

Міністерство охорони здоров'я України
Харківська медична академія післядипломної освіти

Міністерство охорони здоров'я України
Навчально-науковий інститут післядипломної освіти
Харківського національного медичного університету

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Кузенкова Ганна Аркадіївна

УДК: 616-053.31/.32-07:611.814:577.17

ДИСЕРТАЦІЯ

ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ФУНКЦІЇ
ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З
ДУЖЕ ТА НАДЗВИЧАЙНО МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА ПРИ НАРОДЖЕННІ

зі спеціальністю 228 «Педіатрія»

спеціалізація Неонатологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

_____ Кузенкова Г.А.

Науковий керівник: Клименко Тетяна Михайлівна, доктор медичних наук,
професор

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Кузєнкова Г.А. Діагностична та прогностична значимість функції шишкоподібної залози у передчасно народжених дітей з дуже та надзвичайно малою масою тіла при народженні. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (Неонатологія) – Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Харківського національного медичного університету МОЗ України, Харків, 2023.

Народження недоношеної дитини продовжує залишатися головною проблемою в акушерстві та неонатології, оскільки пов'язано з високою смертністю, дорогими методами інтенсивної допомоги та виходжування новонароджених, а надалі становить основу захворюваності та інвалідності серед дитячого населення. Питання стійкості центральної нервової системи (ЦНС) до гіпоксії та формування патології у передчасно народжених дітей, а саме, респіраторного дистрес-синдрому, бронхо-легеневої дисплазії, порушень зору та слуху та іншої, недостатньо вивчені в аспекті реактивності та адаптивності функції шишкоподібної залози, особливо у дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла при народженні. Для розробки нових методів діагностики, терапії та профілактики є необхідним пошук компенсаторних можливостей шишкоподібної залози (епіфіза головного мозку, пінеальної залози) у передчасно народжених дітей, що перенесли оксидативний стрес при народженні. А прогнозування характеру нейроендокринної реактивності й адаптивності при виходжуванні у передчасно народжених дітей на підставі особливостей епіфізарних функцій є одним з важливих шляхів зниження неонатальної захворюваності та смертності.

У дисертаційній роботі представлено науково обґрунтоване нове розв'язання актуальної наукової задачі сучасної педіатрії - удосконалення діагностики та прогнозу клініко-патогенетичних варіантів перебігу патології у передчасно народжених дітей з дуже та надзвичайно малою масою тіла при народженні на підставі вивчення рівня метаболіту мелатоніну, визначення його клінічної інформативності у патогенетичній типізації та семіотиці різноманітних порушень.

Об'єктом дослідження стала патологія у передчасно народжених дітей з дуже та надзвичайно малою масою тіла при народженні (респіраторний дистрес-синдром, бронхолегенева дисплазія, перинатальне гіпоксичне ураження ЦНС, ретинопатія недоношених, порушення слуху).

Предметом дослідження були реактивність і адаптивність функції шишкоподібної залози, її вплив на ступінь важкості та клінічний вихід патології у передчасно народжених дітей з дуже та надзвичайно малою масою тіла при народженні.

Методологія проведення дослідження складалася із семи етапів, кожен з яких реалізував вирішення завдань роботи та формував дизайн дослідження. Дизайн дослідження: просте, когортне, одноцентрове, обсервативно-аналітичне, ретроспективно-проспективне.

Для розв'язання поставлених у роботі завдань були систематизовані спостереження над 96 передчасно народжених дітей з гестаційним віком ≤ 33 тижнів з хворобами оксидативного стресу. Серед них 46 дітей з надзвичайно малою масою тіла (≤ 999 г) та 50 дітей з дуже малою масою тіла (≤ 1499 г) при народженні. Визначали характер, частоту нозологічних форм та перинатальних станів у передчасно народжених дітей, пов'язаних з анте-, інтра- та неонатальним періодами.

Тяжкість оксидативного стресу оцінювалась на підставі визначення показників кислотно-лужного стану пуповинної крові.

Для вивчення компенсаторних можливостей шишкоподібної залози у передчасно народжених дітей, що перенесли оксидативний стрес, визначали

рівень метаболіту мелатоніну, 6-сульфатоксимелатоніну, в сечі у першу та 10 – 14 добу життя. У 20 померлих передчасно народжених дітей проводили морфо-гістологічне та імуногістохімічне дослідження шишкоподібної залози для визначення морфофункціональних компенсаторних детермінант епіфізу мозку.

Використовували непараметричні методи статистичної обробки матеріалу з використанням критеріїв Манна-Уїтні, Вілкоксона, регресійний логістичний аналіз з визначенням відносного ризику, кореляційний аналіз та ROC-аналіз із визначенням чутливості та специфічності запропонованих діагностично-прогностичних тестів.

У дисертаційній роботі представлено науково обґрунтоване нове розв'язання актуальної задачі сучасної педіатрії - удосконалення діагностики і прогнозу клініко-патогенетичних варіантів перебігу патології у передчасно народжених дітей з дуже та надзвичайно малою масою тіла при народженні на підставі вивчення рівня метаболіту мелатоніну, визначення його клінічної інформативності у патогенетичній типізації та семіотиці різноманітних порушень.

Дослідження особливостей функціональної активності шишкоподібної залози за рівнем 6-сульфатоксимелатоніну в сечі у передчасно народжених дітей при екстремній адаптації та компенсації в умовах оксидативного стресу доказало, що 6-сульфатоксимелатонін у сечі зменшується в динаміці з 1 доби життя до 10 – 14 доби життя як у новонароджених з надзвичайно малою, так і у дітей з дуже малою масою тіла, що підтверджує взаємозв'язок експресії гормонального імпринтингу шишкоподібної залози з постконцептуальним строком та тяжкістю оксидативного стресу.

Визначено та обґрунтовано патогенетичну значущість порогових значень 6-сульфатоксимелатоніну у сечі в 1 добу життя у передчасно народжених дітей з РДС, гіпоксичним ураженням ЦНС, бронхолегеневою дисплазією, ретинопатією та порушенням слуху залежно від вагової категорії дітей, перебігу патології та летальних наслідків.

Вперше доведено прогностичну інформативність мелатоніну для летальних наслідків у передчасно народжених дітей з дуже малою масою тіла при рівні 6-сульфатоксимелатоніну в сечі ≤ 120 пг /мл із чутливістю 72,7 % та специфічністю 71,7 %, та для дітей із надзвичайно малою масою тіла при рівні ≤ 84 пг /мл із чутливістю 84,6 % та специфічністю 70,0 %.

Доповнено наукові дані щодо формування характеру та перебігу тяжкості внутрішньошлуночкових крововиливів - має значення ймовірність реалізації факторів захворювання, ступінь оксидативного стресу, статевий диморфізм та низький рівень 6-сульфатоксимелатоніну у сечі. Вперше доведено діагностично-прогностичну інформативність розвитку тяжкого ВШК у передчасно народжених дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла по рівню 6-сульфатоксимелатоніну у першу добу життя ≤ 87 пг/мл із чутливістю 56,3 % та специфічністю 84,0 %.

