінка за шкалою Апгар наприкінці першої хвилини життя у немовлят із судомним синдромом і без судом

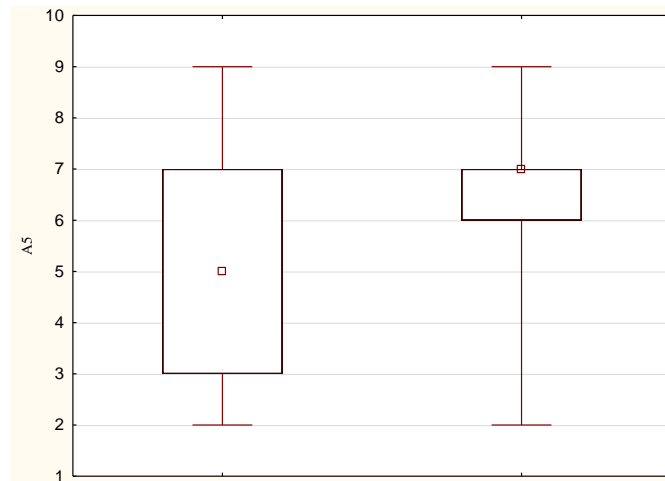


Рис. 12. Оцінка за шкалою Апгар наприкінці п'ятої хвилини життя у немовлят із судомним синдромом і без судом

У новонароджених із судомним синдромом оцінка за шкалою Апгар наприкінці першої і п'ятої хвилин життя є достовірно нижчою, ніж у дітей без судом, що пов'язано із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, унаслідок асфіксії при народженні, яка призводить до метаболічних розладів у вигляді

ацидозу [118], що підтверджується відповідними рівнями рН і ВЕб (табл. 2.4.1).

Таблиця 2.4.1

Порівняння показників кислотно-лужного стану (рН і ВЕб) крові з артерії пуповини та оцінки за шкалою Апгар між новонародженими із судомним синдромом і без судом

Показник	Групи		Критерій MW U	p
	Діти із судомами n=49	Діти без судом n=59		
рН	Σ852,500	Σ1292,500	222,5000	0,000038
ВЕб	Σ830,000	Σ1250,000	200,0000	0,000017
A1	Σ1523,500	Σ1879,500	533,5000	0,004511
A5	Σ1487,500	Σ1915,500	497,5000	0,001418

Таким чином, отримано достовірні розбіжності у значеннях рН і ВЕб крові з артерії пуповини й оцінки за шкалою Апгар між новонародженими із судомним синдромом і без судом.

Серед дітей першої групи спостереження 12 (54,5 %) мали субклінічні судоми, а серед дітей третьої групи – 13 (48,1 %) мали субклінічні судоми ($p = 0,6264$), тобто частота субклінічних судом серед передчасно народжених і доношених достовірно не відрізнялася, але була дещо більшою у передчасно народжених дітей [6, 7, 40].

Аналіз оцінки за шкалою Апгар та показників КЛС (рН і ВЕб) крові з артерії пуповини також проводився в залежності від типу судомного синдрому (клінічних судом і судом, які були зареєстровані виключно за допомогою аЕЕГ) (табл. 2.4.2).

Таблиця 2.4.2

**Статистична характеристика оцінки за шкалою Апгар і показників
кисотно-лужного стану (рН і ВЕб) крові з артерії пуповини**

Показник	Статистичні показники	Групи		р (MW)
		клінічні судоми (n=27)	субклінічні судоми (n=22)	
Оцінка за шкалою Апгар наприкінці 1 хвилини, бали	Me (Lq; Uq) [min; max]	1 (1; 1,5) [1; 7]	2 (1; 3) [1; 5]	0,5376
Оцінка за шкалою Апгар наприкінці 5 хвилини, бали	Me (Lq; Uq) [min; max]	3 (3; 3,5) [2; 8]	4 (3; 5) [2; 6]	0,3953
рН пуповинної крові, од.	Me (Lq; Uq) [min; max]	7,00 (6,79; 7,11) [6,61; 7,21]	6,85 (6,75; 7,04) [6,69; 7,21]	0,5245
ВЕб пуповинної крові, ммоль/л	Me (Lq; Uq) [min; max]	-18,8 (-24,1; -14,35) [-25; -7,3]	-22,2 (-25; -17) [-25; -9,7]	0,5904

Таким чином, не отримано достовірної різниці показників КЛС (рН і ВЕб) й оцінки за шкалою Апгар між групами дітей окремо із клінічними і субклінічними судомами.

Графічну інтепретацію порівняння показників КЛС (рН і ВЕб) й оцінки за шкалою Апгар між обстеженими новонародженими із клінічними і субклінічними судомами нведено на рис. 13-16.

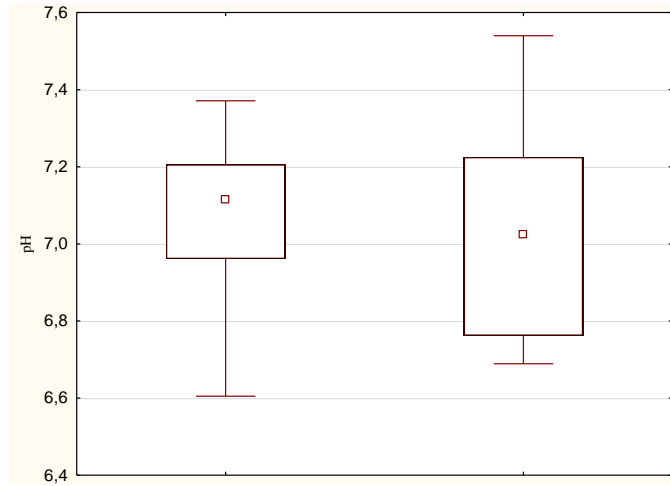


Рис. 13. Показник рН крові з артерії пуповини у немовлят із клінічними і субклінічними судомами

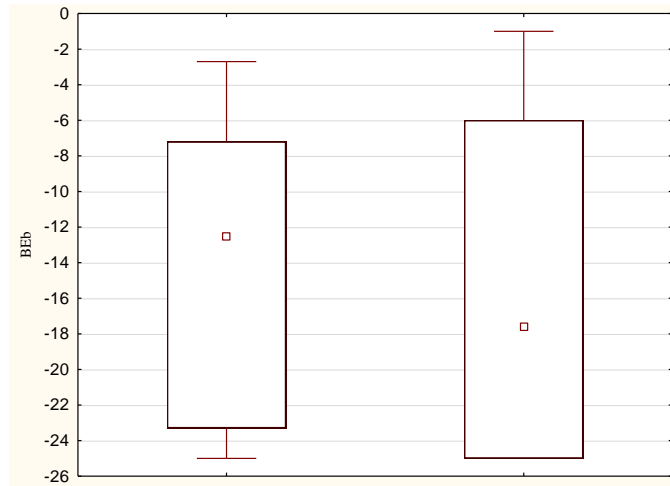


Рис. 14. Показник BEb крові з артерії пуповини у немовлят із клінічними і субклінічними судомами

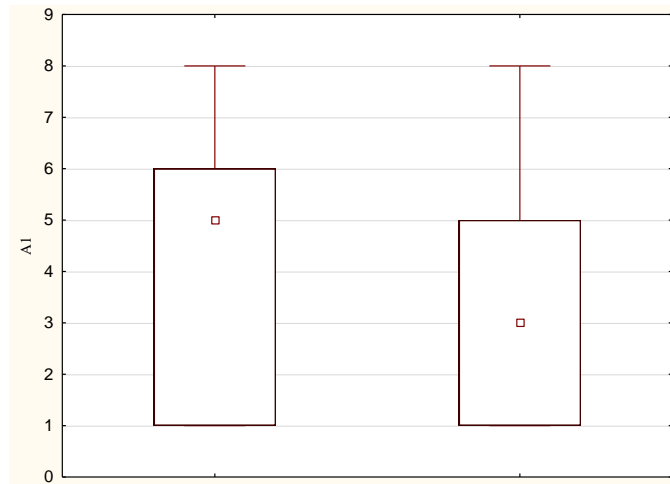


Рис. 15. Оцінка за шкалою Апгар наприкінці першої хвилини життя у немовлят із клінічними і субклінічними судомами

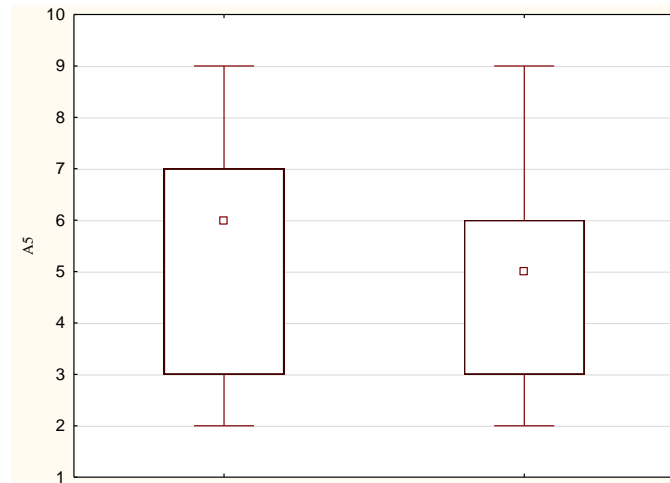


Рис. 16. Оцінка за шкалою Апгар наприкінці п'ятої хвилини життя у немовлят із клінічними і субклінічними судомами

Отже, при порівнянні показників КЛС (рН і ВЕб) крові з артерії пуповини і оцінки за шкалою Апгар між новонародженими із клінічними і субклінічними судомами достовірної різниці не отримано (табл. 2.4.3).

Таблиця 2.4.3

Порівняння показників кислотно-лужного стану (рН і ВЕб) крові з артерії пуповини та оцінки за шкалою Апгар між новонародженими із клінічними і субклінічними судомами

Показник	Групи		Критерій MW U	P
	Діти з клінічними судомами n=24	Діти із субклін. судомами n=25		
рН	Σ326,0000	Σ304,0000	133,0000	0,524567
ВЕб	Σ323,0000	Σ307,0000	136,0000	0,590468
Апгар 1 хв.	Σ522,0000	Σ468,0000	215,0000	0,537631
Апгар 5 хв.	Σ532,0000	Σ458,0000	205,0000	0,395324

Таким чином, діти, які перенесли тяжку асфіксію в пологах, часто мають судомний синдром, що вказує на тяжке ураження ЦНС, а виявлення

субклінічних судом може бути складним унаслідок безсимптомного перебігу, тому доцільним буде моніторування аЕЕГ у таких новонароджених [69, 71, 80].

Висновки до розділу 2

1. Установлено відмінності між факторами ризику розвитку судомного синдрому в передчасно народжених і доношених новонароджених. Для передчасно народжених дітей факторами ризику є наявність у матері олігогідрамніону ($RR = 6,1$, 95 % ДІ 1,1-34,2) та тяжка асфіксія в дитини ($RR = 10,1$, 95 % ДІ 1,1-96,1). Для доношених дітей факторами ризику є дистрес плоду ($OR = 10,5$, 95 % ДІ 1,14-96,0), тяжка і помірنا асфіксія при народженні ($OR = 12,6$, 95 % ДІ 1,4-114).

2. Перинатальна патологія серед дітей груп спостереження була характерною в залежності від гестаційного віку.

3. Клінічно виражений судомний синдром було зафіксовано у 10 (45,5 %) дітей першої групи та у 14 (51,9 %) дітей третьої групи.

4. Отримано достовірну різницю показників кислотно-лужного стану крові з артерії пуповини (кислотності та дефіциту буферних основ) і оцінки за шкалою Апгар наприкінці першої та п'ятої хвилин між новонародженими із судомами та без судомного синдрому.

5. При порівнянні показників кислотно-лужного стану крові з артерії пуповини (кислотності та дефіциту буферних основ) і оцінки за шкалою Апгар між новонародженими із клінічними і субклінічними судомами не отримано достовірної різниці.

Перелік публікацій до розділу 2

1. Тесленко Т. О. Спосіб ранньої діагностики судомного синдрому у новонароджених з метаболічним ацидозом / Т. О. Тесленко, М. О. Гончарь, А. Д. Бойченко, І. Ю. Кондратова (UA) // Патент України на винахід

№ 115008. Дата реєстрації в Державному реєстрі патентів України на винаходи 28.08.2017 р. – Бюл. № 16. *(Здобувачці належить ідея винаходу, особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних і патентних джерел, виконала підбір хворих і діагностичні дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала дані, сформулювала формулу винаходу, підготувала патент до реєстрації).*

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ СУДОМНИМ СИНДРОМОМ

Стан ЦНС новонароджених груп спостереження обстежували за допомогою сучасних інструментальних методів: нейросонографії (НСГ) із доплерографією церебральних судин і амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії (див. розділ 1).

3.1. Характеристика патернів амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії обстежених новонароджених

Проведено аналіз патернів аЕЕГ у дітей першої та третьої груп спостереження (табл. 3.1.1).

Таблиця 3.1.1

Патерни амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії у передчасно народжених і доношених новонароджених із судомним синдромом, абс., %

Патерн	Групи спостереження		р
	1-ша група, n=22	3-тя група, n=27	
1	2	3	4
Зменшення мінімальної амплітуди аЕЕГ < 5 мкВ	13 (59,1 %)	13 (48,1 %)	0,4467
Зменшення максимальної амплітуди аЕЕГ < 10 мкВ	3 (13,6 %)	5 (18,5 %)	0,6433

Продовж. табл. 3.1.1

1	2	3	4
Збільшення мінімальної амплітуди > 10 мкВ	3 (13,6 %)	0	0,0793
Збільшення максимальної амплітуди > 50 мкВ	8 (36,4 %)	2 (7,4 %)	0,0151
Неактивний патерн «ізолінія» (біоелектричне мовчання)	3 (13,6 %)	4 (14,8 %)	0,9218
Чергування циклів «сон-неспаня»	5 (22,7 %)	7 (25,9 %)	0,8096
Спорадичні судомні патерни «спалах-пригнічення»	15 (68,2 %)	16 (59,3 %)	0,5194
Повторювані судомні патерни «спалах-пригнічення»	7 (31,8 %)	11 (40,7 %)	0,5194

У дітей першої та третьої груп спостереження не визначено суттєвих відмінностей патернів аЕЕГ. З урахуванням того, що для доношених дітей із зрілою для їхнього гестаційного віку нервовою системою характерним є чергування циклів «сон-неспаня», а у обстежених нами дітей із третьої групи воно переважно було відсутнє (20 (74,1 %)), це зумовлено тяжким ураженням головного мозку з порушенням притаманної їм циклічності мозкової активності [119-121].

Варто зазначити, що в дітей першої групи частіше зустрічалися спорадичні судомні напади, ніж ті, які повторюються протягом 30 хвилин ($p = 0,0215$).

Взагалі, аЕЕГ в обстеженні новонародженого із судомним синдромом є важливим етапом для визначення патологічної активності головного мозку, особливо в передчасно народжених дітей і дітей, що перенесли тяжку асфіксію в пологах, з огляду на частоту розвитку в них атипичних (субклінічних) нападів. [6, 7, 40, 122-123].

3.2. Характеристика церебральної гемодинаміки дітей груп спостереження

Відомо, що важливою ланкою патогенезу перинатальних уражень центральної нервової системи є порушення мозкового кровотоку. При зміщенні окремих параметрів динамічної і метаболічної регуляції за межі фізіологічних величин відбувається зрив механізмів ауторегуляції мозкового кровотоку, що сприяє розвитку церебральної гіперфузії, вазогенного, а потім цитотоксичного набряку головного мозку з підвищенням внутрішньочерепного тиску. У результаті розвивається церебральна ішемія [124, 125].

При проведенні НСГ виявлені ультразвукові ознаки впливу перинатальної патології на ЦНС (табл. 3.2.1).

Таблиця 3.2.1

Ультразвукові характеристики головного мозку в передчасно народжених і доношених дітей із судомним синдромом, абс., %

Ознака на НСГ	Групи		p
	1-ша група, n=22	3-тя група, n=27	
Дифузне підвищення ехогенності тканини мозку	9 (40,9 %)	9 (33,3 %)	0,5659
Підвищення ехогенності перивентрикулярних зон	11 (50,0 %)	9 (33,3 %)	0,2342
Перивентрикулярна ішемія в пізньому неонатальному періоді	18 (81,1 %)	11 (40,7 %)	0,0068
Внутрішньочерепні / внутрішньошлуночкові крововиливи	0 / 6 (27,3 %)	3 (11,1 %) / 0	0,1553

Тобто, у дітей із судомним синдромом визначено збільшену частоту перивентрикулярної ішемії в пізній неонатальний період, що цілком співпадає з даними літератури щодо високого ризику уражень ЦНС, а саме, білої речовини головного мозку та, як наслідок, формування перивентрикулярної лейкомаляції [65, 124, 125].

Встановлено різницю церебральної гемодинаміки в дітей груп спостереження за визначеними статистичними показниками Ме й інтерквартильним розбігом ІР у ПМА і СМА. Визначені показники ІР в передчасно народжених дітей (рис. 17).

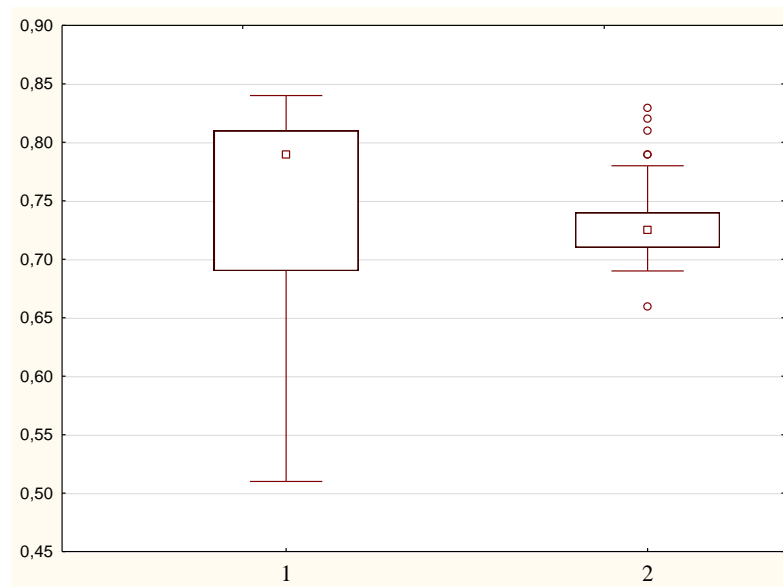


Рис. 17. Показники індексу резистентності в передчасно народжених дітей груп спостереження

Порівняння за критерієм MW не визначило різниці в розподілі ІР серед дітей першої і другої груп спостереження ($p = 0,1358$).

Визначено показники ІР у доношених дітей третьої і четвертої груп спостереження (рис. 18). Так само, як і у передчасно народжених дітей першої і другої груп спостереження, порівняння за критерієм MW не визначило різниці в розподілі ІР серед дітей третьої і четвертої груп спостереження ($p = 0,1714$).