Розширено уявлення про формування у передчасно народжених дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла порушення слуху при рівні 6-сульфатоксимелатоніну > 233 пг/мл у першу добу життя із чутливістю 100 % та специфічністю 63,1 %. Доповнено дані про формування у передчасно народжених дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла ретинопатії при рівні 6-сульфатоксимелатоніну > 130 пг/мл у першу добу життя із чутливістю 100 % та специфічністю 44,4 %.

Вперше виявлено морфо-гістологічні та імуногістохімічні критерії прискорення диференціювання шишкоподібної залози та переходу на аварійний тип секреції у передчасно народжених дітей з дуже та надзвичайно малою масою тіла при народженні, що померли внаслідок перинатальної патології. На підставі збільшення експресії маркерів MelanA і S100, та збільшення кореляції між експресією MelanA і площею ядра продемонстровано імуногістохімічні ознаки компенсації структурно-функціональних змін шишкоподібної залози із підвищенням функціонального навантаження на кожен окремий пінеалоцит.

На підставі науково обґрунтованих взаємозв'язків між нозологічними, антропометричними, гендерними особливостями передчасно народжених дітей із хворобами оксидативного стресу та виявленої діагностично-прогностичної інформативності рівня 6-сульфатоксимелатоніну сечі, морфофункціональних та імуногістохімічних детермінант запропоновано їх використання в менеджменті новонароджених з дуже та надзвичайно малою масою тіла.

Отримані в результаті дослідження дані мають важливе практичне значення у діагностиці та прогнозуванні перебігу патології у передчасно народжених дітей з надзвичайно та дуже малою масою тіла при народженні. Особливості функціональної активності шишкоподібної залози є діагностичним та прогностичним предиктором тяжкого ВШК, порушень зору та слуху, летальних наслідків у передчасно народжених дітей з масою тіла ≤ 1499 г.

Визначення та врахування рівня 6-сульфатоксимелатоніну у сечі у першу добу життя у передчасно народжених дітей з оксидативним стресом дозволяє підвищити якість лікувально-діагностичної допомоги за рахунок формування групи ризику несприятливого перебігу перинатальної патології та летальних наслідків.

Оцінка тяжкості оксидативного стресу на підставі визначення показників кислотно-лужного стану пуповинної крові та рівня 6-сульфатоксимелатоніну в сечі в перинатальних центрах дозволяє прогнозувати перебіг патології у дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла при народженні в ранньому неонатальному періоді.

При проведенні патоморфологічного та імуногістохімічного дослідження шишкоподібної залози у померлих передчасно народжених дітей слід враховувати ступінь зрілості шишкоподібної залози, ознаки форсованого апоптозу, тип секреції та експресії виснаження, що дозволяє зробити висновок про компенсаторні особливості в умовах оксидативного стресу.

Систематизація предикторів компенсаторного впливу шишкоподібної залози дозволяє оптимізувати алгоритм діагностичного і прогностичного моніторингу патології передчасно народжених дітей (гіпоксичного ураження центральної нервової системи, респіраторного дистрес-синдрому, бронхолегеневої дисплазії, ретинопатії недоношених, порушення слуху).

Ключові слова: передчасно народжені діти, екстремально мала маса тіла при народженні, дуже мала маса тіла при народженні, 6 – сульфоксимелатонін сечі, морфологія, оксидативний стрес, імуногістохімія, шишкоподібна залоза, мелатонін, перинатальна патологія

ABSTRACT

Kuzenkova G.A. Diagnostic and prognostic significance of pineal gland function in preterm infants with very and extremely low birth weight. - Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for a PhD degree in speciality 228 “Pediatrics” (Neonatology). – Educational and Research Institute for Postgraduate Training of Kharkiv National Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2023.

The birth of a preterm infant remains a critical issue in obstetrics and neonatology, as it is linked to high mortality, expensive methods of intensive care and nursing of neonates, and subsequently forms the basis of morbidity and disability among the child population. The problems of central nervous system resistance to hypoxia and the development of perinatal pathology, namely, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, hearing loss, etc. are not adequately studied in terms of the reactivity and adaptability of the pineal gland function, especially in children with very low and extremely low birth weight. In order to design new methods of diagnostics, therapy and prevention, it is essential to search for compensatory potential of the

pineal gland in preterm neonates who have experienced oxidative stress at birth. And predicting the pattern of neuroendocrine reactivity and adaptability during nursing of preterm infants based on the peculiarities of pineal functions is one of the major ways to reduce neonatal morbidity and mortality.

The thesis presents a scientifically grounded new way of solving the up-to-date scientific problem of modern pediatrics - improving the diagnosis and prognosis of clinical and pathogenetic variants of perinatal pathology based on the study of melatonin metabolite levels, determining its clinical value in pathogenetic typing and semiotics of various disorders in preterm neonates with very and extremely low birth weight.

The object of the study was perinatal pathology in preterm neonates with very low and extremely low birth weight.

The subject of the study was the reactivity and adaptability of the pineal gland function, its influence on the severity and clinical output of perinatal pathology in preterm infants with very low and extremely low birth weight.

The research methodology consisted of seven stages, each of which solved the research objectives and formed the research design. Study design: simple, cohort, single-center, observational-analytical, retrospective-prospective.

To solve the objectives of the study, observations of 96 preterm infants with a gestational age of ≤ 33 weeks were summarized. Among them were 46 children with extremely low birth weight (≤ 999 g) and 50 children with very low birth weight (≤ 1499 g). The nature, frequency of nosological forms and perinatal conditions in preterm infants associated with the ante-, intra- and neonatal periods were determined.

To assess the compensatory capabilities of the brain pineal gland in preterm infants with perinatal pathology, urinary levels of melatonin metabolite, 6-oxymelatonin sulfate, were determined on the first day and on 10-14 day of life. Pathomorphological, histological and immunohistochemical studies of the pineal gland were performed in 20 died preterm infants to determine the morpho-functional compensatory determinants of the pineal gland.

Non-parametric methods of statistical processing of the material were used based on the Mann-Whitney and Wilcoxon criteria, regression logistic analysis with the determination of relative risk, correlation analysis and ROC analysis to determine the sensitivity and specificity of the proposed diagnostic and prognostic tests.

The thesis presents a scientifically based new solution to the current problem of modern pediatrics - improvement of diagnosis and prognosis of clinical-pathogenetic variants of the course of pathology in prematurely born children with very and extremely low birth weight based on the study of the melatonin metabolite level, determination of its clinical informativeness in pathogenetic typing and semiotics of various violations.

The study of the features of the functional activity of the pineal gland according to the level of urinary 6-oxymelatonin sulfate in preterm infants during emergency adaptation and compensation in conditions of oxidative stress proved that level of urinary 6-oxymelatonin sulfate decreases dynamically from 1st day of life to 10-14 day of life, in both extremely low birth weight and very low birth weight infants, which confirms the correlation between the expression of pineal hormone imprinting and postconceptional period and severity of oxidative stress.

The pathogenetic significance of the threshold values of urinary 6-oxymelatonin on the 1st day of life in preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS), hypoxic brain damage, bronchopulmonary dysplasia (BPD), retinopathy and hearing impairment was determined and substantiated, depending on the weight category of newborns, the course of perinatal pathology and fatal outcomes.