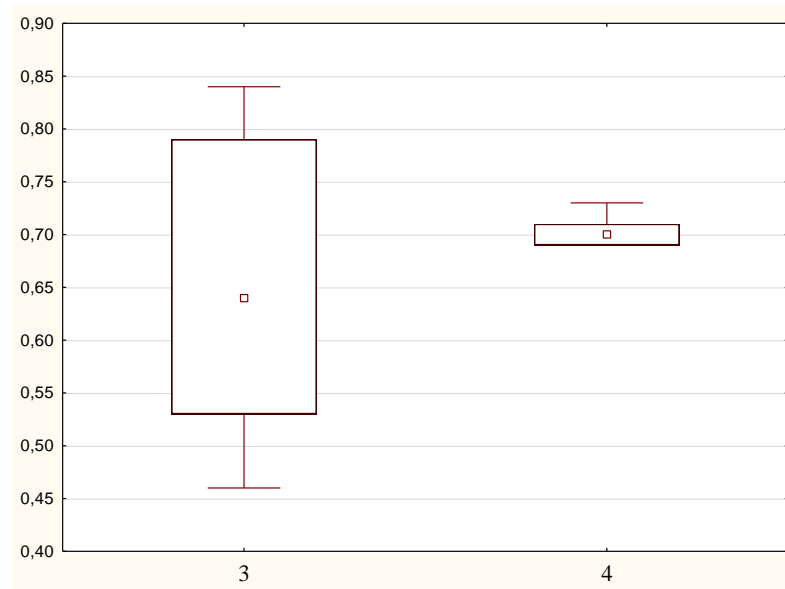


Рис. 18. Показники індексу резистентності в доношених дітей груп спостереження

Було проведено порівняння показників IP в ПМА і СМА у дітей із судомами першої і третьої груп спостереження. Порівняння цих двох груп виявило різницю за критерієм MW в розподілі IP серед дітей першої і третьої груп спостереження ($p = 0,0128$) (рис. 19).

Отриману різницю між показниками серед передчасно народжених і доношених дітей із судомами можна пояснити тим, що передчасно народжені діти реагують на перинатальний стрес переважно вазоконстрикцією [126].

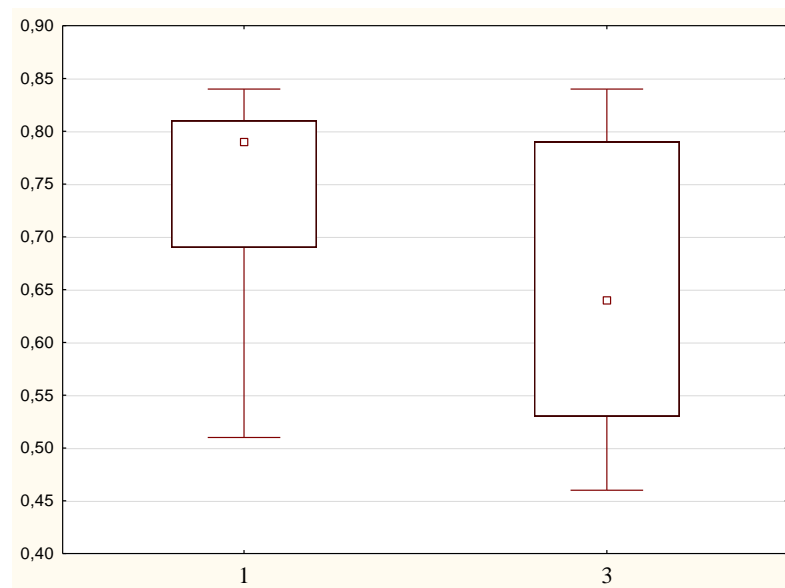


Рис. 19. Показники індексу резистентності у дітей із судомами

Зміни церебральної гемодинаміки за ІР в ПМА і СМА в новонароджених характеризувалися як гіперперфузія ($IP < 0,65$) та гіпоперфузія ($IP > 0,78$) (рис. 20).

Визначено, що у всіх дітей четвертої групи мала місце нормоперфузія в ПМА і СМА. У 15 (55,6 %) дітей третьої групи зареєстровано гіперперфузію. Серед дітей другої групи 6 (21,4 %) мали гіпоперфузію в ПМА і СМА. Найбільша частота гіпоперфузії в ПМА і СМА зустрічалась у дітей першої групи – 14 (64 %) поряд із гіперперфузією у 5 (23 %).

Отже, порушення мозкового кровотоку в ПМА і СМА було притаманно 19 (86,3 %) передчасно народженим дітям із судомним синдромом, що свідчить про низький рівень авторегуляції судинного кровотоку в них [126].

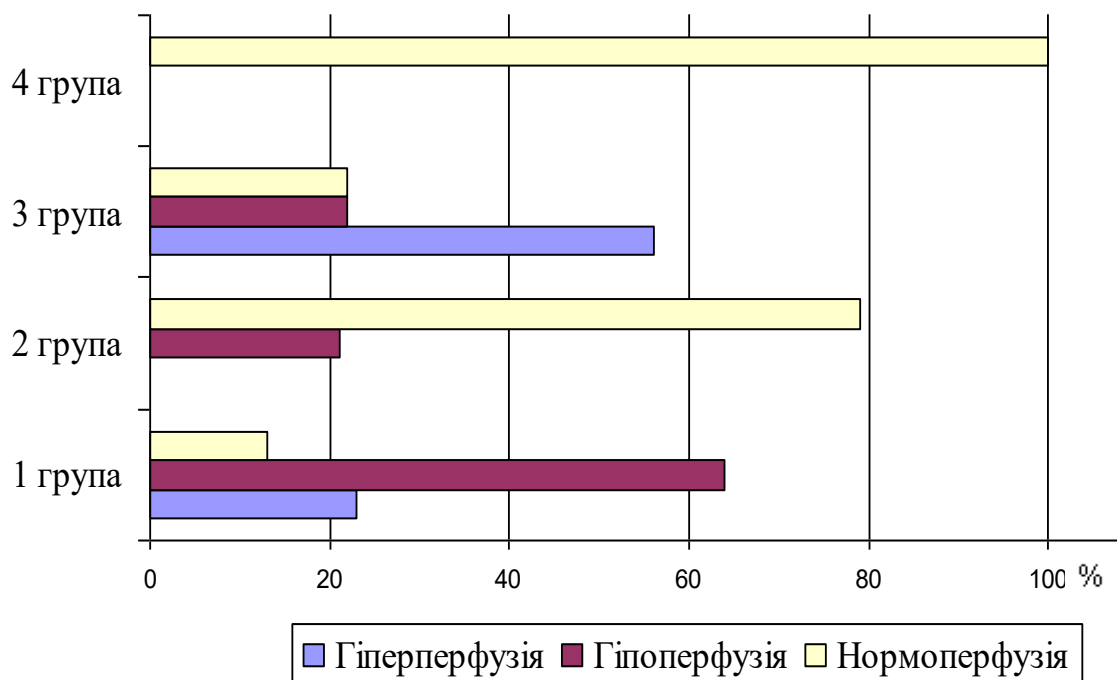


Рис. 20. Гістограма частоти різних типів перфузії в передній і середній мозкових артеріях у групах спостереження

У цілому виявлено значущі розбіжності серед частоти зустрічаємості різних варіантів перфузії у ПМА і СМА в групах спостереження (табл. 3.2.2).

Таблиця 3.2.2

**Типи перфузії передньої і середньої мозкових артерій у
новонароджених груп спостереження, абс., %**

Тип перфузії у ПМА і СМА	Групи спостереження				p
	1 група, n=22	2 група, n=28	3 група, n=27	4 група, n=31	
Гіпоперфузія	14 (63,6 %)	6 (21,4 %)	6 (22,2 %)	0	p_{1,2}=0,0034, p_{1,3}=0,0046, p_{3,4}=0,0128
Нормоперфузія	3 (13,6 %)	22 (78,6 %)	6 (22,2 %)	31 (100 %)	p_{1,2}=0,0001, p_{1,3}=0,4184, p_{3,4}=0,0001
Гіперперфузія	5 (22,7 %)	0	15 (55,6 %)	0	p_{1,2}=0,0159, p_{1,3}=0,0239, p_{3,4}=0,0001

Визначено ризик порушень кровообігу в ПМА і СМА в передчасно народжених дітей із судомами (табл. 3.2.3).

Таблиця 3.2.3

**Відносний ризик для порушень кровобігу в передній і середній мозкових
артеріях у передчасно народжених дітей із судомним синдромом**

Ознака	Вихідні данні				RR	ln RR	S _{lnRR}	95 % ДІ RR
	a	b	c	d				
Гіперперфузія	5	17	1	27	7,94	2,07	1,13	0,81 – 77,3
Гіпоперфузія	14	8	6	22	6,41	1,85	0,63	1,7 – 23,0

Примітка. a – передчасно народжені діти із судомним синдромом та наявністю ознаки; b – передчасно народжені діти із судомним синдромом без ознаки; c – передчасно народжені

діти без судом із ознакою; d – передчасно народжені діти без судом без ознаки; RR – відносний ризик; $\ln RR$ – натуральний логарифм; $s_{\ln RR}$ – статистична похибка $\ln RR$; ДІ – довірчий інтервал.

Отримані достовірні зміни церебральної гемодинаміки в ПМА і СМА в передчасно народжених дітей із судомним синдромом у вигляді гіперперфузії (RR = 6.41 95 % ДІ 1,7-23,0).

Визначено ризик порушень кровообігу в ПМА і СМА у доношених новонароджених дітей із судомами (табл. 3.2.4).

Таблиця 3.2.4

Відношення шансів для різних перинатальних несприятливих факторів розвитку судомного синдрому в доношених дітей

Ознака	Вихідні данні				OR	ln OR	$s_{\ln OR}$	95 % ДІ OR
	a	b	c	d				
Гіперперфузія	15	12	1	30	37,5	3,62	1,08	4,2-330
Гіпоперфузія	6	21	1	30	8,52	2,14	1,11	0,91-80

Примітка. a – діти із судомами з наявністю ознаки; b – діти із судомами без ознаки; c – здорові діти з ознакою; d – здорові діти без ознаки; OR – відношення шансів; p – рівень значущості; $\ln OR$ – натуральний логарифм відношення шансів; $s_{\ln OR}$ – статистична похибка $\ln OR$; ДІ – довірчий інтервал.

Отримані дані свідчать про достовірні зміни церебральної гемодинаміки в ПМА і СМА у доношених дітей із судомним синдромом у вигляді гіперперфузії (OR = 37,5 95 % ДІ 4,2-330).

Висновки до розділу 3

1. Несприятливий неактивний фоновий патерн аЕЕГ «ізоляція» зустрічався лише у новонароджених із судомним синдромом, як доношених, так і передчасно народжених.

2. У передчасно народжених і доношених дітей із судомним синдромом відзначалися патологічні типи мозкової гемодинаміки згідно із доплерометрією судин головного мозку.

Передчасно народженим дітям із судомним синдромом притаманна гіпоперфузія в ПМА і СМА (RR = 6,41 95 % ДІ 1,7-23,0). Доношені новонароджені із судомним синдромом достовірно частіше мали гіперперфузію в ПМА і СМА (OR = 37,5 95 % ДІ 4,2-330).

Перелік публікацій до розділу 3

1. Тесленко Т. О. Застосування амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії для виявлення субклінічних судом у новонароджених / М. О. Гончарь, Т. О. Тесленко, І. Ю. Кондратова, А. Д. Бойченко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2016. – № 1 (70). – С. 95-97. *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, діагностичні дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку).*

2. Teslenko T. Cerebral hemodynamics in newborns with seizures / M. Gonchar, T. Teslenko, A. Voichenko, I. Kondratova // Inter Collegas. – 2016. – Vol. 3, No 2. – P. 92-94. *(Здобувачка особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, діагностичні дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку).*

3. Тесленко Т. О. Стан церебральної гемодинаміки у новонароджених із судомним синдромом після перенесеної асфіксії / М. О. Гончарь, Т. О. Тесленко, А. В. Сенаторова // Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії : збірник тез наукових робіт міжнародної науково-практичної конференції, Львів, 26–27 вересня 2014 р. – Львів, 2014. – С. 24-25. *(Здобувачка зробила підбір хворих, набір клінічного*

матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала стендову доповідь).

4. Тесленко Т. О. Спосіб ранньої діагностики судомного синдрому у новонароджених з метаболічним ацидозом / Т. О. Тесленко, М. О. Гончарь, А. Д. Бойченко, І. Ю. Кондратова (UA) // Патент України на винахід № 115008. Дата реєстрації в Державному реєстрі патентів України на винаходи 28.08.2017 р. – Бюл. № 16. *(Здобувачка особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних і патентних джерел, виконала підбір хворих і діагностичні дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала дані, підготувала патент до реєстрації).*

5. Тесленко Т. О. Амплитудно-інтегрована електроенцефалографія в діагностиці судорожного синдрому у новонароджених, перенесших тяжёлу асфіксію в родах / М. О. Гончарь, Т. О. Тесленко // Медицина третього тисячоліття : збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 19 січня 2016 р. / ХНМУ. – Харків, 2016. – С. 275-276. *(Здобувачка зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала стендову доповідь).*

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЇ ТА СТАНУ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ СУДОМНИМ СИНДРОМОМ

Стан ССС новонароджених груп спостереження досліджували за допомогою таких інструментальних методів як електрокардіографія і доплерехокардіографія (див. розділ 1). Під впливом патологічних чинників перинатального періоду, таких, наприклад, як метаболічні зміни внаслідок перенесеної асфіксії, може уражуватись ЦНС і, відповідно, порушуватись діяльність ССС [127-132].

4.1. Характеристика електричної активності серця за даними електрокардіографії у дітей груп спостереження

ЕКГ – важливий діагностичний метод, який необхідний для визначення стану не тільки ССС, а й усього організму, як дорослих пацієнтів, так і новонароджених [133-135].

Стандартна фрагментарна ЕКГ була проведена всім обстеженим дітям. Аналіз змін на ЕКГ проводили в залежності від груп спостереження, де факторами розподілу були гестаційний вік і наявність судомного синдрому.

Установлено, що для дітей першої групи спостереження характерними були: зниження вольтажу ЕКГ – 5 (22,7, $p_{1,2}=0,8659$), підвищення вольтажу ЕКГ – 1 (4,5 %, $p_{1,2}=0,7709$), блокада лівої гілки пучка Гіса – 1 (4,5 %, $p_{1,2}=0,5175$). У 6 (21,4 %) дітей другої групи спостереження зареєстровано зниження вольтажу ЕКГ, у 2 (7,1 %) – підвищення вольтажу ЕКГ, у 1 (3,5 %) дитини – АВ-блокада I ст.

У дітей третьої групи спостереження зареєстровано синусову брадикардію – 2 (7,4 %, $p_{3,4}=0,2378$), екстрасистолія – 1 (3,7 %, $p_{3,4}=0,4593$), зниження вольтажу ЕКГ – 4 (14,8 %, $p_{3,4}=\mathbf{0,0485}$), збільшення вольтажу ЕКГ –

4 (14,8 %, $p_{3,4}=0,0485$), АВ-блокада I ст. – 1 (3,7 %, $p_{3,4}=0,4593$), блокада лівої гілки пучку Гіса – 1 (3,7 %, $p_{1,2}=0,4593$).

Отже, серед передчасно народжених дітей із перинатальною патологією та наявністю або відсутністю судом не отримано достовірної різниці за даними ЕКГ. Загалом, зміни на ЕКГ було виявлено у 7 (31,8 %) передчасно народжених дітей із судомами та у 9 (32,1 %, $p_{1,2}=0,9401$) передчасно народжених дітей без судом.

Серед доношених дітей визначено достовірне збільшення частоти змін стандартної фрагментарної ЕКГ серед дітей із судомами – у 14 (51,8 %, $p_{3,4}=0,0001$).

Результати порвняння ЕКГ-характеристик обстежених дітей наведені у табл. 4.1.1.

Таблиця 4.1.1

**Результати багатомірного дисперсійного непараметричного аналізу
множинного порівняння Краскела-Волліса**

Показник	Одиниці виміру	Групи спостереження			
		1-ша група, n=22	2-га група, n=28	3-тя група, n=27	4-та група, n=31
Висота зубця Р у II стандартному відведенні, мм	Me [Lq; Uq]	1,5 [1; 2]	1,8 [1,4; 2]	2 [1,5; 2]	2 [1; 2]
KW ANOVA by Ranks: H (3, N=108)=4.40, p=0,2212					
Тривалість зубця Р у II стандартному відведенні, с	Me [Lq; Uq]	0,04 [0,04; 0,04]	0,04 [0,04; 0,05]	0,05 [0,05; 0,06]	0,04 [0,04; 0,04]
KW ANOVA by Ranks: H (3, N=108)=76,99, p= 0,0001					
Тривалість сегменту PQ, с	Me [Lq; Uq]	0,1 [0,09; 0,1]	0,1 [0,09; 0,1]	0,1 [0,1; 0,11]	0,08 [0,08; 0,1]
KW ANOVA by Ranks: H (3, N=108)=20,85, p= 0,0001 ;					
Індекс Соколова-Лайона	-	19 [14; 22,5]	19,3 [14; 25]	20 [16,3; 27,5]	17 [12,5; 21]
KW ANOVA by Ranks: H (3, N=108)=6.23, p=0,1011					

Продовж. табл. 4.1.1

Показник	Одиниці виміру	Групи спостереження			
		1-ша група, n=22	2-га група, n=28	3-тя група, n=27	4-та група, n=31
Тривалість комплексу QRS у II стандартному відведенні, с	Me [Lq; Uq]	0,04 [0,04; 0,04]	0,04 [0,03; 0,04]	0,04 [0,04; 0,05]	0,06 [0,05; 0,06]
KW ANOVA by Ranks: H (3, N=108)=59,39, p=0,0001 ;					
Елевація сегменту ST	%	5 (22,7)	14 (50,0)	9 (33,3)	14 (45,2)
$p_{1,2}=0,0569$, $p_{1,3}=0,4444$, $p_{1,4}=0,1060$, $p_{2,3}=0,2067$					
ЧСС, за хв	Me [Lq; Uq]	160 [139; 170]	150 [144; 161]	140 [130; 149]	150 [135; 150]
KW ANOVA by Ranks: H (3, N=108)=6.23, p=0,2564					
Депресія сегменту ST	%	6 (27,3)	14 (50,0)	14 (51,9)	14 (45,2)
$p_{1,2}=0,1057$, $p_{1,3}=0,0830$, $p_{1,4}=0,1883$, $p_{2,3}=0,8826$					
Тривалість інтервалу QT в II стандартному відведенні, с	Me [Lq; Uq]	0,23 [0,2; 0,24]	0,24 [0,23; 0,26]	0,25 [0,24; 0,27]	0,32 [0,23; 0,4]
KW ANOVA by Ranks: H (3, N=108)=22,15, p=0,0001 ;					

Отримані достовірні різниці у дітей груп спостереження між показниками тривалості зубців та інтервалів. Із метою більш глибокого та наочного аналізу різниць, проведено графічний аналіз даних ЕКГ.

У всіх передчасно народжених дітей та у доношених із судомами відзначається зменшення тривалості зубця Р (KW, $p=0,0001$) (рис. 21).

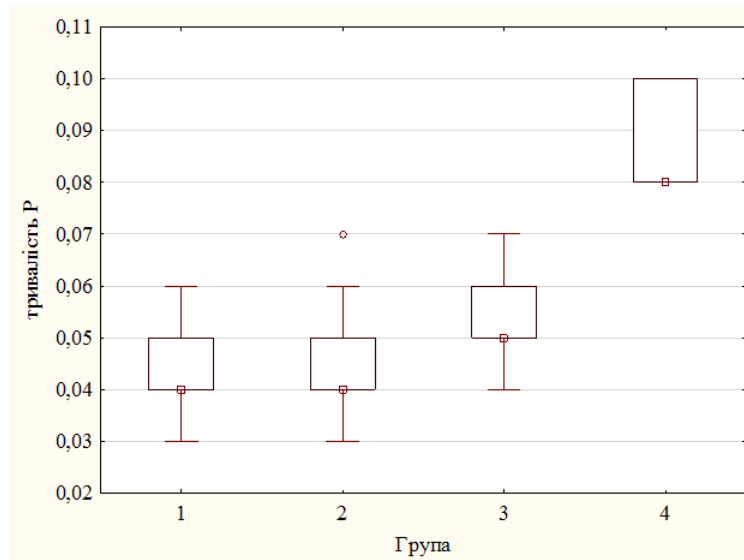


Рис. 21. Медіанні та інтерквартильні значення тривалості зубця Р у дітей груп спостереження

У доношених дітей із судомним синдромом відзначається подовження тривалості інтервалу PQ (KW, $p=0,0001$) (рис. 22).

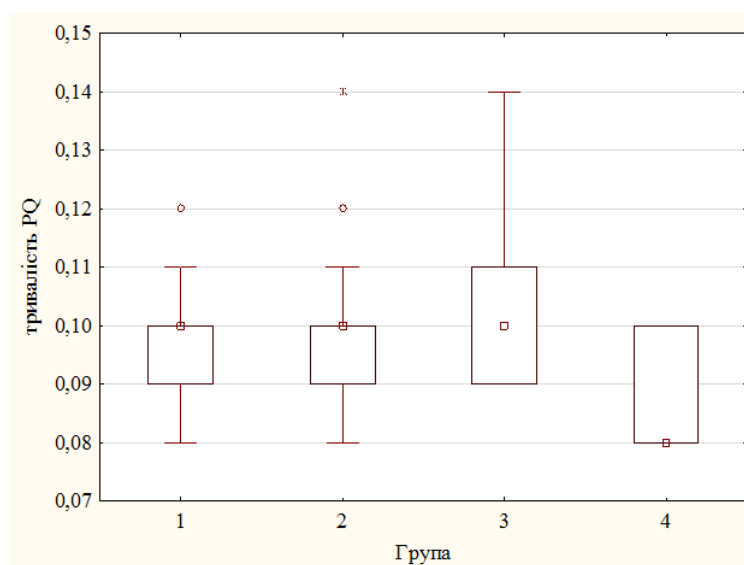


Рис. 22. Медіанні та інтерквартильні значення тривалості інтервалу PQ у дітей груп спостереження

У дітей першої та другої груп тривалість QRS достовірно не відрізняється. У доношених дітей із судомами, незважаючи на однаковий варіаційний розподіл у порівнянні із здоровими доношеними новонародженими, визначено значне зменшення медіани тривалості комплексу QRS (KW, $p=0,0001$) (рис. 23).

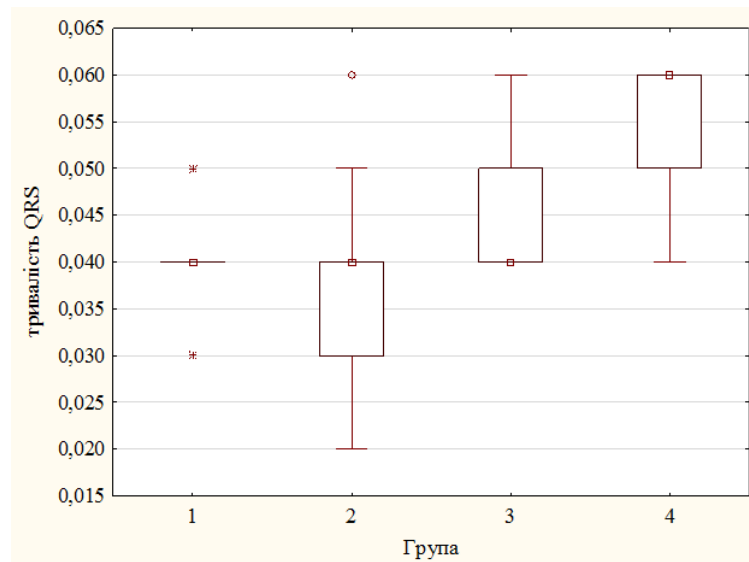


Рис. 23. Медіанні та інтерквартильні значення тривалості QRS

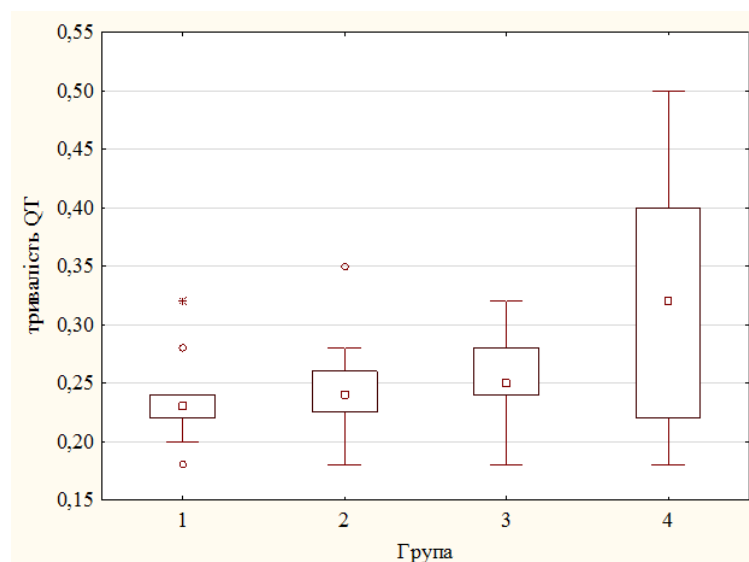


Рис. 24. Медіанні та інтерквартильні значення тривалості інтервалу QT

Таким чином, у всіх передчасно народжених дітей та доношених дітей із судомами (3-тя група спостереження) нами виявлено зменшення медіанних

та інтерквартильних значень тривалості інтервалу QT у порівнянні із доношеними новонародженими без судом із четвертої (контрольної) групи (KW, $p = 0,0001$) (рис. 24).

4.2. Характеристика центральної гемодинаміки у дітей груп спостереження

Було проаналізовано стан центральної гемодинаміки за даними ДЕХОКГ у групах спостереження (визначали в залежності від гестаційного віку дитини та наявності або відсутності судомного синдрому) (табл. 4.2.1, табл. 4.2.2).

Таблиця 4.2.1

Показники центральної гемодинаміки у передчасно народжених немовлят, $M \pm m$

Показники	Групи спостереження		p (MW)
	1 група, n=22	2 група, n=28	
ДсЛШ, мм	0,75±0,05	0,85±0,09	0,6851
ДдЛШ, мм	1,23±0,12	1,35±0,14	0,7899
ТЗСЛШс, мм	0,40±0,07	0,37±0,06	0,5669
ТЗСЛШд, мм	0,32±0,04	0,31±0,03	0,4789
МШПс, мм	0,40±0,04	0,37±0,03	0,8491
МШПд, мм	0,31±0,02	0,31±0,02	0,4467
ЧСС, уд/хв	143,0±7,0	153,0±9,0	0,2129
ФВ, %	72,3±7,2	70,2±6,3	0,3009
СІ, л/хв*м ²	3,27±0,3	4,78±0,5	0,3349

Серед показників центральної гемодинаміки не виявлено різниці за основними параметрами у передчасно народжених дітей із судомним синдромом та без судом.

Визначено показники центральної гемодинаміки у доношених, які так само, як і у передчасно народжених, не мали достовірної різниці в залежності від фактору – судомний синдром (табл. 4.2.2).

Таблиця 4.2.2

**Показники центральної гемодинаміки у доношених немовлят,
M±m**

Показники	Групи спостереження		р (MW)
	3 група, n=27	4 група, n=31	
1	2	3	4
ДсЛШ, мм	1,07±0,1	1,0±0,1	0,3694
ДдЛШ, мм	1,61±0,2	1,55±0,2	0,5654
ТЗСЛШс, мм	0,47±0,06	0,45±0,06	0,2656
ТЗСЛШд, мм	0,37±0,05	0,38±0,05	0,6954
МШПс, мм	0,49±0,07	0,45±0,06	0,7454
МШПд, мм	0,37±0,04	0,38±0,05	0,7156
ЧСС, уд/хв	137,0±6,0	139±7,0	0,5459
ФВ, %	65,7±7,3	68,1±6,1	0,2526
СІ, л/хв*м ²	3,19±0,4	3,18±0,5	0,8594

Окрім морфометричних та функціональних показників центральної гемодинаміки визначали тип гемодинаміки за показником СІ – гіперкінетичний > 4,4 л/хв*м², гіпокінетичний < 3,3 л/хв*м² та нормокінетичний 3,3 - 4,4 л/хв*м². Проведено аналіз частоти різних типів гемодинаміки у дітей груп спостереження, що відображено на гістограмі (рис. 25).

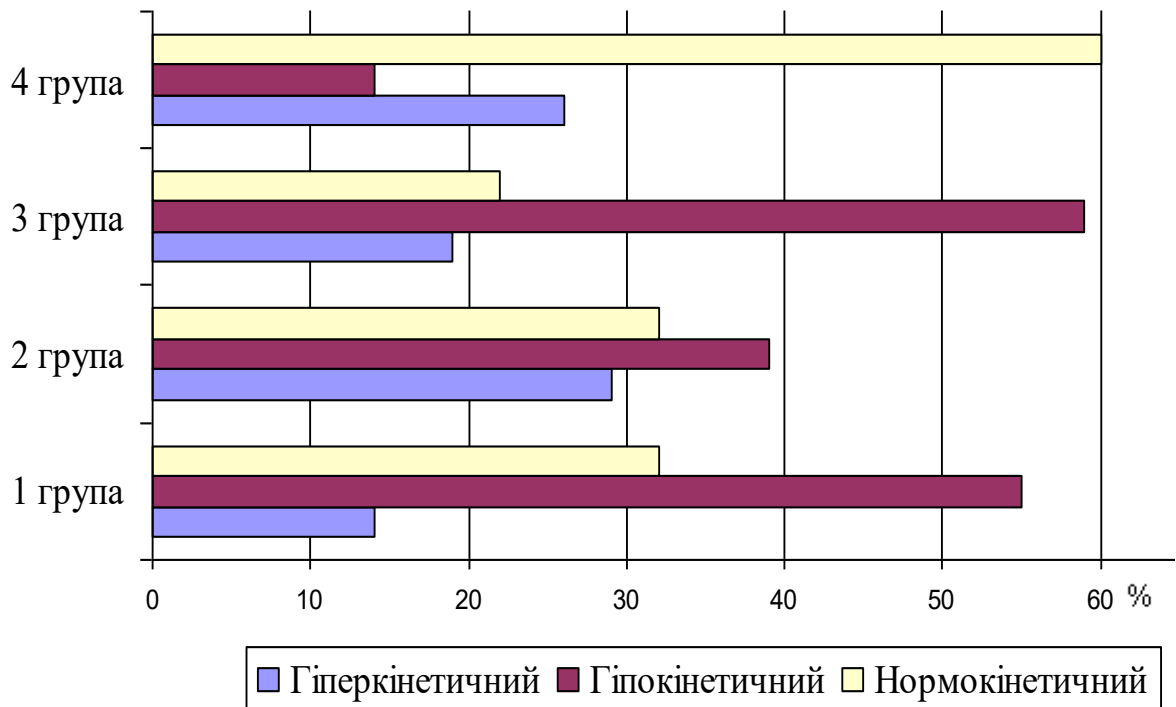


Рис. 25. Гістограма частоти різних типів гемодинаміки в групах спостереження

Таким чином, встановлено, що у дітей четвертої групи спостереження переважав нормокінетичний та гіперкінетичний типи центральної гемодинаміки: виявлено у 27 дітей (87,0 %, $p = 0,0001$). У доношених новонароджених із судомним синдромом (третья група спостереження) нормокінетичний та гіперкінетичний типи гемодинаміки зареєстровано у 11 (40,7 %, $p_{3,4} = 0,0004$), що достовірно нижче у порівнянні з дітьми четвертої групи контролю.

У 12 (54,6 %) передчасно народжених дітей першої групи та у 11 (39,3 %) передчасно народжених дітей другої групи виявлено гіпокінетичний тип центральної гемодинаміки без достовірної різниці ($p_{1,2} = 0,2655$). Але, у порівнянні з доношеними, більша частота цього типу гемодинаміки свідчить на користь тяжкої перинатальної патології та знижених процесів адаптації саме у передчасно народжених дітей.

Зважаючи на тенденцію до збільшення частоти гіпокінетичного типу гемодинаміки у новонароджених із судомним синдромом як у групі

передчасно народжених, так і доношених новонароджених, було вирішено провести порівняння групи дітей із судомами в цілому із групою немовлят без судом. Визначено, що у 28 (57,1 %) дітей із судомним синдромом та у 15 (25,0 %) дітей без судомного синдрому має місце гіпокінетичний тип центральної гемодинаміки ($p = 0,0010$).

Враховуючи високу частоту респіраторних розладів у дітей груп спостереження (див. розділ 2), проведено аналіз наявності легеневої гіпертензії (тиск у легеневій артерії понад 25 мм рт. ст.). Для аналізу також було обрано наявність у дитини асинергії скорочень серцевого м'яза в якості маркера зниження скоротливої здатності міокарда [38, 39, 136, 137] (табл. 4.2.3).

Таблиця 4.2.3

Наявність легеневої гіпертензії та асинергії серцевих скорочень у дітей груп спостереження, абс., %

Ознака	Групи спостереження				p
	1 група, n=22	2 група, n=28	3 група, n=27	4 група, n=31	
Підвищений тиск у легеневій артерії	16 (72,7 %)	9 (32,1 %)	19 (70,4 %)	2 (6,5 %)	$p_{1,2}=0,0060$ $p_{1,3}=0,8183$ $p_{3,4}=0,0001$ $p_{2,4}=0,0173$
Асинергія скорочень міокарда	5 (22,7 %)	0	11 (40,7 %)	0	$p_{1,2}=0,0159$ $p_{1,3}=0,1887$ $p_{3,4}=0,0003$ $p_{2,4}=1,0000$

Наведені дані демонструють, що для передчасно народжених і доношених дітей із судомним синдромом характерним було достовірне збільшення частоти підвищення тиску в легеневій артерії. Така

ехокардіографічна ознака, як «асинергія скорочення міокарда», зустрічалася лише у групах дітей із судомами незалежно від гестаційного віку.

Нами визначені несприятливі події з боку ССС у доношених дітей із судомним синдромом (табл. 4.2.4).

Таблиця 4.2.4

Оцінка перинатальних факторів розвитку судомного синдрому в доношених дітей

Ознака	Вихідні данні				OR	ln OR	S _{lnOR}	95 % ДІ OR
	a	b	c	d				
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Зміна (збільшення / зменшення) вольтажу ЕКГ	8	19	1	30	12,6	2,5	1,1	1,3-114
Зміни ЕКГ (порушення ритму, провідності, вольтажу)	14	13	1	30	32,3	3,4	1,08	3,7-284
Підвищений тиск у легеневій артерії	19	8	2	29	34,4	3,5	0,84	6,4-186
Асинергія скорочень міокарда	11	16	1	30	20,6	3,02	1,08	2,33-182
Гіпокінетичний тип гемодинаміки	16	11	4	27	6,8	2,28	0,66	2,6-37

Примітка. a – діти із судомами з наявністю ознаки; b – діти із судомами без ознаки; c – здорові діти з ознакою; d – здорові діти без ознаки; OR – відношення шансів; p – рівень значущості; lnOR – натуральний логарифм відношення шансів; S_{lnOR} – статистична похибка lnOR; ДІ – довірчий інтервал.

Всі ознаки серцево-судинних розладів у табл. 4.2.4 виявилися достовірними та за рангом розподіляються як фактори ризику наступним

чином: підвищений тиск в легеневій артерії (OR = 34,3), зміни ЕКГ (порушення ритму, провідності, вольтажу) (OR = 32,3), асинергія скорочень міокарду (OR = 20,6), зміна (збільшення/зменшення) вольтажу ЕКГ (OR = 12,6), гіпокінетичний тип гемодинаміки (OR = 9,8).

Визначені несприятливі події з боку ССС у передчасно народжених дітей із судомним синдромом (табл. 4.2.5).

Таблиця 4.2.5

Ризик розвитку порушень кровобігу в передній і середній мозкових артеріях у передчасно народжених дітей із судомним синдромом

Ознака	Вихідні данні				RR	ln RR	S _{lnRR}	95 % ДІ RR
	a	b	c	d				
Підвищений тиск у легеневій артерії	16	6	9	19	5,62	1,72	0,62	1,6-19,7
Асинергія скорочень міокарда	5	17	1	27	7,94	2,07	1,11	0,8-77,3
Гіпокінетичний тип гемодинаміки	12	10	11	17	1,8	0,6	0,57	0,58-5,88

Примітка. a – передчасно народжені діти із судомним синдромом та наявністю ознаки; b – передчасно народжені діти із судомним синдромом без ознаки; c – передчасно народжені діти без судом із ознакою; d – передчасно народжені діти без судом без ознаки; RR – відносний ризик; lnRR – натуральний логарифм; S_{lnRR} – статистична похибка lnRR; ДІ – довірчий інтервал.

На відміну від доношених із судомним синдромом, передчасно народжені мають лише одну достовірну ознаку серцево-судинних розладів – підвищений тиск в легеневій артерії, що цілком пояснює той факт, що несприятливі чинники під час перинатального періоду призводять до одночасного порушення діяльності багатьох систем організму – респіраторної, серцево-судинної та ЦНС (зокрема, головного мозку). Це

залежить не лише від часу та періоду дії перинатальних факторів, але й від морфо-функціональних особливостей незрілого організму [136, 137].

Отже, незважаючи на те, що показники ЕКГ не мають відхилень від вікової норми у дітей різного гестаційного віку, тим не менш, вони виступають критеріями порушень діяльності серцево-судинної системи у доношених дітей з судомами.

Отримані дані під час аналізу ЕКГ, церебральної та центральної гемодинаміки, ураховуючи дані Розділу 3 (причинно-наслідкові зв'язки анамнезу та клінічної картини після народження), дають підставу для гіпотези щодо одночасного (паралельного) порушення діяльності серцево-судинної системи і тканини головного мозку – зміни, названі як «цереброкардіальний синдром» [136, 137].

Але, саме у новонароджених, в клінічній картині на передній план виступає судомний синдром, оскільки ознаки ССР можна виявити лише за допомогою додаткових (інструментальних) методів дослідження. Це стосується клінічного вираженого судомного синдрому [138-141].

Зважаючи на те, що перинатальна патологія часто призводить до постгіпоксичних метаболічних уражень ЦНС новонароджених із розвитком субклінічних судом, усі передчасно народжені немовлята з перинатальною патологією та доношені з асфіксією, потребують моніторингу аЕЕГ для підтвердження наявності або відсутності судомних нападів, оскільки субклінічні судоми супроводжуються такими ж порушеннями діяльності ССС, як і клінічно наявний судомний синдром [142, 143].

Висновки до розділу 4

1. Доношені діти із судомним синдромом достовірно частіше мають зміни на стандартній фрагментарній ЕКГ у вигляді порушення ритму, провідності, вольтажу (OR = 32,3, 95 % ДІ 3,67 – 284).

2. Передчасно народжені діти з перинатальною патологією із судомним синдромом та без судом не мають достовірної різниці даних ЕКГ.

3. Немовлята із судомним синдромом достовірно частіше мають гіпокінетичний тип центральної гемодинаміки (здебільшого, доношені) у порівнянні із новонародженими без судом ($p = 0,0010$).

4. Для передчасно народжених і доношених дітей із судомами характерно достовірне збільшення частоти підвищення тиску в легеневій артерії (OR = 5,62, 95 % ДІ 1,6 – 19,7 та OR = 34,4, 95 % ДІ 6,36 – 186 відповідно).

5. Для доношених новонароджених із судомами маркером порушення серцево-судинної системи є асинергія скорочення міокарда (OR = 20,6, 95 % ДІ 2,33 – 182,2).

6. Виявлено ознаки серцево-судинних розладів у передчасно народжених і доношених новонароджених. Для доношених дітей із судомами значущими є п'ять ознак серцево-судинних розладів, за даними ЕКГ і ЕХОКГ (підвищений тиск у легеневій артерії (OR = 34,3), зміни ЕКГ (порушення ритму, провідності, вольтажу) (OR = 32,3), асинергія скорочень міокарду (OR = 20,6), зміна (збільшення / зменшення) вольтажу ЕКГ (OR = 12,6), гіпокінетичний тип гемодинаміки (OR = 9,8). Для передчасно народжених дітей значущою є ДЕХОКГ-ознака – підвищений тиск у легеневій артерії (OR = 5,62). Останнє потребує ретельного моніторингу респіраторної підтримки, інфузійної та протисудомної терапії.