For the first time, the prognostic informativeness of melatonin for lethal outcomes in very low birth weight premature infants has been proven by the urinary 6-sulfatoxymelatonin level ≤ 120 pg/ml with a sensitivity of 72.7% and a specificity of 71.7% and for extremely low birth weight infants by the level ≤ 84 pg/ml with a sensitivity of 84.6% and a specificity of 70.0%.

The scientific data on the formation of the nature and course of intraventricular hemorrhage (IVH) severity are supplemented by the probability of the disease factors, the degree of oxidative stress, sexual dimorphism and low levels of urinary 6-oxymelatonin sulfate. For the first time, the diagnostic and prognostic informativeness of the development of severe IVH in preterm infants with very low and extremely low birth weight by the level of urinary 6-oxymelatonin sulfate on the first day of life was proved to be ≤ 87 pg/ml with a sensitivity of 56.3% and a specificity of 84.0%.

The concept of the formation of hearing disorders in preterm infants with very low and extremely low birth weight at a level of urinary 6-oxymelatonin sulfate > 233 pg/ml on the first day of life with a sensitivity of 100% and a specificity of 63.1% was advanced. Data on the formation of retinopathy in preterm infants with very low and extremely low birth weight at a level of urinary 6-oxymelatonin sulfate > 130 pg/ml on the first day of life with a sensitivity of 100% and a specificity of 44.4% have been supplemented.

For the first time, morphohistological and immunohistochemical criteria for the acceleration of the differentiation of the pineal gland and the transition to the emergency type of secretion in preterm infants with very low and extremely low birth weight who died due to perinatal pathology were revealed. On the basis of increased expression of MelanA and S100 markers, and increased correlation between MelanA expression and nuclear area, immunohistochemical signs of compensation of structural and functional changes in the pineal gland with increased functional load on each individual pinealocyte were demonstrated.

Based on scientifically substantiated relationships between the nosologic, anthropometric, gender characteristics of preterm infants with diseases of oxidative stress and the revealed diagnostic and prognostic informativeness of the level of urinary 6-oxymelatonin sulfate, morphofunctional and immunohistochemical determinants, their use in the management of preterm infants with very low and extremely low birth weight is proposed

The data obtained by the study have great practical importance in the diagnosis and prognosis of perinatal pathology in preterm infants with extremely low birth weight. Peculiarities of pineal gland functional activity are a diagnostic and prognostic predictor of severe IVH, vision and hearing impairment, fatal outcomes in preterm infants with birth weight ≤ 1499 g.

Determining and taking into account the level of the urinary 6-oxymelatonin sulfate on the first day of life in preterm infants with oxidative stress allows improving the quality of medical and diagnostic care due to the formation of a risk groups for the adverse course of perinatal pathology and fatal outcomes.

Assessment of the severity of oxidative stress based on the determination of indicators of the acid-base status of umbilical cord blood and the level of the urinary 6-oxymelatonin sulfate in perinatal centers makes it possible to predict the course of pathology in children with extremely low and very low birth weight in the early neonatal period.

When conducting a pathomorphological and immunohistochemical examination of the pineal gland in preterm infants, the degree of maturity of the pineal gland, signs of forced apoptosis, the type of secretion and expression of exhaustion should be taken into account, which allows us to draw a conclusion about compensatory features in conditions of oxidative stress.

Systematization of predictors of the compensatory influence of the pineal gland allows optimizing the algorithm of diagnostic and prognostic monitoring of the pathology in preterm infants (hypoxic damage to the central nervous system, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, hearing impairment).

Keywords: preterm infants, extremely low birth weight, very low birth weight, urinary 6-sulfoxymelatonin, morphology, oxidative stress, immunohistochemistry, pineal gland, melatonin, perinatal pathology.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Klimentko T, Kuzienkova G. Clinical and morphological correlates of pineal gland function in infants with extremely low body weight. Neonatol. hir. perinat. med. 2022 Aug.8;12(2(44)):29-33. doi: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.5 SCOPUS Q4.

Особистий внесок здобувача - збір, обробка та аналіз клінічного матеріалу, підготовка статті до друку.

2. Клименко ТМ, Сороколат ЮВ, Карапетян ОЮ, Кононович МИ, Кузенкова АА. Роль полового диморфизма и состояния артериального протока в формировании заболеваний, протекающих в условиях оксидативного стресса, у преждевременно рожденных детей. Georgian Medical News. 2022 Jan 1 (322):109 – 114. SCOPUS Q4

Особистий внесок здобувача - підбір клінічного матеріалу, підготовка статті до публікації.

3. Kuzienkova H. Sex-related differences in the levels of urine 6-sulfatoxymelatonin in very low birth weight infants. Inter Collegas. 2022 Sep.30;9(1):31-5. doi: 10.35339/ic.9.1.31-35.

Особистий внесок здобувача – збір, обробка та аналіз клінічного матеріалу, підготовка статті до друку.

4. Kuzienkova GA, Klymenko TM. Urinary Melatonin Metabolite in Premature Infants with Extremely and Very Low Birth Weight. Ukraïns'kij žurnal medicini biologii ta sportu. 2022 Nov 21;7(5):107-13. doi: 10.26693/jmbs07.05.107.

Особистий внесок здобувача – збір, обробка та аналіз клінічного матеріалу, підготовка статті до друку.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Кузенкова Г.А. «Роль епіфізу головного мозку в компенсації перинатальної патології у передчасно народжених дітей». Усна доповідь та тези представлені на: Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю Харківської медичної академії післядипломної освіти «Медицина XXI

- століття» (м. Харків, 29 листопада 2019). Тези опубліковано в збірнику Медицина XXI століття: матеріали наук.- практ. конф. молодих вчених з міжнародною участю (Харків, 29 листопада 2019 р.) / за заг. ред. Т.А. Руденко – Х.: ХМАПО, 2019. – С. 43
6. Клименко Т.М., Кузенкова Г.А. «Сучасні методи діагностики функціонального стану епіфізу у передчасно народжених дітей». Усна доповідь представлена на: II Полтавські перинатальні читання: Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я України: проблеми і перспективи (м. Полтава, 27-28 листопада 2020).
 7. Клименко Т.М., Кузенкова Г.А. «Нові дефініції ведення дітей, що перенесли хвороби окислювального стресу в неонатальному періоді». Усна доповідь представлена на: Науково-практичній онлайн-конференції з міжнародною участю пам'яті академіка В.Г. Майданника: Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування дитячих хвороб (м. Київ, 22-23 квітня 2021
 8. Клименко Т.М., Кузенкова Г.А. «Особливості функціонального стану епіфізу у новонароджених з екстремально низькою масою тіла». Усна доповідь представлена на: XXIII Всеукраїнська науково-практична конференція: Актуальні питання педіатрії (Сидельниковські читання) (м. Київ, 15-17 вересня 2021).
 9. Клименко Т.М., Кузенкова Г.А. «Про необхідність корекції функції епіфізу у новонароджених з хворобами окислювального стресу». Усна доповідь представлена на: I науково-практична конференція з міжнародною участю: Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти (м. Львів 19-20 жовтня 2021).
 10. «Клінічне значення функції епіфізу у недоношених новонароджених з перинатальними геморагічними ураженнями ЦНС». Стендова доповідь представлена на: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю: Педіатричні здобутки сьогодення (м. Харків, 13-14 січня 2022).