Перелік публікацій до розділу 4

1. Teslenko T. Newborns' heart rhythm disorders in early neonatal period / G. Senatorova, M. Gonchar, A. Boichenko, I. Kondratova, T. Teslenko, A. Senatorova // The New Armenian Medical Journal. – 2015. – Vol. 9, No 1. – P. 69-74. *(Здобувачка провела аналіз сучасних інформаційно-літературних*

джерел, виконала підбір хворих і діагностичні дослідження, проаналізувала й узагальнила дані).

2. Teslenko T. Electrocardiographic features of children in an early neonatal period / M. Gonchar, A. Ovcharenko, T. Teslenko, O. Levinskaya // Inter Collegas. – 2015. – Vol. 2, No 3. – P. 355-361. *(Здобувачка особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, діагностичні дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку).*

3. Тесленко Т. О. Совершенствование диагностики постгипоксических изменений миокарда у новорождённых в раннем неонатальном периоде / М. О. Гончарь, А. Д. Бойченко, І. Ю. Кондратова, Т. О. Тесленко, Є. В. Подгала, В. О. Комова // Охрана здоровья детей и подростков. Украинский межведомственный сборник. – 2016. – № 1. – С. 19-21. *(Здобувачка провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, проаналізувала й узагальнила дані).*

4. Тесленко Т. О. Стан центральної гемодинаміки у новонароджених із судомним синдромом / М. О. Гончарь, Т. О. Тесленко, А. Д. Бойченко, І. Ю. Кондратова // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2016. – Т. 6, № 3 (21). – С. 37-39. *(Здобувачка особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, діагностичні дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку).*

5. Тесленко Т. А. Состояние сердечно-сосудистой системы у новорождённых с судорожным синдромом / Т. А. Тесленко // Педиатрия. Восточная Европа. – 2016. – Т. 4, № 4. – С. 556-561. *(Здобувачка особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, діагностичні дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку).*

6. Тесленко Т. О. Нарушение ритма сердца у новорождённых / М. О. Гончарь, Н. В. Губарь, Т. О. Тесленко, А. О. Овчаренко // Медицина

третього тисячоліття : збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 13 січня 2014 р. / ХНМУ. – Харків, 2014. – С. 170-171. *(Здобувачка зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала стендову доповідь).*

7. Тесленко Т. О. Неонатальні порушення серцевого ритму / М. О. Гончарь, А. Д. Бойченко, І. Ю. Кондратова, Є. В. Подгала, Т. О. Тесленко // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, Харків, 18 березня 2016 р. – Харків, 2016. – С. 30-32. *(Здобувачка зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала стендову доповідь).*

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ РОЗЛАДІВ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ СУДОМНИМ СИНДРОМОМ

Якщо раніше виявлені ознаки порушення діяльності серцево-судинної та інших систем сприяють ранньому початку раціональної терапії або профілактичних заходів із метою попередження розвитку тяжких ускладнень у дитини. Також велике значення має прогнозування ступеню ризику серцево-судинних розладів у новонародженого, що зумовить раннє виявлення порушень і своєчасне лікування, а також сприятиме поліпшенню прогнозу для здоров'я та життя дитини [144-149].

Задля вдосконалення ранньої діагностики серцево-судинних порушень нами були визначені вагомі критерії, що можуть бути використані для прогнозування серцево-судинних розладів у новонароджених. Ці критерії були поєднані в оригінальну модель у вигляді прогностичної таблиці.

На підставі показників систолічного індексу, що був розрахований за даними доплерехокардіографічного дослідження, усіх новонароджених було розподілено за типом центральної гемодинаміки на 2 групи:

1. з гіпокінетичним варіантом;
2. з нормокінетичним / гіперкінетичним варіантами.

До першої групи увійшло 39 (47,6 %) немовлят, до другої – 43 (52,4 %).

Цей розподіл базувався на гіпотезі, що гіпокінетичний варіант центральної гемодинаміки вважається несприятливим щодо розвитку серцево-судинних розладів, бо він відображає декомпенсацію механізмів адаптації серцево-судинної системи новонародженого. Значення систолічного індексу, що відповідає нормокінетичному варіанту, складало 3,3 - 4,4 л/хв*м² [36-39].

У якості критеріїв оцінки стану новонароджених у ранньому неонатальному періоді були запропоновані наступні:

- спосіб родорозрішення;
- характеристика навколоплідної рідини;
- стать дитини;
- доношеність / передчасне народження;
- кислотність та дефіцит буферних основ пуповинної крові;
- лейкоцитарний індекс зсуву в першу добу життя за даними клінічного аналізу крові;
- порушення проведення імпульсу (блокади) за даними ЕКГ;
- порушення процесів реполяризації за даними ЕКГ;
- фракція викиду за даними доплерехокардіографії;
- порушення скоротливої здатності міокарду за даними доплерехокардіографії;
- підвищення тиску в стовбурі легеневої артерії за даними ДЕХОКГ;
- ознаки набряку головного мозку за даними НСГ;
- індекс резистентності передньої та середньої мозкових артерій за даними церебральної доплерографії;
- наявність судомного синдрому, в тому числі субклінічних судом за даними аЕЕГ.

Немовлят обох груп було оцінено за наведеними вище критеріями (табл. 5.1), і проведено статистичний аналіз отриманих даних, який базувався на різниці середніх арифметичних сукупностей. Для порівняння ненормально розподілених вибірок застосовано непараметричний критерій Манна-Вітні. Для складання прогностичної таблиці використано комп'ютерну програму на базі теорії розпізнавання образу за Вальдом [83-86].

Таблиця 5.1

Критерії оцінки стану новонароджених

№ з/п	Ознака	Варіант	Основна група – новонароджені з гіпокінетичним типом гемодинаміки (n=39)	Контрольна група – новонароджені з нормо/гіперкінетичним типом гемодинаміки (n=43)	Достовірність
1	2	3	4	5	6
1.	Спосіб родорозрішення	сам. пологи	21	24	p>0,05
		кесарів розтин	18	19	
2.	Характеристика навколоплідної рідини	світла	29	34	p>0,05
		з меконієм	10	9	
3.	Стать дитини	хлопчик	21	30	p>0,05
		дівчинка	18	13	
4.	Дитина доношена	так	20	17	p>0,05
		ні	19	26	
5.	рН (та / або ВЕб) за даними кислотно-лужного стану пуповинної крові	≤7,15 (<-12)	21	10	p<0,01
		>7,15	18	33	
6.	Лейкоцитарний індекс зсуву в першу добу життя за даними клінічного аналізу крові	≥0,20	17	13	p<0,05
		<0,20	22	30	
7.	Наявність блоkad за даними ЕКГ	є	11	19	p>0,05
		немає	28	24	

Продовж. табл. 5.1

1	2	3	4	5	6
8.	Порушення процесів реполяризації за даними ЕКГ	є	22	27	p>0,05
		немає	17	16	
9.	Фракція викиду за даними ДЕХОКГ	підвищена	4	15	p<0,01
		нормальна	18	21	
		знижена	17	7	
10.	Порушення скоротливої здатності міокарда за даними ЕХОКГ	є	15	5	p<0,01
		немає	24	38	
11.	Підвищення тиску в стовбурі легеневої артерії за даними ДЕХОКГ	так	24	28	p>0,05
		ні	15	15	
12.	Ознаки набряку головного мозку за даними нейросонографії	є	20	11	p<0,05
		немає	19	32	
13.	Індекс резистентності передньої та середньої мозкових артерій за даними доплерографії	підвищений	9	3	p<0,01
		нормальний	16	33	
		знижений	14	7	
14.	Наявність судомного синдрому (в т.ч. субклінічних судом)	є	25	19	p<0,05
		немає	14	24	

Після статистичної обробки було виявлено значущі прогностичні критерії ССР у новонароджених ($p < 0,05$), які увійшли до прогностичної моделі, наведеної у табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Модель статистичного прогнозування розвитку ССР у новонароджених

№ з/п	Ознака	Варіант відповіді	Кількість балів	Оцінка дитини
1.	рН (та/або ВЕб) за даними кислотно-лужного стану пуповинної крові	≤7,15 (<-12 ммоль/л)	+4	
		>7,15	-2	
2.	Лейкоцитарний індекс зсуву в першу добу життя за даними клінічного аналізу крові	≥0,20	+2	
		<0,20	-1	
3.	Порушення скоротливої здатності міокарда за даними доплерехокардіографії	є	+5	
		немає	-2	
4.	Фракція викиду за даними доплерехокардіографії	підвищена	-5	
		нормальна	0	
		знижена	+4	
5.	Ознаки набряку головного мозку за даними нейросонографії	є	+3	
		немає	-2	
6.	Індекс резистентності передньої та середньої мозкових артерій за даними доплерографії	підвищений	+5	
		нормальний	-3	
		знижений	+3	
7.	Наявність судомного синдрому (у т.ч. субклінічних судом)	є	+2	
		немає	-2	
Загальна кількість балів дитини				

Інтерпретація результатів проводиться на підставі загальної кількості набраних балів (рис. 26).

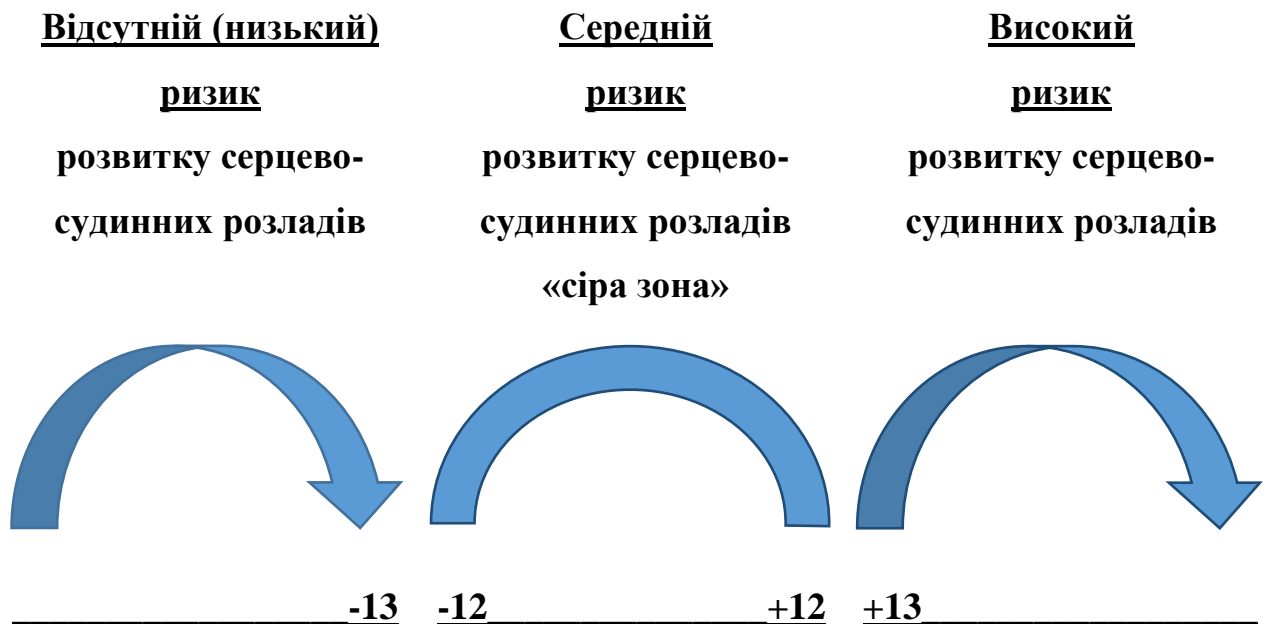


Рис. 26. Оціночна шкала ризику прогнозування розвитку серцево-судинних розладів

Якщо сумарна оцінка дитини складає:

- «+13» балів і вище – цей новонароджений в подальшому має високий ризик розвитку серцево-судинних розладів;
- «+12 – -12» – «сіра зона», дитина потребує додаткового обстеження;
- «-13» балів і нижче – низький ризик.

Для ілюстрації використання даної прогностичної моделі наводимо наступні клінічні приклади.

Клінічне спостереження 1

Новонароджений Б., 1-ша доба життя.

Діагноз після народження: Асфіксія важкого ступеню. Синдром масивної меконіальної аспірації. Термін гестації 41 тиждень.

З акушерського анамнезу відомо, що дитина народилася на 41 тижні гестації, від I вагітності, яка перебігала без особливостей. Пологи I, через природні пологові шляхи на тлі дистресу плоду з тугим обвиттям пуповини навколо шиї дитини.

Вага при народженні 4320 г. Оцінка стану за шкалою Апгар: на першій хвилині 1 бал, на п'ятій – 2 бали, на десятій, п'ятнадцятій та двадцятій хвилинах – 3 бали. Кислотно-лужний стан пуповинної крові: рН – 7,039; ВЕб – -22,2 ммоль/л. У пологовій залі проведено реанімаційні заходи: інтубація трахеї, санація трахеобронхіального дерева, санація верхніх дихальних шляхів, штучна вентиляція легень мішком Амбу через ендотрахеальну трубку, непрямий масаж серця, внутрішньовенне введення медикаментів (0,9 % розчину NaCl, 4,2 % розчину NaHCO₃, розчину адреналіну 1:10000). Дитину у важкому стані переведено до відділення інтенсивної терапії новонароджених.

При об'єктивному огляді стан новонародженого тяжкий за рахунок дихальних розладів. Привертає увагу участь в акті дихання допоміжної мускулатури: втягнення міжреберних проміжків, мечоподібного відростку, передньої черевної стінки. Шкіра бліда, виражені розлади мікроциркуляції – симптом «білої плями» більше 3 секунд. Клінічно виражених судом немає. Слизові оболонки рожеві. Дитина на ШВЛ, аускультативно – апаратне дихання проводиться над усією поверхнею легень, вологі хрипи. Діяльність серця ритмічна. ЧСС – 102 на хвилину. Живіт пальпаторно м'який. Печінка та селезінка не збільшені. Випорожнення – меконій. Темп діурезу достатній.

Дані додаткових методів обстеження.

Клінічний аналіз крові: гемоглобін – 195 г/л, гематокрит – 54,1 %, лейкоцитоз – 23,8 Г/л, лейкоцитарний індекс – 0,29.

Біохімічний аналіз крові: глюкоза – 4,8 ммоль/л, креатинін – 0,093 ммоль/л, сечовина – 4,1 ммоль/л, загальний білок – 53,4 г/л.

Нейросонографія: ознаки набряку головного мозку; індекс резистентності передньої та середньої мозкових артерій – 0,52 - 0,54 (знижений показник – гіперперфузія).

Амплітудно-інтегрована ЕЕГ (рис. 27): визначається неактивний фоновий патерн – ізолінія, наявні судомні патерни – субклінічні судоми.

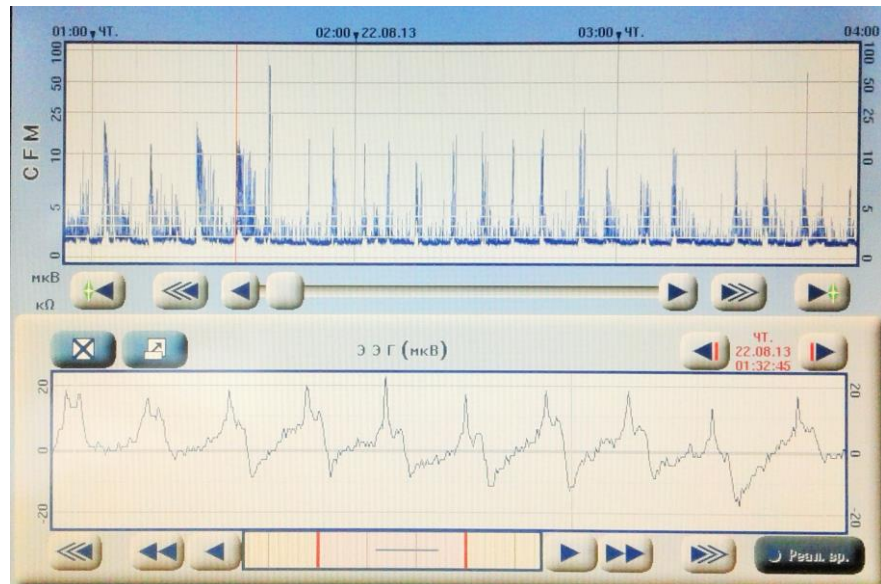


Рис. 27. Фрагмент амплітудно-інтегрованої електроенцефалограми новонародженого Б.

Допплерехокардіографія: помірна дилатація правих камер, трикуспідальна регургітація I ст. Функціонує відкрита артеріальна протока $d = 1,9$ мм, відкритий овальний отвір $d = 3,2$ мм, ліво-правий шунт через міжпередсердну перетинку. Легенева гіпертензія I ст. Асинергія скорочень міокарду. ФВ – 61 % (знижений показник).

Сумарна оцінка за наведеною прогностичною моделлю склала + 23 бали, виначивши високий ризик розвитку серцево-судинних порушень.

Діагноз клінічний: Перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, гострий період, важкий перебіг. Синдром тонусних порушень. Судомний синдром. Синдром масивної меконіальної аспірації. Транзиторна постгіпоксична ішемія міокарда. Відкрита артеріальна протока. Відкритий овальний отвір. Легенева гіпертензія I ст.

На 4 добу життя у дитини розвинулись ознаки серцевої недостатності, що потребувала інтенсивної терапії з використанням інотропних препаратів.

Призначено відповідну терапію. Стан дитини покращився. Надані рекомендації щодо подальшого нагляду за цією дитиною після виписки зі стаціонару.

Клінічне спостереження 2

Новонароджений С., 1-ша доба життя.

Діагноз після народження: Термін гестації 35 тижнів.

З акушерського анамнезу відомо, що дитина народилася на 35 тижні гестації, від IV вагітності, яка перебігала на тлі загрози переривання у терміні 20 тижнів. Пологи I, передчасні, через природні пологові шляхи.

Вага при народженні 2300 г (зріст – 44 см, окружність голови – 31 см). Оцінка стану за шкалою Апгар: на першій хвилині 7 бали, на п'ятій – 8 балів. Кислотно-лужний стан пуповинної крові: рН – 7,324; ВЕв – -5,0 ммоль/л. У пологовій залі дитина не потребувала проведення реанімаційних заходів. Стан після народження задовільний. Дитину викладено на живіт матері та через 2 години переведено до відділення сумісного перебування з матір'ю.

При об'єктивному огляді стан новонародженого задовільний. Клінічно виражених судом немає. Шкіра блідо-рожевого кольору. Слизові оболонки рожеві. Аускультативно – дихання проводиться над усією поверхнею легень. ЧД – 42 на хвилину. Діяльність серця ритмічна. ЧСС – 124 на хвилину. Живіт пальпаторно м'який. Печінка та селезінка не збільшені. Випорожнення – меконій. Темп діурезу достатній.

Дані додаткових методів обстеження.

Клінічний аналіз крові: гемоглобін – 205 г/л, гематокрит – 59,7 %, лейкоцитоз – 16,0 Г/л, лейкоцитарний індекс – 0,02.

Біохімічний аналіз крові: глюкоза – 5,0 ммоль/л, загальний білок – 60,7 г/л.

Нейросонографія: ознак набряку головного мозку немає; індекс резистентності передньої та середньої мозкових артерій – 0,70 - 0,74 (нормальний показник – нормоперфузія).

Амплітудно-інтегрована ЕЕГ (рис. 28): невиражена циклічність фонового патерну, судомні патерни не виявлено.

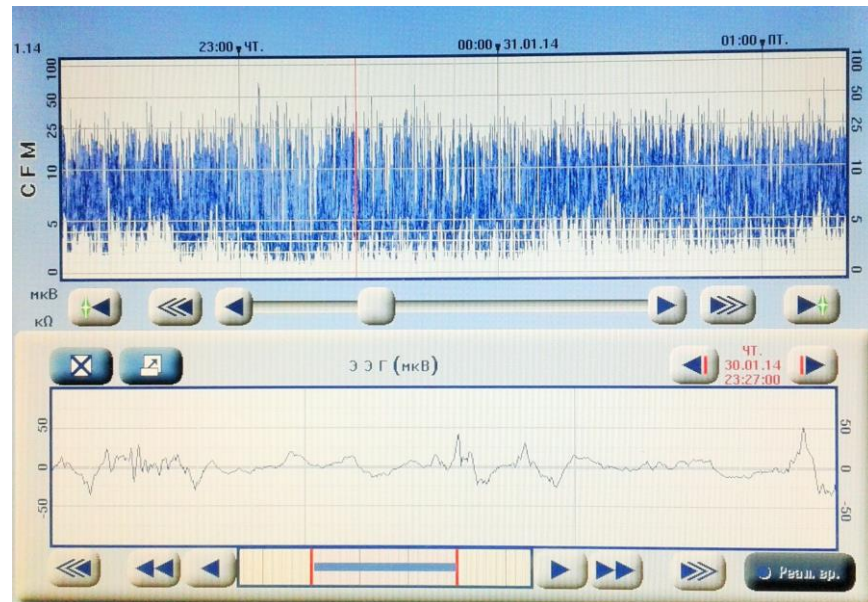


Рис. 28. Фрагмент амплітудно-інтегрованої електроенцефалограми новонародженого С.

Допплерехокардіографія: помірна дилатація правих камер. Функціонує відкрита артеріальна протока $d = 1,7$ мм, відкритий овальний отвір $d = 3,4$ мм, ліво-правий шунт. Скоротлива здатність міокарда задовільна. ФВ – 72 % (нормальний показник).

Сумарна оцінка за наведеною прогностичною моделлю – - 13 балів – низький ризик серцево-судинних порушень.

Діагноз клінічний: Відкрита артеріальна протока. Відкритий овальний отвір. Термін гестації 35 тижнів.

Надані рекомендації щодо догляду за цією дитиною після виписки зі стаціонару.

При обстеженні на 28 день життя дитини: патології серцево-судинної системи не виявлено.

Остаточним кроком прогнозування ССР у дітей із судомним синдромом було проведення бінарного логістичного регресійного аналізу окремо для передчасно народжених і доношених новонароджених. В якості бінарної залежної змінної (y) було обрано наявність хоча б однієї ознаки серцево-судинного розладу (y=1) та її відсутність (y=0). За незалежні змінні брали наявність або відсутність анамнестичної ознаки, клінічної ознаки, відповідність і невідповідність нормальним значенням інструментального обстеження, відповідність і невідповідність нормальним значенням лабораторних показників. Кожна ознака була закодована як «1», якщо вона була значущою, та як «0», якщо вона була незначущою. Статистичну значущість одержаних результатів (ймовірність того, що немовля буде віднесено за ознакою, яка оцінюється, до конкретної групи спостереження) оцінювали за допомогою статистики Wald, яка являє собою квадрат відношення відповідного коефіцієнту до його стандартної помилки [83-86].

Для передчасно народжених дітей було проведено три кроки регресійного логіт-аналізу з процесом «крок – назад» із побудовою остаточного рівняння:

Z (Ознака розладу ССС) = $-1,224 + (40,865 * \text{Наявність олігогідрамніону у матері}) - (41279 * \text{Наявність тяжкої асфіксії в пологах}) - (20,433 * \text{Наявність перивентрикулярної ішемії при ультразвуковому дослідженні})$, **p=0,0017**.

Для доношених дітей було проведено три кроки регресійного логіт-аналізу з процесом «крок – назад» із побудовою остаточного рівняння:

Z (Ознака розладу ССС) = $-1,749 - (21,570 * \text{Наявність дистресу плоду}) + (21854 * \text{Наявність помірної асфіксії в пологах}) - (19,817 * \text{Наявність гіперперфузії в передній і середній мозкових артеріях при ультразвуковому дослідженні})$, **p=0,05**.

Порівняння предикторів серцево-судинних розладів у новонароджених із судомним синдромом у залежності від гестаційного віку наведено в табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Характеристика предикторів розвитку серцево-судинних розладів у новонароджених із судомним синдромом

Період / ознака	Доношені	%	Передчасно народжені	%
антенатальний	дистрес	25,9	олігогідрамніон	31,8
інтранатальний	помірна асфіксія	29,6	тяжка асфіксія	27,3
постнатальний / інструментальна	гіперперфузія передньої і середньої мозкових артерій	56,0	перивентрикулярна ішемія	36,4

Спостереження в динаміці за новонародженими дітьми, які мали субклінічні та клінічні судоми, дозволили відокремити групу дітей із розвитком серцево-судинних розладів у 11 з них, а саме, зменшення фракції викиду менше, ніж 65 %, та систолічного індексу менше, ніж $3,3 \text{ л/хв} \cdot \text{м}^2$, які мали несприятливий перебіг пізнього неонатального періоду.

Беручі до уваги мету даного дослідження, попередні результати та динамічне спостереження, можна стверджувати, що необхідним є отримання в будь-який проміжок часу неінвазивної інформації про стан мозкової тканини, показників мозкової і центральної гемодинаміки для визначення подальшої тактики ведення новонародженого та прогнозування серцево-судинних розладів [150-153].

Інтерпретацію одержаних результатів дослідження церебрального кровотоку у дітей із субклінічними і клінічними судомами можна представити наступним чином:

- збільшення індексу резистентності ПМА і СМА у ранній неонатальний період свідчить на користь збільшення опору току крові та може бути інтерпретовано як ознаку незрілості мозкових судин, фазова реакція мозкового кровотоку при перинатальних постгіпоксичних ураженнях ЦНС, ознака внутрішньочерепного крововиливу, падіння діастолічної швидкості току крові внаслідок серцевої декомпенсації;
- зменшення індексу резистентності ПМА і СМА у ранній неонатальний період свідчить на користь зниження ригідності судин та опору току крові та як прояв фазової реакції мозкового кровотоку при перинатальних постгіпоксичних ураженнях ЦНС, ознак набряку мозку;
- непостійна систолічна швидкість току крові в ПМА і СМА (флюктуація церебральної гемодинаміки) свідчить на користь порушень авторегуляції мозкового кровотоку в гострий період ішемічного ураження мозку та при внутрішньочерепному крововиливі [154-160].

Продемонстровані зміни церебрального кровотоку в ранній неонатальний період у дітей із субклінічними і клінічними судомами спонукали виявити предиктори виникнення порушень серцево-судинних розладів, які призвели до несприятливих наслідків. Більш того, відокремлення даних предикторів дає змогу в умовах надання медичної допомоги новонародженим прогнозувати перебіг порушень церебрального та центрального кровотоку, що індивідуалізує й оптимізує тактику ведення дитини. Зрозумілим є той факт, що на виникнення цих подій впливає не один фактор, а безліч різноманітних причин. Тому нами було виконано багатомірний аналіз множинної статистичної логістичної регресії з покроковим вилученням незначущих змінних із регресійної моделі та обчисленням коефіцієнту конкордації для кожного рівняння. В якості бінарної залежної змінної (y) були обрані події змін швидкісних параметрів току крові у ПМА і СМА при зменшенні показників ($y=1$), від'ємний ($y=0$) при нормальних значеннях.

Для прогнозування розраховувалась імовірність віднесення дитини до тієї чи іншої групи – група дітей, що мала субклінічні та клінічні судоми в ранній неонатальний період та із серцево-судинними розладами і несприятливими наслідками в пізній неонатальний період, та група дітей із субклінічними та клінічними судомами без ознак серцево-судинних розладів. Ознака кодувалися як «1», якщо вона була значущою, та як «0», якщо вона була незначущою. Статистичну значущість одержаних результатів (імовірність того, що немовля буде віднесено за ознакою, яка оцінюється, до конкретної групи спостереження) оцінювали за допомогою статистики Wald, яка являє собою квадрат відношення відповідного коефіцієнту до його стандартної помилки [83-86].

До моделі було включено 35 предикторів та інтервальні значення одержаних інструментальних показників. Процедура виконувалась із залученням даних 24-х новонароджених із вилученням інструментальних показників до моменту, коли модель показала високу валідність. Остаточна модель містить дані, які продемонстрували сильні зв'язки і ступені значущості, достатні для врахування їх як достовірних факторів стану, що прогнозувався, із досягненням високого відсотку конкордатності (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Результати множинної логістичної регресії для прогнозування
серцево-судинних розладів у новонароджених із субклінічними і
клінічними судомами**

Предиктори	Статистична характеристика		
	Параметр β	df	p (Wald)
1	2	3	4
Електрокардіографічні (II стандартне відведення)			
Тривалість зубця Р понад 0,05 с	17,875	1	0,001

Продовж. табл. 5.4

1	2	3	4
Тривалість комплексу QRS менше 0,05 с	10,759	1	0,001
Тривалість інтервалу QT менше 0,24 с	10,077	1	0,000
Індекс Соколова понад 21	21,681	1	0,022
Мозкової гемодинаміки (2-7 доба життя)			
IP < 0,65 ПМА	-10,270	1	0,001
IP > 0,79 ПМА	2,079	1	0,000
Електроенцефалографічні (аЕЕГ)			
Збільшення максимальної амплітуди понад 50 мкВ	19,189	1	0,001
Зменшення амплітуди менше 5 мкВ	-4,123	1	0,001
Біохімічні (кров з артерії пуповини)			
pH < 7,15	-11,268	1	0,006
BEb < -12 ммоль/л	-10,270	1	0,001

$Z (CI < 3,3 \text{ л/хв} \cdot \text{м}^2; \text{ФВ} < 65 \%) = -0,887 + (17,875 \cdot \text{Тривалість зубця Р понад } 0,05 \text{ с}) + (10,759 \cdot \text{Тривалість комплексу QRS менше } 0,05 \text{ с}) + (10,077 \cdot \text{Тривалість інтервалу QT менше } 0,24 \text{ с}) + (21,681 \cdot \text{Індекс Соколова-Лайона понад } 21) - (10,270 \cdot \text{IP} < 0,65 \text{ ПМА і СМА}) + (2,079 \cdot \text{IP} > 0,79 \text{ ПМА і СМА}) + (19,189 \cdot \text{Збільшення максимальної амплітуди понад } 50 \text{ мкВ на аЕЕГ}) - (4,123 \cdot \text{Зменшення амплітуди менше } 5 \text{ мкВ на аЕЕГ}) - (11,268 \cdot \text{pH} < 7,15 \text{ пуповинної крові}) - (10,270 \cdot \text{BEb} < -12 \text{ ммоль/л пуповинної крові})$

Наведена модель продемонструвала високу ступінь доказовості обраних предикторів (константа = -0,887, $\chi^2=22,44$; $R^2=84 \%$, $p=0,008$)

Побудована логістична регресійна прогностична модель продемонструвала серед обраних найбільш статистично розрізненних клініко-параклінічних ознак для обчислення порушень серцевого індексу і

зменшення фракції викиду лише інструментальні та лабораторні дані дослідження, що підтверджує складність клінічної діагностики серцево-судинних розладів і серцевої недостатності у новонароджених. Більш того, жоден з окремих предикторів не може бути прогностичним маркером. Лише сукупність 11 (2 лабораторних та 9 інструментальних ознак із залученням доплерометрії мозку, ЕКГ та аЕЕГ) може спрогнозувати розвиток ССР.

Тобто прогнозування серцево-судинних розладів, а саме, зниження систолічного індексу та фракції викиду лівого шлуночка як інтегрованого показника діяльності міокарда, вимагає визначення наступних найважливіших параметрів (тривалості зубця Р, комплексу QRS, інтервалу QT за даними ЕКГ), індексу резистентності ПМА і СМА за даними доплерографії мозкових судин та наявності патологічних змін амплітудної характеристики функціонального стану головного мозку за даними аЕЕГ, а також ознак метаболічних розладів (тяжкого ацидозу). Саме наявність метаболічних розладів на тлі тяжкої асфіксії, стає підставою для порушень кровопостачання мозку. Останні, у разі значної вираженості, призводять до порушень електрофізіологічної стабільності мозкової тканини та розвитку судомного синдрому. Наявність субклінічних / клінічних судом у поєднанні з наведеними вище патологічними зсувами є предикторами неминучого ураження ССС.

Дана модель набуває чинності лише за наявності конкретних вимірювань доплерометричних показників і може бути застосована в ранній неонатальний період. Запропонована математична модель прогнозування валідна ($p = 0,008$), коефіцієнт конкордації = 84 %.

Висновки до розділу 5

1. В результаті застосування прогностичної таблиці формуються три групи дітей, які потребують принципово різних аспектів щодо необхідності в лікуванні, дообстеженні та подальшого спостереження.

2. Предикторами серцево-судинних розладів, а саме, зменшенням СІ менше $3,3 \text{ л/хв} \cdot \text{м}^2$ та ФВ менше 65 % є: тривалість зубця Р понад 0,05 с, тривалість комплексу QRS менше 0,05 с, тривалість інтервалу QT менше 0,24 с, Індекс Соколова-Лайона понад 21 на ЕКГ; $IP < 0,65$ та $IP > 0,79$ при доплерометрії ПМА і СМА; збільшення максимальної амплітуди понад 50 мкВ, зменшення амплітуди менше 5 мкВ; $pH < 7,15$ та $BEb < -12$ ммоль/л пуповинної крові.

3. Запропонована прогностична модель розвитку серцево-судинних розладів у новонароджених може бути використана лікарями-педіатрами-неонатологами для виявлення немовлят з високим ризиком, що потребують більш ретельного обстеження та динамічного спостереження з метою запобігання та якомога більш раннього виявлення серцево-судинних порушень та своєчасного початку необхідної терапії задля збереження задовільної якості життя, зменшення захворюваності та попередження інвалідизації.

Перелік публікацій до розділу 5

1. Тесленко Т. О. Прогнозування розвитку серцево-судинних розладів у новонароджених із судомним синдромом / М. О. Гончарь, Т. О. Тесленко, В. А. Огнєв, А. М. Зінчук // Сучасна педіатрія. – 2016. – № 7 (79). – С. 102-105. *(Здобувачка особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, діагностичні дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку).*

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Захворювання ССС традиційно займають одне з перших місць у структурі летальності населення всього світу. Звичайно, у формуванні цих проблем провідну роль відіграють харчові та поведінкові вподобання, режим фізичної активності тощо [161-163].

Проте, не можна не враховувати вплив негативних чинників перинатального періоду, пов'язаних із тяжким станом дитини, у свою чергу зумовленого незрілістю, наявністю асфіксії, судомного синдрому та ін., що можуть призвести до змін у функціонуванні ССС і стати основою для розвитку ССР у подальшому житті [164, 165]. Саме тому, вважаємо важливими визначення факторів ризику розвитку порушень діяльності ССС, ранню діагностику змін у роботі відповідних органів і структур та прогнозування ССР [3, 141, 166-170].

Метою нашого дослідження була оптимізація діагностики та прогнозування серцево-судинних розладів у новонароджених із судомним синдромом у ранній неонатальний період шляхом проведення клініко-інструментальних зіставлень між станом центральної і церебральної гемодинаміки, даними електрокардіографії й амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії.

Досягнення цієї мети стало можливим за умови виконання наступних завдань дослідження:

1. Визначення факторів ризику розвитку судомного синдрому за даними клініко-анамнестичного обстеження новонароджених і уточнення характеристики нападів за даними амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії в залежності від гестаційного віку.
2. Дослідження кислотно-лужного стану крові з артерії пуповини в дітей із клінічними і субклінічними судомами та визначення відмінностей показників рівня кислотності та дефіциту буферних основ.

3. Визначення особливостей церебральної гемодинаміки в новонароджених із судомним синдромом у залежності від гестаційного віку за даними доплерографії передньої і середньої мозкових артерій.

4. Уточнення частоти і характеру серцево-судинних розладів у новонароджених із судомним синдромом у залежності від гестаційного віку за даними електрокардіографії і доплерехокардіографії.

5. Систематизація діагностичних і прогностичних предикторів розвитку серцево-судинних розладів у новонароджених із судомним синдромом, проведення аналізу їхньої інформативності та розробка прогностичної моделі.

У роботі представлено теоретичне узагальнення з подальшим вирішенням актуального завдання сучасної педіатрії, а саме: оптимізації діагностики серцево-судинних розладів у новонароджених із судомним синдромом шляхом проведення клініко-інструментальних зіставлень між станом центральної та церебральної гемодинаміки, даними електрокардіографії та амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії.

Проведено аналіз клініко-інструментальної характеристики судомного синдрому в новонароджених різного гестаційного віку.

Зафіксовано клінічні судоми у 45,5 % передчасно народжених дітей; субклінічні судоми – у 54,5 %, серед яких за даними амплітудно-інтегрованої енцефалографії мали місце спорадичні (68,2 %) і повторювані (31,8 %) судоми. Також виявлено неактивний фоновий патерн «ізолінія» у 13,6 % передчасно народжених дітей із судомним синдромом.

У доношених новонароджених зафіксовано: клінічні судоми у 51,9 %; субклінічні судоми – у 48,1 %, серед яких за даними амплітудно-інтегрованої енцефалографії мали місце спорадичні (59,3 %) і повторювані (40,7 %) судоми. Прогностично несприятливий неактивний фоновий патерн «ізолінія» було виявлено у 14,8 % доношених дітей із судомним синдромом.

Факторами ризику для розвитку судомного синдрому в передчасно народжених дітей є наявність у матері олігогідрамніону (RR = 6,1, 95 %

ДІ 1,1-34,2), тяжка асфіксія у дитини (RR = 10,1, 95 % ДІ 1,1-96,1). Для доношених дітей факторами ризику є дистрес плоду (OR = 10,5, 95 % ДІ 1,14-96,0), тяжка та помірна асфіксія (OR = 12,6, 95 % ДІ 1,4-114). За основними патернами аЕЕГ у доношених та передчасно народжених дітей відмінностей не визначено. У передчасно народжених дітей частіше були зареєстровані спорадичні судомні напади у порівнянні з повторюваними.

Отримано достовірну різницю показників КЛС у дітей із судомами та без судом незалежно від гестаційного віку. Середній рівень рН крові з артерії пуповини в групі немовлят з судомами склав $6,92 \pm 0,17$ ($p = 0,0001$), рівень ВЕб – $-19,4 \pm 5,2$ мекв/л ($p = 0,0001$). Між пацієнтами з клінічними та субклінічними судомами не отримано достовірної різниці показників КЛС (рН та ВЕб) та за результатами оцінки за шкалою Апгар.

Особливостями церебральної гемодинаміки у передчасно народжених дітей з судомним синдромом було переважання ознак гіперперфузії передньої та середньої мозкових артерій (RR = 6,41; 95 % ДІ 1,7-23,0), у доношених із судомним синдромом – гіперперфузії передньої та середньої мозкових артерій (OR = 37,5; 95 % ДІ 4,2-330).

З'ясовано, що спектр серцево-судинних розладів у передчасно народжених і доношених новонароджених із судомним синдромом відрізняється. Для доношених дітей із судомами значущими є п'ять ознак серцево-судинних розладів за даними ЕКГ та ДЕХОКГ (підвищений тиск у легеневій артерії (OR = 34,3), зміни ЕКГ (порушення ритму, провідності, вольтажу) (OR = 32,3), асинергія скорочень міокарда (OR = 20,6), зміна (збільшення / зменшення) вольтажу ЕКГ (OR = 12,6), гіпокінетичний тип гемодинаміки (OR = 9,8), для передчасно народжених дітей важливим показником визначено підвищений тиск у легеневій артерії (OR = 5,62) за даними ДЕХОКГ.