- 11.Клименко Т.М., Кузенкова Г.А. «Нові дефініції ведення передчасно народжених дітей із хворобами окислювального стресу». Усна доповідь представлена на: III Національний конгрес Актуальні питання перинатальної неврології (м.Київ, 19-21 жовтня 2023).
- 12.Клименко Т.М., Кузенкова Г.А. «Діагностична та прогностична значимість функції шишкоподібної залози у передчасно народжених дітей з дуже та надзвичайно малою масою тіла при народженні». Усна доповідь представлена на: Науково-практична онлайн конференція з міжнародною участю V Полтавські перинатальні читання ім. Максимовича-Амбодика: «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення» (м. Полтава, 17-18 листопада 2023 року)

Видання, що додатково відображають наукові результати дисертації

- 13.Klymenko T, Kuzenkova A. New definitions in the management of neonates with oxidative stress diseases. Neonatol. hir. perinat. med. 2020Oct.22;10(3(37):72-80. doi:10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.10. SCOPUS Q4/

Особистий внесок здобувача – пошук літературних джерел, аналітична обробка матеріалів, оформлення та підготовка статті до публікації.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	30
1.1 Особливості ембріогенезу, функції шишкоподібної залози у плода та новонароджених різних клінічних груп.....	30
1.2 Клінічне значення функції шишкоподібної залози в діагностиці та лікуванні хвороб оксидативного стресу у новонароджених.....	35
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	47
2.1 Клініко-анамнестичні методи та етапи дослідження.....	47
2.2 Лабораторні методи дослідження.....	52
2.3 Морфогістологічні методи дослідження.....	52
2.3.1 Гістологічний метод дослідження.....	53
2.3.2 Імуногістохімічний метод дослідження.....	53
2.4 Методи статистичного аналізу.....	54
РОЗДІЛ 3 ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З НАДЗВИЧАЙНО МАЛОЮ ТА ДУЖЕ МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА.....	57
РОЗДІЛ 4 ХАРАКТЕРИСТИКА РІВНЯ 6- СУЛЬФАТОКСИМЕЛАТОНІНУ В СЕЧІ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З НАДЗВИЧАЙНО МАЛОЮ ТА ДУЖЕ МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА.....	71
4.1 Характеристика рівня 6-сульфатоксимелатоніну в сечі в 1 добу життя у передчасно народжених дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла.....	71
4.2 Характеристика рівня 6-сульфатоксимелатоніну в сечі у 10 - 14 добу життя у передчасно народжених дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла.....	78

4.3	Діагностично-прогностична інформативність 6-сульфатоксимелатоніну сечі у перебігу патології у передчасно народжених дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла.....	84
РОЗДІЛ 5 ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ДУЖЕ МАЛОЮ ТА НАДЗВИЧАЙНО МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА.....		102
5.1	Морфологічні та імуногістохімічні особливості будови шишкоподібної залози у передчасно народжених дітей з надзвичайно малою масою тіла.....	102
5.2	Морфологічні та імуногістохімічні особливості будови шишкоподібної залози у передчасно народжених дітей з дуже малою масою тіла.....	109
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....		119
ВИСНОВКИ.....		128
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....		131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....		132
ДОДАТКИ.....		146

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БЛД	-	бронхолегенева дисплазія
BEb	-	base excess in blood (надлишок основ у крові)
ВІТН	-	відділення інтенсивної терапії новонароджених
ВООЗ	-	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВШК	-	внутрішньошлуночковий крововилив
ГІЕ	-	гіпоксично-ішемічна енцефалопатія
ДІ	-	довірчий інтервал
ДММТ	-	дуже мала маса тіла
МОЗ	-	Міністерство охорони здоров'я
НЕК	-	некротизуючий ентероколіт
НММТ	-	надзвичайно мала маса тіла
ПВІ	-	перивентрикулярна ішемія
РАС	-	розлади аутистичного спектру
РДС	-	респіраторний дистрес-синдром
ЦНС	-	центральна нервова система
ШВЛ	-	штучна вентиляція легень
ЯЦІ	-	ядерно-цитоплазматичний індекс
AUC	-	Area Under the Curve (площа під кривою)
HIF1A	-	hypoxia inducible factor 1 - alpha subunit (фактор, індукований гіпоксією 1-альфа)
Lq	-	нижній кuartиль
M	-	середнє арифметичне значення
max	-	максимальне значення
Me	-	медіана
min	-	мінімальне значення
MW	-	Mann-Whitney test (статистичний метод попарного порівняння Манна-Уїтні)
n	-	абсолютне значення

p	-	достовірні відмінності між групами спостереження
pH	-	водневий показник активності іонів водню (H^+) в розчині
ROC	-	receiver operating characteristic (робоча характеристика приймача)
RR	-	relative risk (відносний ризик)
TNF – α	-	tumor necrosis factor alpha (фактор некрозу пухлин альфа)
UNICEF	-	United Nations Children's Fund (Дитячий фонд Організації Об'єднаних націй)
Uq	-	верхній кuartиль
VEGF	-	vascular endothelial growth factor (фактор росту ендотелію судин)
WSRT	-	Wilcoxon sing-rank test (статистичний метод попарного порівняння Вілкоксона)
6-SM	-	6-sulfatoxymelatonin (6 – сульфоксимелатонін)

ВСТУП

Актуальність теми. В умовах сучасного цивілізованого суспільства забезпечення здорового народження та розвитку дитини є гарантом стабільного соціально-економічного та демографічного розвитку країни. Кризова демографічна ситуація, стійкі негативні тенденції стану здоров'я дитячого населення України, високий рівень захворюваності і смертності, збільшення показників інвалідності визначають один з важливих напрямків подальшого вдосконалення системи лікувально-профілактичної допомоги дітям, у тому числі і тим, що народилися передчасно з перинатальною патологією [1]. Народження недоношеної дитини продовжує залишатися головною проблемою в акушерстві та неонатології, оскільки пов'язано за високою смертністю, дорогими методами невідкладної допомоги та виходжування новонароджених, а в подальшому становить основу захворюваності та інвалідності серед дитячого населення [2, 3].

За останні 10 років в Україні докорінно змінилися умови і якість допомоги вагітним і новонародженим. Впровадження у діяльність служби охорони здоров'я матері і дитини сучасних перинатальних технологій, що ґрунтуються на доказах, родопомочі, орієнтованої на участь сім'ї, демедикалізації пологів, ведення партограми, первинної реанімації та теплового захисту новонароджених, виключно грудного вигодовування тощо, зумовило позитивну динамку здоров'я новонароджених [4].

Попри значні успіхи перинатальної медицини, за офіційними статистичними даними МОЗ у 2016 році з 379 тисяч новонароджених майже кожна шоста дитина була хворою з народження, а 22 тисячі дітей були народжені передчасно [2]. Частота передчасних пологів у всьому світі становить 5-18% від у всіх пологів, зокрема у США – 10%, у Сполученому Королівстві – 7,6%, у Швеції - 5,4%, у Франції – 5,6%. В Україні частка

передчасно народжених дітей серед всіх новонароджених становить близько 6 % [2, 5, 6, 7, 8].

У зв'язку з регіоналізацією перинатальної допомоги, удосконаленням методів виходжування та інтенсивної терапії, технік респіраторної підтримки, широким впровадженням замісного лікування препаратами сурфактанта щорічно зростає питома вага глибоко недоношених дітей у структурному розподілі новонароджених. Дана категорія дітей є одним з основних ресурсів формування неонатальної та малюкової захворюваності, інвалідності та втрат в постнеонатальному періоді [3, 9]. Таким чином, для зниження таких важливих індикаторів соціально-економічного неблагополуччя країни, як неонатальна і дитяча смертність, захворюваність та інвалідність з дитинства у демографічній ситуації в Україні, потрібне подальше вдосконалення системи лікувально-профілактичної допомоги дітям [10].

Серед патологічних станів передчасно народжених дітей провідне місце займають гіпоксичне ураження центральної нервової системи (ЦНС), респіраторний дистрес-синдром (РДС), ускладненням якого є бронхолегенева дисплазія (БЛД), ретинопатія недоношених та порушення слуху [11]. Майже всі немовлята з тяжкою перинатальною енцефалопатією помирають або мають важку інвалідність, і до половини дітей із помірною гіпоксично-ішемічною енцефалопатією формують інвалідність у віці від 18 місяців до 2 років. [12]. Лікування хворих з перинатальним гіпоксичним ураженням ЦНС є надзвичайно складною та далеко не вирішеною проблемою, не дивлячись на велику кількість фармакологічних методів корекції цієї патології. Насамперед це має відношення до передчасно народжених новонароджених, що народилися у критичному стані внаслідок асфіксії, РДС, інфекції та ін., тому що виникає потреба у комплексній корекції стану систем організму, а прагнення до найбільш повної терапії призводить до поліпрагмазії [13]. Головною метою лікувальних заходів при гіпоксичному ураженні головного мозку у новонароджених є забезпечення нормалізації кровообігу, метаболізму пошкоджених клітин головного мозку й оптимізація умов функціонування для

запобігання формуванню важких церебральних уражень. У зв'язку з цим актуальним є пошук нових засобів нейропротекторної дії у неонатальному періоді, а також удосконалення наявних методів лікування [12, 14]. Огляд сучасних даних літератури свідчить про важливу роль шишкоподібної залози у компенсації гемо-ліквородинамічних порушень у новонароджених [15]. На сьогодні екзогенний мелатонін розглядається як перспективний засіб, що забезпечує захист від окислювального та високоенергетичного стресу, зменшує нейрозапалення та підтримує генез і дозрівання нервових клітин, але його нейропротекторна дія ще вимагає подальшого вивчення [12, 13, 16, 17].

Респіраторний дистрес-синдром є найпоширенішим захворюванням легень у передчасно народжених дітей [17]. Відповідно до європейських даних, дихальна недостатність внаслідок незрілості легенів є причиною високої летальності, яка може досягати 10 %, а за останніми даними офіційної статистики США це захворювання посідає 8 рангове місце серед найважливіших причин смерті дітей першого року життя. В Україні частота РДС за останні роки становила 194 випадки на 1000 передчасно народжених дітей [18]. Незважаючи на існування сучасних досліджень, що підтверджують важливу роль мелатоніну як антиоксиданту у профілактиці та лікуванні РДС, досить мало відомо про вплив реактивності та адаптивності шишкоподібної залози на клінічний перебіг та формування ускладнень цієї патології у недоношених новонароджених з дуже та екстремально малою вагою тіла при народженні.

Впровадження новітніх технологій виходжування новонароджених, високотехнологічних і максимально спрощених методик штучної вентиляції легень (ШВЛ), використання екзогенного сурфактанта призвело, поряд із зростанням виживання недоношених новонароджених із РДС, до збільшення частки «нової» БЛД у всьому світі [19, 20]. На думку дослідників, частота БЛД серед недоношених новонароджених з дуже низькою вагою тіла коливається в межах від 6,7% до 49% [21, 22, 23]. Значимість БЛД за останнє десятиліття виходить за межі неонатології і розглядається як хронічна обструктивна

хвороба легень у дітей раннього віку, набуваючи при цьому форму медико-соціальної проблеми: тривалі та часті госпіталізації із збільшенням витрат на лікування, вища захворюваність і ризик смерті у постнеонатальний період - від 14 до 38% за наявності легеневої гіпертензії [11, 22, 20]. В останні роки відбувся значний прогрес у розумінні механізмів розвитку, діагностики, терапії і профілактики БЛД. Але ще існує ряд науково-практичних проблем: дуже мало відомо про роль функції шишкоподібної залози в формуванні БЛД у неонатальному періоді, а створення ефективного прогнозування БЛД без представлення нейроендокринної адаптивності та реактивності у передчасно народжених дітей виявляється складним. Необхідне поглиблення знань про роль мелатоніну у запобіганні окислювального ушкодження легень та впливу гормонального імпринтингу шишкоподібної залози на формування ускладнень РДС [14].

Важливе місце серед патологій передчасно народжених дітей займає порушення слуху. Частота тяжких порушень слуху за даними ВООЗ спостерігається у 1-2 дітей на 1000 новонароджених і у 15% новонароджених, що потребують проведення інтенсивної терапії, а порушення слуху легкого та середнього ступеня вираженості зустрічаються у 1-2% дітей з перинатальною патологією [24, 25]. Ведеться вивчення та дискусія про роль індоламінів у запобіганні прогресування туговухості та інвалідності у передчасно народжених дітей [26].

Удосконалення сучасних методів виходжування дозволило значно збільшити виживання недоношених дітей, що, своєю чергою, призвело до збільшення частоти ретинопатії недоношених (РН). Це тяжке вазопроліферативне захворювання, що вражає незрілу судинну систему сітківки, є основною причиною дитячої сліпоти в усьому світі [27, 28]. Частота захворюваності на РН залежить від терміну гестації, якості виходжування, соціально-економічних умов у різних країнах і варіює в межах 19-30% [29]. В Україні щорічно народжується близько 40 тисяч недоношених новонароджених, приблизно 180 з них щорічно втрачають зір внаслідок

захворювання. Серед дітей, у яких розвинулася РН, лише у 10% захворювання досягає граничної стадії і вимагає хірургічного лікування [30]. Критично мало відомо про вплив рівня мелатоніну на частоту формування РН, попри доведений функціональний зв'язок між сітківкою ока та продукцією мелатоніну в пінеалоцитах шишкоподібної залози [31].