Предикторами серцево-судинних розладів, а саме, зменшенням $CI < 3,3$ л/хв*м² та $ФВ < 65$ % є: тривалість зубця Р понад 0,05 с, тривалість комплексу QRS менше 0,05 с, тривалість інтервалу QT менше 0,24 с, індекс

Соколова-Лайона понад 21 на ЕКГ; $IP < 0,60$ та $IP > 0,79$ при доплерометрії передньої та середньої мозкових артерій; збільшення максимальної амплітуди понад 50 мкВ на аЕЕГ, зменшення амплітуди менше 7 мкВ на аЕЕГ; $pH < 7,15$ та $BEb < -12$ ммоль/л крові з артерії пуповини.

Уперше запропоновано спосіб ранньої діагностики розвитку судомного синдрому у новонароджених, що перенесли асфіксію в пологах, підтверджену наявністю метаболічного ацидозу, на підставі визначення показників церебрального кровотоку за даними доплерографії судин головного мозку. За результатами проведеного дослідження, а саме визначення особливостей церебральної гемодинаміки у доношених і передчасно народжених новонароджених отримано державний патент України на винахід: «Спосіб ранньої діагностики судомного синдрому у новонароджених з метаболічним ацидозом» (№ 115008, 2017 р.), який було включено до переліку науково-технічної продукції, що має бути впроваджена у практичну діяльність закладів охорони здоров'я (2018 р.), а також опубліковано інформаційний лист (2019 р.).

Доведено відсутність різниці розладів кислотно-лужного стану крові пуповини при клінічних та субклінічних судомах у передчасно народжених та доношених новонароджених.

Установлено, що особливостями церебральної гемодинаміки у передчасно народжених дітей із судомним синдромом є ознаки гіпоперфузії передньої та середньої мозкових артерій на відміну від доношених із судомним синдромом, яким були притаманні ознаки гіперперфузії передньої та середньої мозкових артерій.

Визначено предиктори серцево-судинних розладів у передчасно народжених та доношених новонароджених шляхом зіставлення показників центральної, церебральної гемодинаміки, даних електрокардіографії та амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії.

Доведено, що до ризиків розвитку серцево-судинних розладів у доношених дітей відносяться: підвищений тиск в легеневій артерії; асинергія

скорочень міокарда, гіпокінетичний тип гемодинаміки за даними доплерехокардіографії; порушення ритму, провідності, вольтажу, індексу Соколова-Лайона за даними ЕКГ. Для передчасно народжених дітей найважливішим предиктором розвитку серцево-судинних розладів визначено підвищення тиску в легеневій артерії.

Обґрунтовано, розроблено та запропоновано для практичної діяльності прогностичну модель визначення ризику формування серцево-судинних розладів у новонароджених, до якої увійшли зменшення $CI < 3,3 \text{ л/хв} \cdot \text{м}^2$ та $ФВ < 65 \%$ за даними доплерехокардіографії, тривалість зубця Р понад 0,05 с, тривалість комплексу QRS менше 0,05 с, тривалість інтервалу QT менше 0,24 с, індекс Соколова-Лайона понад 21 на ЕКГ; $IP < 0,60$ та $IP > 0,79$ при доплерометрії передньої та середньої мозкових артерій; збільшення максимальної амплітуди понад 50 мкВ на аЕЕГ, зменшення амплітуди менше 7 мкВ на аЕЕГ; $pH < 7,15$ та $BEb < -12 \text{ ммоль/л}$ крові з артерії пуповини.

Проведене дослідження дозволило оптимізувати процес ранньої діагностики порушень серцево-судинних розладів у новонароджених із судомним синдромом. Доведено, що для удосконалення діагностики субклінічних / клінічних судом за наявності дистресу плоду в анте / інтранатальний період, показників КЛС крові з артерії пуповини $pH < 7,15$ та $BEb < -12 \text{ ммоль/л}$, та за наявності ознак гіперперфузії передньої та середньої мозкових артерій у ранній неонатальний період за даними доплерографії новонародженим варто проводити моніторинг аЕЕГ із перших годин життя.

Обґрунтовано, що для ранньої діагностики судомного синдрому у передчасно народжених дітей варто проводити аЕЕГ, якщо у вагітної було виявлено олігогідрамніон, дистрес плоду в анте / інтранатальний період; у дитини зафіксовано показники КЛС крові з артерії пуповини $pH < 7,15$ та $BEb < -12 \text{ ммоль/л}$, встановлено ознаки перивентрикулярної ішемії за даними НСГ у ранній неонатальний період.

Визначено прогностично несприятливі показники щодо розвитку серцево-судинних розладів у новонароджених із субклінічними та

клінічними судомою за даними інструментального обстеження (зменшення $CI < 3,3 \text{ л/хв} \cdot \text{м}^2$ та $ФВ < 65 \%$): тривалість зубця Р понад 0,05 с, тривалість комплексу QRS менше 0,05 с, тривалість інтервалу QT менше 0,24 с; індекс Соколова-Лайона понад 21 на ЕКГ; $IP < 0,60$ та $IP > 0,79$ в ПМА та СМА; збільшення максимальної амплітуди понад 50 мкВ на аЕЕГ, зменшення амплітуди менше 7 мкВ на аЕЕГ; $pH < 7,15$ та $BEb < -12 \text{ ммоль/л}$ крові з артерії пуповини.

Застосування розробленого прогностичного алгоритму розвитку серцево-судинних розладів у новонароджених з урахуванням наявності чи відсутності у них судомного синдрому, дозволяє стратифікувати ризики ССР у немовлят та індивідуалізувати подальший нагляд, що дає змогу проведення своєчасного обстеження дитини та корекції порушень з метою зменшення захворюваності.

Відповідно до результатів проведеного нами дослідження було сформульовано рекомендації, що мають застосування в практичній діяльності лікарів, в першу чергу неонатологів та педіатрів:

1. З метою ранньої діагностики судомного синдрому в доношених новонароджених рекомендується проводити амплітудно-інтегровану електроенцефалографію всім дітям із перших годин життя за наявності дистресу в анте / інтранатальний період, показників кислотно-лужного стану крові з артерії пуповини: рівень кислотності менше 7,15 і дефіцит буферних основ менше -12 ммоль/л; і з ознаками гіперперфузії передньої та середньої мозкових артерій у ранній неонатальний період за даними доплерографії.

2. З метою ранньої діагностики судомного синдрому в передчасно народжених новонароджених рекомендується проводити амплітудно-інтегровану електроенцефалографію всім дітям із перших годин народження, з олігогідрамніоном в анамнезі, дистресом в анте- та інтранатальний період, із показниками кислотно-лужного стану крові з артерії пуповини: рівень кислотності менше 7,15 і дефіцит буферних основ менше -12 ммоль/л; і з ознаками перивентрикулярної ішемії у ранній неонатальний період.

3. Для ранньої діагностики серцево-судинних розладів у дітей із субклінічними і клінічними судомами рекомендується проводити електрокардіографію (тривалість зубця Р, комплексу QRS, інтервалу QT), амплітудно-інтегровану електроенцефалографію (реєстрація наявності субклінічного судомного синдрому), доплерехокардіографію із визначенням систолічного індексу та фракції викиду, доплерографію судин головного мозку із визначенням індексу резистентності передньої і середньої мозкових артерій.

4. Рекомендується враховувати несприятливі показники щодо розвитку серцево-судинних розладів у новонароджених із субклінічними і клінічними судомами за даними інструментального обстеження (зменшення систолічного індексу менше $3,3 \text{ л/хв} \cdot \text{м}^2$ та фракції викиду менше 65 %): тривалість зубця Р понад 0,05 с, тривалість комплексу QRS менше 0,05 с, тривалість інтервалу QT менше 0,24 с, індекс Соколова-Лайона понад 21 на електрокардіограмі; індекс резистентності менше 0,65 та більше 0,79 передньої і середньої мозкових артерій за даними доплерографії судин головного мозку; збільшення максимальної амплітуди понад 50 мкВ, зменшення амплітуди менше 5 мкВ на амплітудно-інтегрованій електроенцефалограмі.

5. Рекомендується використання розробленої прогностичної моделі, що дозволяє індивідуалізувати подальшу тактику ведення новонародженого відповідно до ступеня ризику розвитку серцево-судинних розладів.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення з вирішенням актуального завдання сучасної педіатрії, а саме: оптимізації діагностики серцево-судинних розладів у новонароджених із судомним синдромом у ранній неонатальний період шляхом проведення клініко-інструментальних зіставлень між станом центральної і церебральної гемодинаміки, даними електрокардіографії й амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії.

2. Факторами ризику розвитку судомного синдрому для передчасно народжених дітей є наявність у матері олігогідрамніону (RR = 6,1, 95 % ДІ 1,1-34,2), тяжка асфіксія у дитини (RR = 10,1, 95 % ДІ 1,1-96,1). Для доношених дітей факторами ризику є дистрес плоду (OR = 10,5, 95 % ДІ 1,14-96,0), тяжка та помірна асфіксія (OR = 12,6, 95 % ДІ 1,4-114). За основними патернами амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії у доношених і передчасно народжених дітей відмінностей не визначено. У передчасно народжених дітей частіше реєструються спорадичні судомні напади в порівнянні з повторюваними.

3. Отримано достовірну різницю показників кислотно-лужного стану крові з артерії пуповини у дітей із судомами та без судом незалежно від гестаційного віку. Середній рівень кислотності крові з артерії пуповини в групі немовлят із судомним синдромом складає $6,92 \pm 0,17$ ($p = 0,0001$), рівень дефіциту буферних основ – $-19,4 \pm 5,2$ мекв/л ($p = 0,0001$). У дітей із клінічними і субклінічними судомами немає достовірної різниці в оцінці за шкалою Апгар і показниками кислотно-лужного стану крові з артерії пуповини.

4. Особливостями церебральної гемодинаміки у передчасно народжених дітей із судомним синдромом є переважання ознак гіперперфузії передньої і середньої мозкових артерій (RR = 6,41; 95 % ДІ 1,7-23,0), у

доношених новонароджених із судомним синдром – гіперперфузії передньої і середньої мозкових артерій (OR = 37,5; 95 % ДІ 4,2-330).

5. Для доношених дітей із судомним синдромом значущими є такі ознаки серцево-судинних розладів за даними електрокардіографії і доплерехокардіографії (підвищений тиск в легеневій артерії (OR = 34,3), зміни на електрокардіограмі (порушення ритму, провідності, вольтажу) (OR = 32,3), асинергія скорочень міокарда (OR = 20,6), зміна (збільшення / зменшення) вольтажу електрокардіограми (OR = 12,6), гіпокінетичний тип гемодинаміки (OR = 9,8); для передчасно народжених дітей – підвищений тиск в легеневій артерії (OR = 5,62) на доплерехокардіограмі.

6. Предикторами серцево-судинних розладів, а саме, зменшення систолічного індексу менше $3,3 \text{ л/хв} \cdot \text{м}^2$ і фракції викиду менше 65 % є: тривалість зубця Р понад 0,05 с, тривалість комплексу QRS менше 0,05 с, тривалість інтервалу QT менше 0,24 с, індекс Соколова-Лайона понад 21 на електрокардіограмі; індекс резистентності менше 0,65 і більше 0,79 при доплерометрії передньої і середньої мозкових артерій; збільшення максимальної амплітуди понад 50 мкВ і зменшення амплітуди менше 5 мкВ на амплітудно-інтегрованій електроенцефалограмі; кислотність менше 7,15 і дефіцит буферних основ менше -12 ммоль/л у крові з артерії пуповини.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою ранньої діагностики судомного синдрому в доношених новонароджених рекомендується проводити амплітудно-інтегровану електроенцефалографію всім дітям із перших годин життя за наявності дистресу в анте / інтранатальний період, показників кислотно-лужного стану крові з артерії пуповини: рівень кислотності менше 7,15 і дефіцит буферних основ менше -12 ммоль/л; і з ознаками гіперперфузії передньої та середньої мозкових артерій у ранній неонатальний період за даними доплерографії.

2. З метою ранньої діагностики судомного синдрому в передчасно народжених новонароджених рекомендується проводити амплітудно-інтегровану електроенцефалографію всім дітям із перших годин народження, з олігогідрамніоном в анамнезі, дистресом в анте- та інтранатальний період, із показниками кислотно-лужного стану крові з артерії пуповини: рівень кислотності менше 7,15 і дефіцит буферних основ менше -12 ммоль/л; і з ознаками перивентрикулярної ішемії у ранній неонатальний період.

3. Для ранньої діагностики серцево-судинних розладів у дітей із субклінічними і клінічними судомами рекомендується проводити електрокардіографію (тривалість зубця Р, комплексу QRS, інтервалу QT), амплітудно-інтегровану електроенцефалографію (реєстрація наявності субклінічного судомного синдрому), доплерехокардіографію із визначенням систолічного індексу та фракції викиду, доплерографію судин головного мозку із визначенням індексу резистентності передньої і середньої мозкових артерій.

4. Рекомендується враховувати несприятливі показники щодо розвитку серцево-судинних розладів у новонароджених із субклінічними і клінічними судомами за даними інструментального обстеження (зменшення систолічного індексу менше $3,3 \text{ л/хв} \cdot \text{м}^2$ та фракції викиду менше 65 %): тривалість зубця Р понад 0,05 с, тривалість комплексу QRS менше 0,05 с, тривалість інтервалу QT менше 0,24 с, індекс Соколова-Лайона понад 21 на

електрокардіограмі; індекс резистентності менше 0,65 та більше 0,79 передньої і середньої мозкових артерій за даними доплерографії судин головного мозку; збільшення максимальної амплітуди понад 50 мкВ, зменшення амплітуди менше 5 мкВ на амплітудно-інтегрованій електроенцефалограмі.

5. Рекомендується використання розробленої прогностичної моделі, що дозволяє індивідуалізувати подальшу тактику ведення новонародженого відповідно до ступеня ризику розвитку серцево-судинних розладів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Неонатологія : підручник : у 3 т. / [Т.К. Знаменська, Ю.Г. Антипкін, М.Л. Аряєв та ін.] ; за ред. Т.К. Знаменської. – Львів : Видавець Марченко Т. В., 2020. – 1500 с.
2. Сороколат Ю.В. Способи прогнозу перебігу бронхолегеневої дисплазії залежно від стану артеріальної протоки у дітей раннього віку [Електронний ресурс] / Ю.В. Сороколат, Т.М. Клименко, О.Ю. Карапетян // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 74-80. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nkhpm_2019_9_3_5
3. Похилько В.І. Передчасно народжені діти: сучасний погляд на постнатальну адаптацію та стан здоров'я у ранньому віці [Електронний ресурс] / В.І. Похилько, Г.М. Траверсе, С.М. Цвіренко та ін. // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Т. 2, № 1 (127). – С. 22-27. – Режим доступу: <https://cyberleninka.ru/article/n/peredchasno-narodzheni-diti-suchasniy-poglyad-na-postnatalnu-adaptatsiyu-ta-stan-zdorov-ya-u-rannomu-vitsi>
4. Zanelli SA, Stanley DP, Kaufman DA Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. [Електронний ресурс] Medscape. Updated: Jul 18, 2018. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/973501-overview>
5. Годованець Ю.Д. Патогенетичні аспекти кардіоваскулярних порушень при гіпоксичному ураженні у новонароджених дітей [Електронний ресурс] / Ю. Д. Годованець, А. І. Перижняк // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2016. – Т. 6, № 1 (19). – С. 21-25. – Режим доступу: DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.VI.1.19.2016.4>
6. Sheth RD Neonatal Seizures. [Електронний ресурс] Medscape. Updated: Jul 30, 2019. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1177069-overview>
7. Spagnoli, C., Falsaperla, R., Deolmi, M. et al. Symptomatic seizures in preterm newborns: a review on clinical features and prognosis. [Електронний

ресурс] Ital J Pediatr 44, 115 (2018). Режим доступу: DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0573-y>

8. Rodriguez-Alvarez N, Jimenez-Mateos EM, Engel T, Quinlan S, Reschke CR, Conroy RM, Bhattacharya A, Boylan GB, Henshall DC Effects of P2X7 receptor antagonists on hypoxia-induced neonatal seizures in mice. [Електронний ресурс] Neuropharmacology. 2017 Apr; 116:351-363. Режим доступу: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.005>

9. Gucuyener K. Use of Amplitude-integrated electroencephalography in neonates with special emphasis on Hypoxic-ischemic encephalopathy and therapeutic hypothermia. J Clin Neonatol [serial online] 2016;5:18-30. Available from: <https://www.jcnonweb.com/text.asp?2016/5/1/18/173272>

10. Massey SL, Glass HC Pediatrics Board Review: Neonatal Seizures. [Електронний ресурс] MDEdge Pediatrics. Published: Feb 25, 2020. Available from: <https://www.mdedge.com/pediatrics/article/217882/neurology/pediatrics-board-review-neonatal-seizures?sso=true#>

11. Ортеменка Є.П. Перинатальні фактори ризику гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених із нормальною та низькою до терміну гестації масою тіла / Є.П. Ортеменка // Міжнародний неврологічний журнал – 2015 – № 4 (74) – С. 46-50.

12. Задніпряний І.В. Застосування антигіпоксантів в корекції антенатальної гіпоксії з позицій її морфо-функціональних особливостей [Електронний ресурс] / І.В. Задніпряний, Т.П. Сатаєва // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 13-21. – Режим доступу: <https://ujcem.med.sumdu.edu.ua/images/sampled/2013/1/13-21.pdf>

13. Прахов А.В. Неонатальная кардиология. – Нижний Новгород: Изд-во НижГМА, 2008. – 388 с.

14. Третьякова О.С. Феномен «оглушенного» миокарда при транзиторной ишемии миокарда новорожденных / О.С. Третьякова,

И.В. Заднипряный, Л.С. Енг, Ч.К. Эмероди // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. 2, № 1 (3). – С. 65-70.

15. Коробка О.В. Дискусійні питання щодо прогнозування та діагностики гіпоксично-ішемічного ураження міокарду при асфіксії у новонароджених [Електронний ресурс] / О.В. Коробка, А.І. Белорус, Н.І. Гасюк, Н.І. Ковальов, О.М. Ковальова // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 27-33. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nkhpm_2016_6_1_7

16. Зедгенизова Е.В. Особенности показателей мозгового кровотока и центральной гемодинамики у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) [Електронний ресурс] / Е.В. Зедгенизова, Д.О. Иванов, Н.Ф. Прийма, Ю.В. Петренко // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова – 2012, № 3. – С. 76-82. – Режим доступу: http://www.almazovcentre.ru/wp-content/uploads/Bulleten_3.pdf

17. Paradis AN, Gay MS, Wilson CG, Zhang L (2015) Newborn Hypoxia/Anoxia Inhibits Cardiomyocyte Proliferation and Decreases Cardiomyocyte Endowment in the Developing Heart: Role of Endothelin-1. [Електронний ресурс] PLOS ONE 10(2): e0116600. Режим доступу: DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116600>

18. Киреев С. С. Церебральная гемодинамика и возможности ее оптимизации при критических состояниях у новорожденных в условиях отделения реанимации / С. С. Киреев, В. И. Ларченко // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 51-54.

19. Hellström-Westas L. Atlas of Amplitude-Integrated EEGs in the Newborn: Second Edition / L. Hellström-Westas, L. S de Vries, I. Rosén; U.K.: Informa Healthcare, 2008. – 201 p.

20. Hellström-Westas L. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment

[Електронний ресурс] / L. Hellström-Westas, G. Boylan., J. Ågren // Acta Paediatr. – Febr. – 2015, No. 104 (2). – P. 123-129. – Режим доступу: DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.12812>

21. Коржинський Ю.С. Амплітудно-інтегрована електроенцефалографія у неонатології: посібник / Ю.С. Коржинський, Ю.Р. Вайсберг, В.М. Здвизжкова, С.П. Лапоног. – Львів, 2013. – 60 с.

22. Абалова В.В. Современные представления о диагностической и прогностической информативности амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии у новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы / В.В. Абалова, М.Г. Дегтярева, Н.Н. Володин // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т. 7, №4. – С. 17-26.