Головна причина формування патології передчасно народжених дітей - це втрата оптимальних внутрішньоутробних умов для дозрівання органів і систем. Позаутробне існування передчасно народженої дитини відбувається в умовах неоптимальної нутритивної підтримки, токсичного впливу гіпероксії, стресового впливу світла, шуму, болю, перенапруження систем життєзабезпечення. В регуляції компенсаторно-присосовних реакцій новонародженого вкрай важлива роль належить нейроендокринній системі [14]. У підході до проблеми стійкості ЦНС новонароджених різного терміну гестації до гіпоксії, формування РДС, БЛД, ретинопатії, порушення слуху не приділяється належної уваги реактивності та адаптивності функції шишкоподібної залози. Недостатньо даних про роль шишкоподібної залози в адаптації та компенсації вищевказаних патологій, а у розділі патоморфології епіфізарних функцій мало уваги приділяється вивченню особливостей функції шишкоподібної залози новонароджених з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла при народженні методом імуногістохімії.

Викладене вище свідчить про велику кількість невирішених окремих питань зазначеної проблеми. Для розробки нових методів діагностики, терапії та профілактики є необхідним пошук загальнобіологічних закономірностей та особливостей функції шишкоподібної залози у клініці та патоморфології у передчасно народжених дітей. Необхідно вивчити характеристику, патогенетичну типізацію, семіотику різноманітних варіантів хвороб оксидативного стресу недоношених новонароджених через призму компенсаторних особливостей функції шишкоподібної залози за допомогою сучасних методів дослідження. Чітке уявлення про роль біоритмологічних особливостей адаптації в організації та компенсації структурно-

функціональних змін у недоношених новонароджених, виявляються досить актуальними. Прогнозування характеру компенсації при виходжуванні у передчасно народжених дітей на підставі особливостей епіфізарних функцій є одним з важливих шляхів зниження неонатальної захворюваності та смертності.

Мета дослідження. Вдосконалення діагностики і прогнозування клініко-патогенетичних варіантів перебігу патології у передчасно народжених дітей з дуже та надзвичайно малою масою тіла при народженні на підставі вивчення рівня метаболіту мелатоніну, визначення його клінічної інформативності у патогенетичній типізації та семіотиці різноманітних порушень.

Завдання дослідження:

1. Представити характеристику патології у новонароджених з надзвичайно малою масою (НММТ) та дуже малою масою тіла (ДММТ), що перенесли оксидативний стрес.
2. Визначити рівень 6-сульфатоксимелатоніну (6 – SM) в сечі в 1 добу життя та встановити його діагностичну і прогностичну інформативність у клінічному перебігу та виходу патології у передчасно народжених дітей (респіраторного дистрес-синдрома, гіпоксичного ураження ЦНС, бронхолегеневої дисплазії, ретинопатії недоношених та порушення слуху).
3. Дослідити рівень 6 – SM в сечі у 10 - 14 добу життя у передчасно народжених дітей із терміном гестації менш ніж 33 тижні та встановити його діагностичну і прогностичну значимість у клінічному перебігу та виходу патології у передчасно народжених дітей (гіпоксичного ураження ЦНС, бронхолегеневої дисплазії, ретинопатії недоношених та порушення слуху).
4. Виявити морфогістологічним та імуногістохімічним методом критерії компенсації структурно-функціональних змін шишкоподібної залози у недоношених новонароджених з дуже та надзвичайно малою масою тіла при народженні, що померли внаслідок перинатальної патології.

5. Оптимізувати діагностичний і прогностичний моніторинг патології у передчасно народжених дітей з дуже та надзвичайно малою вагою тіла при народженні (гіпоксичного ураження ЦНС, респіраторного дистрес-синдрому, бронхолегеневої дисплазії, ретинопатії недоношених, порушення слуху) на підставі систематизації предикторів компенсаторного впливу шишкоподібної залози.

Об'єкт дослідження: патологія у передчасно народжених дітей з дуже та надзвичайно малою масою тіла при народженні.

Предмет дослідження: реактивність і адаптивність функції шишкоподібної залози, її вплив на ступінь важкості та клінічний вихід патології у передчасно народжених дітей з дуже та надзвичайно малою вагою тіла при народженні, імуногістохімічні критерії компенсації структурно-функціональних змін шишкоподібної залози.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, біохімічні, радіологічні, імуноферментні, імуногістохімічні, статистично-аналітичні.

Наукова новизна. У дисертаційній роботі представлено науково обґрунтоване нове розв'язання актуальної задачі сучасної педіатрії - удосконалення діагностики і прогнозу клініко-патогенетичних варіантів перебігу патології у передчасно народжених дітей з дуже та надзвичайно малою масою тіла при народженні на підставі вивчення рівня метаболіту мелатоніну, визначення його клінічної інформативності у патогенетичній типізації та семіотиці різноманітних порушень.

Дослідження особливостей функціональної активності шишкоподібної залози за рівнем 6-сульфатоксимелатоніну в сечі у передчасно народжених дітей при екстремій адаптації та компенсації в умовах оксидативного стресу доказало, що 6-сульфатоксимелатонін у сечі зменшується в динаміці з 1 доби життя до 10 – 14 доби життя як у новонароджених з надзвичайно малою, так і у дітей з дуже малою масою тіла, що підтверджує взаємозв'язок експресії гормонального імпринтингу шишкоподібної залози з постконцептуальним строком та тяжкістю оксидативного стресу.

Визначено та обґрунтовано патогенетичну значущість порогових значень 6-сульфатоксимелатоніну у сечі в 1 добу життя у передчасно народжених дітей з РДС, гіпоксичним ураженням ЦНС, бронхолегеневою дисплазією, ретинопатією та порушенням слуху залежно від вагової категорії дітей, перебігу патології та летальних наслідків.

Вперше доведено прогностичну інформативність мелатоніну для летальних наслідків у передчасно народжених дітей з дуже малою масою тіла при рівні 6-сульфатоксимелатоніну в сечі ≤ 120 пг /мл із чутливістю 72,7 % та специфічністю 71,7 %, та для дітей із надзвичайно малою масою тіла при рівні ≤ 84 пг /мл із чутливістю 84,6 % та специфічністю 70,0 %.

Доповнено наукові дані щодо формування характеру та перебігу тяжкості внутрішньошлуночкових крововиливів - має значення ймовірність реалізації факторів захворювання, ступінь оксидативного стресу, статевий диморфізм та низький рівень 6-сульфатоксимелатоніну у сечі. Вперше доведено діагностично-прогностичну інформативність розвитку тяжкого ВШК у передчасно народжених дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла по рівню 6-сульфатоксимелатоніну у першу добу життя ≤ 87 пг/мл із чутливістю 56,3 % та специфічністю 84,0 %.

Розширено уявлення про формування у передчасно народжених дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла порушення слуху при рівні 6-сульфатоксимелатоніну > 233 пг/мл у першу добу життя із чутливістю 100 % та специфічністю 63,1 %. Доповнено дані про формування у передчасно народжених дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла ретинопатії при рівні 6-сульфатоксимелатоніну > 130 пг/мл у першу добу життя із чутливістю 100 % та специфічністю 44,4 %.