23. Абалова В.В. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография в оценке функционального состояния центральной нервной системы у новорожденных различного гестационного возраста / В.В. Абалова, А.Н. Заваденко, О.В. Гребенникова, С.О. Рогаткин, М.И. Медведев, М.Г. Дегтярева, Н.Н. Володин // Вопросы практической педиатрии. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 41-53.

24. Neubauer D. Recording conventional and amplitude-integrated EEG in neonatal intensive care unit [Електронний ресурс] / D. Neubauer, D. Osredkar, D. Paro-Panjan et al. // European Journal of Paediatric Neurology. 2011 Sept; vol. 15, iss. 5: 405-416. Режим доступу: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.03.001>

25. Протокол медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною. Наказ МОЗ України № 152 від 04.04.2005 р.

26. Протокол медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні. Наказ МОЗ України № 584 від 29.08.2006 р.

27. Протокол надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами. Наказ МОЗ України № 484 від 21.08.2008 р.

28. Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні». Наказ МОЗ України № 225 від 28.03.2014 р.

29. [Електронний ресурс] Режим доступу: <https://myanaliz.info/ua/analiz/info/blood-formulas-leukocytes>

30. Леонова Е.В. Патофизиология системы крови : учебное пособие / Е.В. Леонова, А.В. Чантурия, Ф.И. Висмонт. – Минск : БГМУ, 2009. – 128 с.

31. Schröder J, Nuding S, Müller-Werdan U, Werdan K, Kluttig A, Russ M, Greiser KH, Kors JA., Haerting J, Medenwald D. [Performance of Sokolow-Lyon index in detection of echocardiographically diagnosed left ventricular hypertrophy in a normal Eastern German population - results of the CARLA study]. [Електронний ресурс] BMC Cardiovasc Disord. 2015; 15: 69. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4501293/>

32. Каменщик А.В. Діагностичне значення ЕКГ-індексів у дітей з двостулковим аортальним клапаном серця [Електронний ресурс] / А.В. Каменщик // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 221–231. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSU_med_2018_6_2_7

33. Schwartz P.J. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram A Task Force of the European Society of Cardiology. / Schwartz P.J., Garson A., Jr., Paul T., Stramba-Badiale M., Vetter V.L., Villain E., Wren C. / European Heart Journal (2002) 23, 1329–1344.

34. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Momenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography / Henry W., L. De Maria A., Gramiac R. et al. // Circulation. – Vol. 62, № 2. – 1980. – P. 212-217.

35. Luc Mertens. Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit: Practice Guidelines and Recommendations for Training Writing group of the American Society of Echocardiography (ASE) in

collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPIC). // Luc Mertens, Istvan Seri, Jan Marek, Romaine Arlettaz, Piers Barker, Patrick McNamara, Anita J. Moon-Grady, Patrick D. Coon, Shahab Noori, John Simpson, Wyman W. Lai. - J Am Soc Echocardiogr 2011;24:1057-78.

36. Teichholz L.E., Kreulen T., Herman M.V. Problems of echocardiographic volume determination: echocardiographic-angiographic correlation in presence of absence of asynergy // Am. J. Cardiol. – 1976. – Vol. 37, №1. – P. 7-11.

37. Воробьёв А.С., Бутаев Т.Д. Клиническая эхокардиография у детей и подростков. – С-Пб.: Специальная Литература, 1999. – 423 с.

38. Бойченко А.Д. Становлення центральної гемодинаміки у здорових новонароджених / А.Д. Бойченко, О.О. Ріга, А.В. Сенаторова, В.В. Меркулов, Л.О. Ніколаєва, С.О. Ніколаєва, О.В. Прівалова // Здоровье ребенка. – 2011. – № 2 (29). – С. 103-106.

39. Бойченко А.Д. Типы диастолической дисфункции желудочков сердца у новорожденных в ранний неонатальный период. / А.Д. Бойченко, А.В. Сенаторова, М.А. Гончарь, И.Ю. Кондратова // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2014. – Т. 5. - № 3. – С. 10-17.

40. Volpe J.J. Neonatal seizures. In: Volpe J.J., editor. Neurology of the newborn, 5th ed, Philadelphia: Elsevier; 2008. 1120 p.

41. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография в оценке функционального состояния центральной нервной системы у новорожденных различного гестационного возраста: клинические рекомендации / [Дегтярева М.Г., Абалова В.В., Гребенников В.А., Гребенникова О.В., Заваденко А.Н., Заваденко Н.Н., Медведев М.И., Рогаткин С.О.]; под ред. акад. РАН Н.Н. Володина. – М.: 2015. – 39 с.

42. Гараев В.Р. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография в неонатологии / В.Р. Гараев, А.П. Скоромец, В.А. Любименко, Н.П.

Шабалов, А.В. Мостовой, М.В. Шумилина // Педиатрия. – 2008. – Т. 87. - № 1. - С. 59-66.

43. Foreman S.W. Amplitude - integrated Electroencephalography: A New Approach to Enhancing Neurologic Nursing Care in the Neonatal Intensive Care Unit [Электронный ресурс] / S.W. Foreman, L. Thorngate // NAINR. - 2011/ - # 11 (3). – P. 134-140. - Режим доступа: http://www.medscape.com/viewarticle/749602_2

44. Kivilcim G. Use of Amplitude-integrated electroencephalography in neonates with special emphasis on Hypoxic-ischemic encephalopathy and therapeutic hypothermia [Электронный ресурс] / G. Kivilcim // Journal of Clinical Neonatology. – 2016. – Vol. 5 – p. 18 - 30. - Режим доступа: <http://www.jcnonweb.com/article.asp?issn=22494847;year=2016;volume=5;issue=1;spage=18;epage=30;aualast=Gucuyener>

45. Korotchikova I. Sleep-wake cycle of the healthy term newborn infant in the immediate postnatal period [Электронный ресурс] / I. Korotchikova, N. J. Stevenson, V. Livingstone et al. // Clin. Neurophysiol. – Apr. – 2016. - # 127 (4). - P. 2095 - 2101. - Режим доступа: PMID: 26790580 doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.12.015>

46. Azzopardi D. Predictive value of the amplitude integrated EEG in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: Data from a randomised trial of therapeutic hypothermia / D. Azzopardi // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. - 2014. - # 99. – P. 80 - 82.

47. Azzopardi D. Clinical applications of cerebral function monitoring in neonates [Электронный ресурс] / D. Azzopardi // Semin. Fetal. Neonatal. Med. – Jun. – 2015. - # 20 (3). – P. 154 - 163. - Режим доступа: PMID: 25725998 doi: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.02.001>

48. Ito M. Paradoxical downward seizure pattern on amplitude-integrated electroencephalogram [Электронный ресурс] / M. Ito, H. Kidokoro, Y. Sugiyama

et al. // J. Perinatol. – Aug. – 2014. - # 34 (8). – P. 642 - 644. - Режим доступа: PMID: 25073496 doi: <https://doi.org/10.1038/jp.2013.84/>

49. Janáčková S. Electroencephalographic characteristics of epileptic seizures in preterm neonates [Электронный ресурс] / S. Janáčková, S. Boyd, E. Yozawitz E. et al. // Clin. Neurophysiol. – Aug. – 2016. - # 127 (8). P. 2721 - 2727. - Режим доступа: PMID: 27417043 doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.05.006>

50. André-Obadia N. French recommendations on electroencephalography [Электронный ресурс] / N. André-Obadia, M.D. Lamblin, P. Sauleau // Neurophysiol. Clin. – Mar. – 2015. - # 45 (1). – P. 1 - 17. - Режим доступа: PMID: 25637362 doi: <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2014.11.002>

51. Craig A.C. Introduction to Amplitude Integrated EEG: Foresight: Future Directions in Clinical Epilepsy and Neurophysiology: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., June 9-10, 2011.

52. Davis A.S. Serial aEEG recordings in a cohort of extremely preterm infants: feasibility and safety [Электронный ресурс] / A. S. Davis, M. G. Gantz, B. Do et al. // J. Perinatol. – May. – 2015. - # 35 (5). – P. 373 - 378. - Режим доступа: PMID: 25474559 doi: <https://doi.org/10.1038/jp.2014.217>

53. Dos Santos A.Á. Behavior and EEG concordance of active and quiet sleep in preterm very low birth weight and full-term neonates at matched conceptional age [Электронный ресурс] / A.A. Dos Santos, R.L. Khan, G. Rocha et al. // Early Hum. Dev. – Sep. – 2014. - # 90 (9). – P. 507 - 510. - Режим доступа: PMID: 25062442 doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.06.014>

54. Fernández S. I. aEEG and cEEG: Two complementary techniques to assess seizures and encephalopathy in neonates: Editorial on «Amplitude-integrated EEG for detection of neonatal seizures: A systematic review» [Электронный ресурс] / S.I. Fernández, T. Loddenkemper // Seizure. – Dec. – 2015. - # 33. P. 88 - 89. - Режим доступа: PMID: 26560180 doi: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.10.010>

55. Meledin I. Comparison of Amplitude-Integrated EEG and Conventional EEG in a Cohort of Premature Infants [Электронный ресурс] / I. Meledin, A.M. Tailakh, S. Gilat et al. // Clin. EEG. Neurosci. – May. – 2016. - Режим доступа: PMID: 27230038.

56. Naqeeb al N. Assessment of Neonatal Encephalopathy by Amplitude-integrated Electroencephalography / N. al Naqeeb, A.D. Edwards, M. Frances // Pediatrics. – Jun. - 1999. - Vol. 103. - # 6. – P. – 1263 – 1271.

57. Osredkar D. Amplitude-integrated Electroencephalography in Full-term Newborns without Severe Hypoxic-ischemic Encephalopathy: Case Series / D. Osredkar, M. Derganc, D. Paro-Panjan, D. Neubauer // Croat. Med J. – 2006. – Apr. # 47 (2). – P. 285 – 291.

58. Rakshasbhuvankar A. Amplitude-integrated EEG for detection of neonatal seizures: a systematic review [Электронный ресурс] / A. Rakshasbhuvankar, S. Paul, L. Nagarajan et al. // Seizure. – Dec. – 2015. - # 33. – P. 90-98. - Режим доступа: PMID: 26456517 doi: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.09.014>

59. Randall S.K. 7 Simple Steps to Assess & Document any Neonatal aEEG [Электронный ресурс] / K.S. Randall // online course. – 2010. – 13 p. - Режим доступа: www.aEEGcoach.com – 7 simple steps to asses neonatal aEEG online course

60. Shah N.A. How to use: amplitude-integrated EEG (aEEG) [Электронный ресурс] / N.A. Shah, C.J. Wusthoff // Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed. – Apr. – 2015. – # 100 (2). – P. 75 – 81. – Режим доступа: PMID: 25035312 doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305676>

61. Shah N.A. Amplitude-integrated electroencephalography: a survey of practices in the United States [Электронный ресурс] / N.A. Shah, K.P. Van Meurs, A.S. Davis // Am. J. Perinatol. – Jul. – 2015. – # 32 (8). – P. 755 – 760. – Режим доступа: PMID: 25519200 doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1395483>

62. Wusthoff C.J. Neonatal EEG: An Update [Электронный ресурс] / C.J. Wusthoff // J. Clin. Neurophysiol. – Oct. – 2016. - # 33 (5). – P. 375. - Режим доступа: PMID: 27261643.

63. Yao D. Neonatal electroencephalography recordings: a review [Электронный ресурс] / D. Yao, X. Deng, M. Wang et al. // Pediatr. – Jul. – 2016. - Режим доступа: PMID: 27441493.

64. Zhang D. The prognostic value of amplitude-integrated EEG in full-term neonates with seizures [Электронный ресурс] / D. Zhang, H. Ding, L. Liu et al. // PLoS One. – Nov. – 2013. - # 8 (11). - Режим доступа: PMID: 24236076 doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078960>

65. Song J. Predictive value of early amplitude-integrated electroencephalography for later diagnosed cerebral white matter damage in preterm infants [Электронный ресурс] / J. Song, C. Zhu, F. Xu et al. // Neuropediatrics. – Oct. – 2014. - # 45 (5). – P. 314 - 320. - Режим доступа: PMID: 25003781 doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1382823>

66. Song J. Early amplitude-integrated electroencephalography predicts brain injury and neurological outcome in very preterm infants [Электронный ресурс] / J. Song, F. Xu, L. Wang et al. // Sci. Rep. – Sept. – 2015. - # 5. - Режим доступа: PMID: 26348553 doi: <https://doi.org/10.1038/srep13810>

67. Stevenson N.J. Measuring brain activity cycling (BAC) in long term EEG monitoring of preterm babies [Электронный ресурс] / N.J. Stevenson. K. Palmu, S. Wikström et al. // Physiol. Meas. – Jul. – 2014. - # 35 (7). – P. 1493 - 1508. - Режим доступа: PMID: 24901751 doi: <https://doi.org/10.1088/0967-3334/35/7/1493>

68. Stevenson N.J. Artefact detection in neonatal EEG [Электронный ресурс] / N.J. Stevenson, J.M. O'Toole, I. Korotchkova et al. // Conf. Proc. IEEE. Eng. Med. Biol. Soc. – 2014. – P. 926 - 929. - Режим доступа: PMID: 25570111 doi: <https://doi.org/10.1109/EMBC.2014.6943743>

69. Tao J.D. Using amplitude-integrated EEG in neonatal intensive care [Электронный ресурс] / J.D. Tao, A.M. Mathur // J. Perinatol. – Oct. – 2010. - # 30. – P. 73 - 81. - Режим доступа: doi: <https://doi.org/10.1038/jp.2010.93>

70. Thorngate L. Quantification of neonatal amplitude-integrated EEG patterns [Электронный ресурс] / L. Thorngate, S.W. Foreman, K.A. Thomas // Early Hum. Dev. – Dec. – 2013. - # 89 (12). – P. 931 - 937. - Режим доступа: PMID: 24120246 doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.09.018>

71. Shah D.K. Amplitude-integrated electroencephalography in the newborn: a valuable tool / D.K. Shah, L.S. de Vrie, L. Hellstrom-Westas, M.C. Toet, T.E. Inder // Pediatrics. – 2008. – # 4 (122). – P. 863 – 865.

72. Périvier M. Neonatal EEG and neurodevelopmental outcome in preterm infants born before 32 weeks [Электронный ресурс] / M. Périvier, J. C. Rozé, G. Gascoin et al. // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – May. – 2016. - # 101 (3). P. 253 - 259. - Режим доступа: PMID: 26518311 doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308664>

73. Navakatikyan M.A. Automatic measurement of interburst interval in premature neonates using range EEG [Электронный ресурс] / M.A. Navakatikyan, D. O'Reilly, L.J. Van Marter // Clin. Neurophysiol. – Febr. – 2016. - # 127 (2). P. 1233 - 1246. - Режим доступа: PMID: 26690783 doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.008>

74. Odabae M. Spatial patterning of the neonatal EEG suggests a need for a high number of electrodes [Электронный ресурс] / M. Odabae, W.J. Freeman, P.B. Colditz et al. // Neuroimage. – Mar. – 2013. - # 68. – P. 229 – 235. - Режим доступа: PMID: 23246993 doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.062>

75. Pursiainen S. Forward and Inverse Effects of the Complete Electrode Model in Neonatal EEG [Электронный ресурс] / S. Pursiainen, S. Lew, C.H. Wolters // J. Neurophysiol. – Nov. – 2016. - Режим доступа: PMID: 27852731 doi: <https://doi.org/10.1152/jn.00427.2016>

76. Lu W.Y. Multiscale Entropy of Electroencephalogram as a Potential Predictor for the Prognosis of Neonatal Seizures [Электронный ресурс] / W.Y. Lu, J.Y. Chen, C.F. Chang et al. // PLoS One. – Dec. – 2015. - # 10 (12). - Режим доступа: PMID: 26658680 doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144732>

77. Luo F. Diagnostic value of amplitude-integrated electroencephalography in predicting outcome of newborn patients in neonatal intensive care unit [Электронный ресурс] / F. Luo, H.J. Lin, C.H. Wang et al. // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – Aug. – 2013. - # 51 (8). – P. 614 - 620. - Режим доступа: PMID: 24225295.

78. Marics G. Prevalence and etiology of false normal aEEG recordings in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy [Электронный ресурс] / G. Marics, A. Csekő, B. Vásárhelyi et al. // BMC Pediatr. – Nov. – 2013. - # 13. – P. 194. - Режим доступа: PMID: 24268061 doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-194>

79. Mathieson S. In-depth performance analysis of an EEG based neonatal seizure detection algorithm [Электронный ресурс] / S. Mathieson, J. Rennie, V. Livingstone et al. // Clin. Neurophysiol. – May. – 2016. - # 127 (5). P. 2246 - 2256. - Режим доступа: PMID: 27072097 doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.01.026>

80. McNamara P. RRTA Protocol for Cerebral Function Monitoring in the NICU / P. McNamara, M. Keyzers ; Hospital for Sick Children. - Toronto, Canada, 2006. – 8 p.

81. Mehta B. Evaluation of Preoperative Amplitude-Integrated Electroencephalography (aEEG) Monitoring for Predicting Long-Term Neurodevelopmental Outcome Among Infants Undergoing Major Surgery in the Neonatal Period [Электронный ресурс] / B. Mehta, R. Hunt, K. Walker et al. // J. Child. Neurol. – Oct. – 2016. - # 31 (11). – P. 1276 - 1281. - Режим доступа: PMID: 27287185 doi: <https://doi.org/10.1177/0883073816653781>

82. Міжнародна класифікація хвороб (МКХ-10) [Електронний ресурс] Режим доступу: https://nszu.gov.ua/storage/files/Klasyfikator_xvorob_ta_sporidnenykh_problem_oxorony_zdorovya_NK_0252019.pdf
83. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. – Л.: Медицина, 1990. – 171 с.
84. Атраментова Л.А. Статистические методы в биологии: учебник. / Л.А. Атраментова, О.М. Утевская. – Горловка: Ліхтар, 2008. – 248 с.
85. Васильева И.К. Методы распознавания образов : учеб. пособие по лаб. практикуму / И.К. Васильева, П.Е. Ельцов. – Х.: Нац. аэрокосм. ун-т "Харьк. авиац. ин-т", 2008. – 56 с.
86. Жильцов, И.В. Основы медицинской статистики. Дизайн биомедицинских исследований: практическое руководство / И.В. Жильцов, В.М. Семенов, С.К. Зенькова. – Витебск: ВГМУ, 2014. – 154 с.
87. Про затвердження Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, Порядку реєстрації живонароджених і мертвонароджених. Наказ МОЗ України № 179 від 29.03.2006 р.
88. Shefali Oza, Joy E Lawn, Daniel R Hogan, Colin Mathers, Simon N Cousens. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000–2013. [Електронний ресурс] Bulletin of the World Health Organization 2015;93:19-28. Режим доступу: doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.14.139790>
89. Catov JM, Scifres CM, Caritis SN et al. (2017). Neonatal outcomes following preterm birth classified according to placental features. [Електронний ресурс] Am J Obstet Gynecol. 216 (4): 411.e1411.e14 Режим доступу: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.12.022>
90. Basso O, Wilcox A. (2010). Mortality risk among preterm babies: immaturity versus underlying pathology. [Електронний ресурс] Epidemiology. 21

(4): 521–527. Режим доступу: doi: <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181debe5e>

91. Blencowe H, Cousens S, Chou D et al. (2013). Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. [Електронний ресурс] *Reproductive Health*. 10(1):S2. Режим доступу: doi: <https://doi.org/10.1186/1742475510S1S2>

92. Громова А.М. Зависимость течения беременности, родов и состояния новорожденных, нуждавшихся в интенсивной терапии / А.М. Громова, Т.Ю. Ляховская, Е.А. Тарановская, Н.И. Митюнина // *Неонатология, хірургія та перинатальна медицина*. – 2012. - Т. II. - № 2 (4). – С. 51 – 56.