Вперше виявлено патоморфологічні та імуногістохімічні критерії прискорення диференціювання шишкоподібної залози та переходу на аварійний тип секреції у передчасно народжених дітей з дуже та надзвичайно малою масою тіла при народженні, що померли внаслідок перинатальної патології. На підставі збільшення експресії маркерів MelanA і S100, та

збільшення кореляції між експресією MelanA і площею ядра продемонстровано імуногістохімічні ознаки компенсації структурно-функціональних змін шишкоподібної залози із підвищенням функціонального навантаження на кожен окремий пінеалоцит.

На підставі науково обґрунтованих взаємозв'язків між нозологічними, антропометричними, гендерними особливостями передчасно народжених дітей із хворобами оксидативного стресу та виявленої діагностично-прогностичної інформативності рівня 6-сульфатоксимелатоніну сечі, морфофункціональних та імуногістохімічних детермінант запропоновано їх використання в менеджменті новонароджених з дуже та надзвичайно малою масою тіла.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані в результаті дослідження дані мають важливе практичне значення у діагностиці та прогнозуванні перебігу патології у передчасно народжених дітей з надзвичайно та дуже малою масою тіла при народженні. Особливості функціональної активності шишкоподібної залози є діагностичним та прогностичним предиктором тяжкого ВШК, порушень зору та слуху, летальних наслідків у передчасно народжених дітей з масою тіла ≤ 1499 г.

Визначення та врахування рівня 6-сульфатоксимелатоніну у сечі у першу добу життя у передчасно народжених дітей з оксидативним стресом дозволяє підвищити якість лікувально-діагностичної допомоги за рахунок формування групи ризику несприятливого перебігу перинатальної патології та летальних наслідків.

Оцінка тяжкості оксидативного стресу на підставі визначення показників кислотно-лужного стану пуповинної крові та рівня 6-сульфатоксимелатоніну в сечі в перинатальних центрах дозволяє прогнозувати перебіг патології у дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла при народженні в ранньому неонатальному періоді.

При проведенні патоморфологічного та імуногістохімічного дослідження шишкоподібної залози у померлих передчасно народжених дітей слід

враховувати ступінь зрілості шишкоподібної залози, ознаки форсованого апоптозу, тип секреції та експресії виснаження, що дозволяє зробити висновок про компенсаторні особливості в умовах оксидативного стресу.

Систематизація предикторів компенсаторного впливу шишкоподібної залози дозволяє оптимізувати алгоритм діагностичного і прогностичного моніторингу патології передчасно народжених дітей (гіпоксичного ураження центральної нервової системи, респіраторного дистрес-синдрому, бронхолегеневої дисплазії, ретінопатії недоношених, порушення слуху).

Особистий внесок здобувача. Здобувачеві належить ідея даного дослідження, формулювання мети, завдань та визначення етапів дослідження. Здобувачем особисто проведено клінічне обстеження передчасно народжених дітей та рандомне формування груп спостереження. Здобувачем особисто створено базу даних, самостійно проведено статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, що дозволило сформулювати висновки, обґрунтувати практичні рекомендації та забезпечити впровадження наукових розробок у практичну діяльність акушерських та перинатальних стаціонарів.

Апробація роботи. Основні результати дослідження були предметом доповідей та обговорень на всеукраїнських форумах з міжнародною участю: Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю Харківської медичної академії післядипломної освіти (Харків, 29 листопада 2019); II Полтавські перинатальні читання: «Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я України: проблеми і перспективи» (м. Полтава, 27-28 листопада 2020); Науково-практична онлайн-конференція з міжнародною участю пам'яті академіка В.Г. Майданника «Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування дитячих хвороб» (м. Київ, 22-23 квітня 2021); XIII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії (Сидельниківські читання) (Київ, 15 - 17 вересня 2021); I Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові

аспекти» (Львів, 19 – 20 жовтня 2021); Всеукраїнська науково – практична конференція з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення (Харків, 13 – 14 січня 2022); III Національний конгрес «Актуальні питання перинатальної неврології» (м.Київ, 19-21 жовтня 2023); Науково-практична онлайн конференція з міжнародною участю V Полтавські перинатальні читання ім. Максимовича-Амбодика: «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення» (м. Полтава, 17-18 листопада 2023 року).

Теоретичні положення дисертації та практичні рекомендації за результатами проведеного дослідження впроваджено в клінічну практику неонатальних відділень в 2 регіонах України: КНП «Обласний клінічний перинатальний центр» ХОР (м. Харків), КНП "Київський міський пологовий будинок №5" Виконавчого органу КМР (м.Київ).

Теоретичні положення і практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджено в педагогічний процес кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти; кафедри педіатрії №3 та неонатології ХНМУ (отримані відповідні акти впровадження).

Структура та обсяг дисертації. Текст дисертації викладено українською мовою на 175 сторінках машинопису (загальний обсяг становить 134 сторінки) й складається зі вступу, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Роботу ілюстровано 47 рисунками, 13 таблицями. Перелік використаної літератури містить 120 найменувань, з них 17 – кирилицею, 103 – латиницею.

Публікації. Результати дисертаційної роботи представлено у 5 наукових працях, з них 3 статті - індексовані базою Scopus, 1 з яких у закордонному виданні, та 2 статті - у науково-практичних журналах, рекомендованих МОН України.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Особливості ембріогенезу, функції шишкоподібної залози у плода та новонароджених різних клінічних груп

Шишкоподібна залоза (епіфіз головного мозку, пінеальна залоза) має конусоподібну форму, розташована в ямці між зоровими пагорбами і чотиригорбом. Маса її коливається від 0,1 до 0,5 г. Епіфіз головного мозку оточений оболонкою з пухкої волокнистої сполучної тканини, від якої всередину органу відходять тонкі прошарки з великою кількістю судин. Паренхіма органу представлена двома типами клітин – пінеалоцитами та гліоцитами. Також осередково можуть зустрічатися лімфоцити, тканинні базофіли та пігментні клітини [32].

Пінеалоцити - великі клітини з численними довгими відростками, які прямують до сполучнотканинних септ. Поблизу кровоносних судин септ відростки пінеалоцитів закінчуються булавоподібними потовщеннями. У цих клітинах спостерігається округле ядро з добре візуалізованими ядерцями [33].

Існує два типи пінеалоцитів, а саме світлі та темні. Світлі клітини більші за розміром, мають світлу однорідну рясну цитоплазму. Темні клітини дещо менші за розмірами, в їхній цитоплазмі спостерігається ацидофільна, іноді базофільна зернистість [34].

Гліоцити також мають відростчасту форму, проте вони менші за розміром, мають витягнуту форму. Ядро дрібне та темне, ядерця з темним, щільно упакованим хроматином. У цитоплазмі можна знайти мікрофіламенти діаметром 5-6 нм. Клітини глії виконують функцію, що підтримує. До шишкоподібного тіла підходять закінчення симпатичних нервів від нейронів, що у верхньому шийному ганглії [35].

З погляду еволюції походження шишкоподібної залози пов'язане з тім'яним органом вищих риб і плазунів. Епіфіз мозку, порівняно з анатомією

інших видів, сприймається як орган зору. У круглоротих він зберіг будову ока, у безхвостих земноводних перебуває у редукованому вигляді під шкірою голови. У ссавців та людини має залозисту будову [36].