93. Herrera CA, Silver RM. (2016). Perinatal Asphyxia from the Obstetric Standpoint. [Електронний ресурс] *Clinics in Perinatology*. 43 (3): 423-438. Режим доступу: doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.003>

94. Бабінцева АГ, Годованець ЮД. (2015). Досвід профілактики ренальних дисфункцій у доношених новонароджених із тяжкою перинатальною патологією. [Електронний ресурс] *Перинатология и педиатрия*. 4 (64): 54-60. Режим доступу: doi: <https://doi10.15574/PP.2015.64.54>

95. Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство [Електронний ресурс] / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – Режим доступу: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433652.html>

96. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, et al; Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine, European Association of Perinatal Medicine: European Consensus Guidelines on the management of respiratory distress syndrome – 2016 update. *Neonatology* 2017; 111: 107-125.

97. World Health Organization: WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes. Geneva, WHO, 2015.

98. Seo S. Y. Prognostic factors of neurological outcomes in late-preterm and term infants with perinatal asphyxia [Электронный ресурс] / S. Y. Seo, G. H. Shim, M. J. Chey et al. // Korean J Pediatr. – Nov. – 2016. - # 59 (11). – P. 440-445. - Режим доступа: PMID: 27895691 PMCID: PMC5118503 doi: <https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.11.440>

99. Rand K.M. Neonatal Infection and Later Neurodevelopmental Risk in the Very Preterm Infant [Электронный ресурс] / К.М. Rand, N.C. Austin, T.E. Inder et al. // The Journal of Pediatrics. – 2015. - Режим доступа: PMID 26707582 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.017>

100. Natarajan, C.K.; Sankar, M.J.; Jain, K.; Agarwal, R.; Paul, V.K. Surfactant therapy and antibiotics in neonates with meconium aspiration syndrome: A systematic review and meta-analysis. [Электронный ресурс] J. Perinatol. 2016, 36, S49–S54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27109092/>

101. Painter M.J. Neonatal seizures / M.J. Painter, I. Bergman, P. Crumrine et al. // Pediatr. Clin. North. Am. – Feb. – 1986. - # 33 (1). – P. 91 – 109.

102. Sankar MJ, Agarwal R. et al. Seizures in the newborn. // Indian J Pediatr. 2008 Feb;75(2):149-55.

103. Glass H.C. Contemporary Profile of Seizures in Neonates: A Prospective Cohort Study [Электронный ресурс] / H.C. Glass, R.A. Shellhaas, C.J. Wusthoff et al. // J. Pediatr. – Jul. – 2016. - # 174. – P. 98 – 103. - Режим доступа: PMID: 27106855 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.035>

104. Glass H.C. Neonatal seizures: Treatment practices among term and preterm infants / H.C. Glass, J. Kan, C.L. Bonifacio // Pediatr. Neurol. – 2012. - #46. – P. 111 – 115.

105. Naim M.Y. Subclinical seizures identified by postoperative electroencephalographic monitoring are common after neonatal cardiac surgery

[Электронный ресурс] / М.У. Naim, J.W. Gaynor, J. Chen et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – Jul. – 2015. - # 150 (1). - P. 169 – 178. - Режим доступа: PMID: 25957454 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.03.045>

106. Rooij van L.G. Effect of Treatment of Subclinical Neonatal Seizures Detected With aEEG: Randomized, Controlled Trial / L.G. van Rooij et al. // Pediatrics. – Feb. – 2010. - Vol. 125. - # 2. – P. 358 – 366.

107. Shah D.K. Electrographic Seizures in Preterm Infants during the First Week of Life are Associated with Cerebral Injury / D.K. Shah, J. Zempel, T. Barton, L. Lukas, T.E. Inder // Pediatric Research. – 2010. – # 1 (67). – P. 102 – 106.

108. Silvestri-Hobson R.C. Abnormal Neonatal EEG [Электронный ресурс] / R.C. Silvestri-Hobson // Medscape. – 2016. – Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/1139692-overview#showall>

109. Shellhaas R.A. Guideline on Continuous EEG Monitoring in Neonates / R.A. Shellhaas, T. Chang T. Tsuchida et al. // The American Clinical Neurophysiology Society's. – 2013. – 17 p.

110. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group: Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med 2007; 357: 1893–1902.

111. Dobson NR, Patel RM, Smith PB, Kuehn DR, Clark J, Vyas-Read S, et al: Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. J Pediatr 2014; 164: 992–998.

112. Eichenwald EC and Committee on Fetus and Newborn. (2016). Apnea of Prematurity. [Электронный ресурс] Pediatrics. 137 (1): e20153757. Режим доступа: doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3757>

113. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, Shah PS; Canadian Neonatal Network: Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. JAMA Pediatr 2015; 169: 33–38.

114. Cools F, Offringa M, Askie LM: Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3:CD000104.

115. Ambalavanan N, Carlo WA, Wrage LA, Das A, Laughon M, Cotten CM, et al; SUPPORT Study Group of the NICHD Neonatal Research Network: in surfactant, positive pressure, and oxygenation randomised trial (SUPPORT). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100:F145–F149.

116. Davis PG, Morley CJ, Owen LS: Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress syndrome: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 14–20.

117. Millar D, Lemyre B, Kirpalani H, Chiu A, Yoder BA, Roberts RS: A comparison of bilevel and ventilator-delivered non-invasive respiratory support. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101: 21–25.

118. Rainaldi AM, Perlman JM. (2016). Pathophysiology of Birth Asphyxia. [Электронный ресурс] *Clinics in Perinatology*. 43 (3): 409-422. Режим доступа: doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.002>

119. Li X.F. Newborns' sleep-wake cycle development on amplitude integrated electroencephalography [Электронный ресурс] / X.F. Li, Y.X. Zhou, L. Zhang // *J. Pediatr.* – Aug. – 2016. - # 12 (3). P. 327 - 334. - Режим доступа: PMID: 27351568 doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-016-0026-x>

120. Nunes M. L. Maturation changes of neonatal electroencephalogram: a comparison between intra uterine and extra uterine development [Электронный ресурс] / M. L. Nunes, R. L. Khan, I. F. Gomes et al. // *Clin. Neurophysiol.* – Jun. – 2014. - # 125 (6). – P. 1121 - 1128. - Режим доступа: PMID: 24315811 doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.10.049>

121. Rhie S, Chae KY, Jo HS, Lee KH Sleep-wake cycle on amplitude-integrated EEG and neuroimage outcomes in newborns. [Электронный ресурс]

Ital J Pediatr. 2016 Sep 15;42(1):85. Режим доступу: doi:
<https://doi.org/10.1186/s13052-016-0294-z>

122. Shellhaas R. A. Continuous long-term electroencephalography: the gold standard for neonatal seizure diagnosis [Електронний ресурс] / R. A. Shellhaas // Semin. Fetal. Neonatal. Med. – Jun. – 2015. – # 20 (3). – P. 149 – 153.
- Режим доступу: PMID: 25660396 doi:
<https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.01.005>

123. Scher M. S. Electrographic seizures in preterm and full-term neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae / M. S. Scher, K. Aso, M. E. Beggarly et al. // Pediatrics. – Jan. – 1993. – # 91 (1). – P. 128 – 134.

124. Mitra S. Changes in Cerebral Oxidative Metabolism during Neonatal Seizures Following Hypoxic-Ischemic Brain Injury [Електронний ресурс] / S. Mitra, G. Bale, S. Mathieson, C. Uria-Avellanal et al. // Front. Pediatr. – Aug. – 2016. – # 10. – Режим доступу: PMID: 27559538 doi:
<https://doi.org/10.3389/fped.2016.00083>

125. Nanavati T. Can We Predict Functional Outcome in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy by the Combination of Neuroimaging and Electroencephalography? [Електронний ресурс] / T. Nanavati, T. Seemaladinne, M. Regier et al. // Pediatr. Neonatol. – Oct. – 2015. – # 56 (5). – P. 307 - 316. -
Режим доступу: PMID: 25862075 doi:
<https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.12.005>

126. Пітик М.І. Перинатальні ураження нервової системи [Електронний ресурс] / М.І. Пітик // Здоров'я України: Дитяча неврологія (тематичний номер). – Грудень 2015. – С. 38-40. – Режим доступу:
https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2015/Nevro_4_2015/Nevro_4_Collekt_ZU_2015_str_38_40.pdf

127. Изюмец О. И. 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 (55). - С. 136 – 139.

128. Роль метаболического ацидоза в развитии ишемии миокарда у детей [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://meduniver.com/Medical/cardiologia/38.html>

129. Таболин В. А. Синдром дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, его клиничко-патогенетические варианты и роль в формировании патологии сердца у детей раннего возраста [Электронный ресурс] / В. А. Таболин, Н. П. Котлукова, Л. В. Симонова, Н. В. Гайдукова, Н. А. Чернявская // Кардиология детского возраста: сборник научных трудов москва. – М., 1999. – Режим доступа: <http://www.mks.ru/library/books/bum/kniga04/article10.html>

130. Шейбак Л.Н. Влияние фактора гипоксии на сердце новорожденного / Шейбак Л.Н. // Медицинские новости. – 2008. – № 2. – С. 18 – 22.

131. Birca A. Interplay of brain structure and function in neonatal congenital heart disease [Электронный ресурс] / A. Birca, V. A. Vakorin, P. Porayette et al. // Ann. Clin. Transl. Neurol. – Aug. – 2016. - #14. – 3 (9). – P. 708 - 722. - Режим доступа: PMID: 27648460 doi: <https://doi.org/10.1002/acn3.336>

132. Chalia M. Hemodynamic response to burst-suppressed and discontinuous electroencephalography activity in infants with hypoxic ischemic encephalopathy [Электронный ресурс] / M. Chalia, C. W. Lee, L. A. Dempsey et al. // Neurophotonics. – Jul. – 2016. - Режим доступа: PMID: 27446969 doi: <https://doi.org/10.1117/1.NPh.3.3.031408>

133. Goulding R. M. Heart rate variability in hypoxic ischemic encephalopathy: correlation with EEG grade and 2-y neurodevelopmental outcome [Электронный ресурс] / R. M. Goulding, N. J. Stevenson, D. M. Murray et al. //

Pediatr. Res. – May. – 2015. - # 77 (5). – P. 681 - 687. - Режим доступа: PMID: 25665054 doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2015.28>

134. MacPeds Pediatric Survival Guide For Residents and Clinical Clerks 2017–2018 [Электронный ресурс] Editor: Dr. Andrea Hunter. Режим доступа: <https://www.macpeds.com/documents/PEDIATRICSURVIVALGUIDE-final2017-2018.pdf>

135. Jaafar A. Pediatric ECG Survival Guide [Электронный ресурс] / Ahmad Jaafar, Dragos Predescu // First Edition, 2018 – 21 p. Режим доступа: https://www.macpeds.com/documents/Pediatric%20ECG%20Survival%20Guide%20-%20Final_.pdf

136. Mertens L. Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit: Practice Guidelines and Recommendations for Training / L. Mertens, R. Arlettaz, A. J. Moon-Grady / J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2011. - # 24. – P. 1057 – 1078.

137. Roehr CC, te Pas AB, Dold SK, Breindahl M, Blennow M, Rüdiger M, Gupta S: Investigating the European perspective of neonatal point-of-care echocardiography in the neonatal intensive care unit – a pilot study. Eur J Pediatr 2013; 172: 907–911.

138. Kanhere S. Recent advances in neonatal seizures [Электронный ресурс] / S. Kanhere // Indian. J. Pediatr. – Sept. – 2014. - # 81 (9). – P. 917 - 925. - Режим доступа: PMID: 25124329 doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1540-2>

139. Sands T. T. Recent Advances in Neonatal Seizures [Электронный ресурс] / T. T. Sands, T. L. McDonough // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. – Oct. – 2016. – # 16 (10). - Режим доступа: PMID: 27595805 doi: <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0694-x>

140. Shellhaas R. Treatment Duration after Acute Symptomatic Seizures in Neonates: A Multicenter Cohort Study [Электронный ресурс] / R. Shellhaas, T.

Chang, C. Wusthoff et al. // J. Pediatr. – Nov. – 2016. – Режим доступа: PMID: 27829512 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.039>

141. Glass H.C. Neonatal seizures: advances in mechanisms and management [Электронный ресурс] / H.C. Glass // Clin. Perinatol. – Mar. – 2014. - # 41 (1). – P. 177 - 190. - Режим доступа: PMID: 24524454 doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.10.004>

142. Shah D.K. Amplitude-integrated EEG and the newborn infant [Электронный ресурс] / D. K. Shah. A. Mathur // Curr. Pediatr. Rev. – 2014. – # 10 (1). – P. 11 – 15. – Режим доступа: PMID: 25055859.

143. Jacobs J. Seizures in Preterm Infants [Электронный ресурс] / J. Jacobs, E. M. Spelbrink // J. Clin. Neurophysiol. – Oct. – 2016. - #33 (5). – P. 382 - 393. - Режим доступа: PMID: 27749458.

144. Сенаторова Г.С. Серцево-судинні порушення перинатального періода: механізми розвитку та напрямки терапії / Г.С. Сенаторова, М.О. Гончарь, А.Д. Бойченко, О.О. Ріга, І.Ю. Кондратова // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2014. - Т. IV. - № 3 (13). – С. 31 – 44.

145. Белова Ю.Н. Постгипоксическая ишемия миокарда у новорожденных детей: диагностика и терапия тяжелых форм / Ю.Н. Белова, А.А. Тарасова, В.Н. Подкопаев, И.Ф. Острейков // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 1. – С. 65–68.

146. Toet M. C. Postneonatal epilepsy following amplitude-integrated EEG-detected neonatal seizures / M. C. Toet, F. Groenendaal, D. Osredkar et al. // Pediatr. Neurol. – Apr. – 2005. - # 32 (4). – P. 241 - 247.

147. Vesoulis Z. A. Advances in management of neonatal seizures [Электронный ресурс] / Z. A. Vesoulis, A. M. Mathur // Indian. J. Pediatr. – Jun. – 2014. – # 81 (6). – P. 592 - 598. - Режим доступа: PMID: 24796413 doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1457-9>

148. Abend N. S. Levetiracetam for treatment of neonatal seizures / N. S. Abend, A. M. Gutierrez-Colina, H. M. Monk et al. // J. Child. Neurol. – 2011. - # 26. – P. 465 – 470.

149. Slaughter L.A. Pharmacological treatment of neonatal seizures: A systematic review / L.A. Slaughter, A.D. Patel, J.L. Slaughter // J. Child. Neurol. – 2013. - #28. – P. 351 – 364.

150. Glass H. C. MRI and Ultrasound Injury in Preterm Infants with Seizures [Электронный ресурс] / H. C. Glass, C. M. Mas, L. Sonia L. // J. Child. Neurol. – Sept. – 2009. - # 24 (9). – P. 1105 – 1111. - Режим доступа: doi: <https://doi.org/10.1177/0883073809338328>

151. Pisani F. Monitoring of newborns at high risk for brain injury [Электронный ресурс] / F. Pisani, C. Spagnoli // Ital. J. Pediatr. – May. – 2016. - # 42 (1). – P. 48. - Режим доступа: PMID: 27180227 doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0261-8>

152. Kolsuz L. D. Amplitude-integrated electroencephalographic activity and middle cerebral artery Doppler flow measurements in preterm small for gestational age infants [Электронный ресурс] / L. D. Kolsuz, S. Topcuoglu, T. Gursoy et al. // J. Child. Neurol. – Mar. – 2015. - # 30 (4). – P. 412 - 416. - Режим доступа: PMID: 25296921 doi: <https://doi.org/10.1177/0883073814549996>

153. Зедгенизова Е. В. Особенности церебрального кровотока и центральной гемодинамики у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию / Е. В. Зедгенизова, Д. О. Иванов, Ю. С. Александрович, Н. П. Шабалов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. - № 5 (51). - С. 85 – 89.

154. Изюмец О. И. 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 (55). - С. 136 – 139.

155. Маркевич В.Е. Діагностичні маркери перинатального гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи у недоношених

новонароджених / В.Е. Маркевич, В.О. Петрашенко // Перинатология и педиатрия. – 2013. - № 1 (53). - С. 18 – 23.

156. Iyer K. K. Early Detection of Preterm Intraventricular Hemorrhage From Clinical Electroencephalography [Електронний ресурс] / K. K. Iyer, J. A. Roberts, L. Hellström-Westas et al. // Crit. Care Med. – Oct. – 2015. - # 43 (10). – P. 2219 - 2227. - Режим доступу: PMID: 26154935 doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001190>

157. Pisani F. Neonatal Seizures: A Review of Outcomes and Outcome Predictors [Електронний ресурс] / F. Pisani, C. Spagnoli // Neuropediatrics. – Jan. – 2016. - # 47 (1). – P. 12 - 19. - Режим доступу: PMID: 26587762 doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1567873>

158. Pisani F. Neonatal seizures in preterm newborns: A predictive model for outcome [Електронний ресурс] / F. Pisani, C. Facini, A. Pelosi et al. // Eur. J. Paediatr. Neurol. – Mar. – 2016. - # 20 (2). P. 243 - 251. - Режим доступу: PMID: 26777334 doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.12.007>

159. Shibasaki J. Blood pressure and aEEG in the 96h after birth and correlations with neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants [Електронний ресурс] / J. Shibasaki, K. Toyoshima, M. Kishigami // Early Hum. Dev. – Oct. – 2016. - # 101. – P. 79 - 84. - Режим доступу: PMID: 27614328 doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.08.010>

160. Watanabe K. Neurophysiological aspects of neonatal seizures [Електронний ресурс] / K. Watanabe // Brain. Dev. – May. – 2014. - # 36 (5). – P. 363 - 371. - Режим доступу: PMID: 24581554 doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2014.01.016>

161. Лашкул З.В. Соціально-гігієнічне дослідження факторів ризику серцево-судинних захворювань серед лікарів різних фахових груп, з'ясування ставлення лікарів до проблем профілактики [Електронний ресурс] / З.В. Лашкул, В.Л. Курочка // Зопорізький медичний журнал – 2014 – №3 (84) – С. 23-25. – Режим доступу: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/25699/23151>

162 Горбась І.М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль / І.М. Горбась // Здоров'я України. – 2007. – № 21/1. – С. 62–63.

163. Systematic review of guidelines on cardiovascular risk assessment: which recommendations should clinicians follow for a cardiovascular health check? [Електронний ресурс] / [B.S. Ferket, E.B. Colkesen, J.J. Visser et al.] // Arch. Intern. Med, 2010. – Vol. 170. – pp. 27–40. Режим доступу: doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.434>

164. Знаменська Т.К. Гіпоксія плода та асфіксія новонародженого : монографія [Електронний ресурс] / Т.К. Знаменська, В.І. Похилько, В.В. Подольський, А.Г. Ципкун, О.М. Ковальова, К.Є. Мироненко, Л.І. Шевченко, К.О. Костюкова – Київ, 2010 – 463 с. – Режим доступу: http://elib.umsa.edu.ua/bitstream/umsa/803/1/hypocsiya_ploda_ta_asfiksiya_2010.pdf

165. Клоерті Д. Посібник з неонатології / Д. Клоерті, Н. Старк. – К.: Фонд допомоги дітям Чорнобиля, 2002. – 517 с.

166. Cardiovascular risk factors in adolescents born preterm. / M. SipolaLeppänen, M. Vääräsmäki, M. Tikanmäki [et al.] // Pediatrics. 2014; 134; e1072.

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

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

169. Derganc, Metka, Osredkar, Damjan. (2008). Hypoxic-ischemic brain injury in the neonatal period – current concepts, novel diagnostic approaches and neuroprotective strategies. [Электронный ресурс] Zdrav Vestn 2008; 77: SUPPL II: 51-58. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/255180443>

170. Laerhoven van H. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review / H. van Laerhoven, T. R. de Haan, M. Offringa et al. // Pediatrics. – 2013. - #131. – P. 88 – 98.