У процесі ембріогенезу розвивається із виросту даху проміжного мозку. В закладці епіфіза мозку бере участь невральна ектодерма, що дає початок клітинам двох типів - секреторним клітинам, пінеалоцитам, і опорним клітинам нейроглії, гліоцитам. З мезенхіми розвивається строма залози - капсула та септи - з пухкої волокнистої сполучної тканини [37].

Середня маса епіфізу мозку у доношених новонароджених досягає 0,08 г. Відразу після народження вона зменшується, а потім безперервно наростає до 10-14 років і надалі залишається стабільною (0,118 г). У дівчаток ця залоза дещо більша, ніж у хлопчиків. Після 20 років форма, вага та розміри залози залишаються постійними [38].

У старечому віці шишкоподібна залоза піддається інволюції. При інволюції епіфіз мозку замінюється сполучною тканиною, а також утворює мозковий пісок - шаруваті, округлі або неправильної форми вапняні відкладення, що складаються з фосфату та карбонату магнію [39].

У зв'язку з малими розмірами, особливостями розташування та безліччю функціонально-анатомічних зв'язків із проміжним мозком та ендокринними центрами, фізіологія шишкоподібної залози вивчена недостатньо. До виділення мелатоніну в 1958 р. проф. Лернером в Єльському університеті, шишкоподібна залоза вважалася рудиментом, що не має функціонального значення. Проте виділення цього гормону закріпило за шишкоподібною залозою статус нейроендокринного органу [40].

У 1970-х років була доведена добова циклічність продукції мелатоніну в пінеальній залозі людини. У 1993 році Р. Рейтером було відкрито антиоксидантний ефект мелатоніну [41].

Крім мелатоніну, які продукує шишкоподібна залоза, виявляється мелатонін, що утворюється поза епіфізом мозку. Було виявлено, що сітківка і гардєрова залоза також виробляють мелатонін. Нещодавно було виявлено, що

майже всі перевірені органи, тканини та клітини мають здатність синтезувати мелатонін за допомогою того самого шляху та ферментів, які використовує шишкоподібна залоза. До них належать, але не обмежуються ними, шкіра, кришталік, циліарне тіло, кишківник, яєчко, яєчник, матка, кістковий мозок, плацента, ооцити, еритроцити, лімфоцити, астроцити, клітини глії, опасисті клітини і нейрони. Було підраховано, що кількість екстрапінеального мелатоніну, перевищує кількість мелатоніну, що виробляється шишкоподібною залозою. Проте додатковий мелатонін, не може замінити/компенсувати роль, яку відіграє мелатонін, який секретує шишкоподібна залоза [42].

Основна функція мелатоніну, отриманого з шишкоподібною залозою, — це хімічний сигнал темряви для хребетних. Цей сигнал мелатоніну допомагає тваринам справлятися з циркадними змінами світло/темрява, щоб синхронізувати їх щоденну фізіологічну діяльність (годування, метаболізм, розмноження, сон тощо). Тоді як екстрапінеальний мелатонін у хребетних не сприяє циркадному ритму мелатоніну і не служить хімічним сигналом темряви. Екстрапінеальний мелатонін (за винятком сітківки) виконує роль антиоксиданта, аутокоїда і тканинного фактора на місцевому рівні. Мелатонін бере участь у регуляції імунної та ендокринної систем і є універсальним адаптогеном та компонентом антистресового захисту, має антиканцерогенні, антиоксидантні та геропротекторні властивості [42, 43].

Шишкоподібна залоза не має класичного гематоенцефалічного бар'єра та є циркумвентрикулярним органом. У епіфізі мозку є два еферентні шляхи впливу, а саме гемоциркуляторний і лікворний. Між ними немає чіткого поділу, оскільки цереброспінальна рідина всмоктується у верхній сагітальний синус, внутрішньочерепний приплив внутрішньої яремної вени із системи верхньої порожнистої вени. Змішуючись із венозною кров'ю, ліквор становить до 5 % її обсягу. Кров і ліквор становлять єдине внутрішнє середовище організму, умовно поділену на ділянки гістогематичними бар'єрами з виборчою проникністю, у тому числі й компонентами гематоенцефалічного

бар'єра. Частина гормонів шишкоподібної залози потрапляє у фенестровані гемокапіляри та у системний кровотік безпосередньо [44, 45]. Унікальність шишкоподібної залози як ендокринного органу полягає в наявності інтрапінеального та екстрапінеального лікворних басейнів, що сполучаються між собою.

Шишкоподібна залоза регулює добову та сезонну активність організму. Синтез мелатоніну залежить від впливу світлового чинника на організм. Ця реакція світла зумовлена тим, що до шишкоподібного тіла підходять симпатичні волокна, пов'язані з органом зору. Світло, що потрапляє в очі, викликає зниження синтезу мелатоніну шишкоподібною залозою. Сигнал від сітківки ока йде по зоровому нерву до одного з ядер гіпоталамуса, а потім досягає шишкоподібної залози. У темний час доби секреція мелатоніну збільшується, що призводить до засинання. Це один із механізмів регуляції переходу від неспанья до сну [46].

На світлі гальмується мелатонін, він знижується і гіпофіз активно продукує гонадотропні гормони, що стимулюють діяльність статевої системи. Тому, коли починається період тривалого світлового дня, активізується статеве життя тварин багатьох видів. Крім того, серотонін і мелатонін пригнічують функцію органів розмноження, впливають на інші ендокринні залози, часто як антагоністи. В пінеальній залозі також утворюються гормони білкової природи, наприклад, пінеальний антигонадотропін, який, діючи на аденогіпофіз, одночасно з гіпоталамусом послаблює синтез гонадотропних гормонів, знижуючи статеву активність організму [47, 48].

Діагностика церебральних та нейрогуморальних уражень у перші години та дні життя становить особливий інтерес і на сьогодні у цій галузі залишається багато неясного та суперечливого. Особливості морфофункціональної будови шишкоподібної залози новонароджених при дуже малій та надзвичайно малій масі тіла залишається відкритим питанням. Це пов'язано із значним клініко-патогенетичним поліморфізмом та

ускладненнями, пов'язаними з низькою масою тіла, а також об'єктивними складнощами набору аутопсійного матеріалу.

У маловагових та екстремально-маловагових дітей, як правило, спостерігаються різні види гіпоксії. Постнатально у перші місяці життя паралельно відбуваються процес відновлення та апоптоз змінених нейронів. Висока пластичність незрілого мозку входить у протиборство з тривалими поточними процесами деструкції при важких ішемічних станах. Таке гіпоксично-ішемічне ураження мозку супроводжується неадекватним контролем викиду нейрогормонів у кров, іноді надмірним надходженням, а іноді повною блокадою. Ці явища зумовлюють формування дистресу. Як залоза, що має широкі інтегративні можливості, шишкоподібна залоза за допомогою мелатоніну модулює нейроендокринні функції [49, 50].

1.2 Клінічне значення функції шишкоподібної залози в діагностиці та лікуванні хвороб оксидативного стресу у новонароджених.

Важливим патогенетичним фактором провідних захворювань передчасно народжених дітей є ушкодження тканин внаслідок оксидативного стресу [51].

Оксидативний стрес виникає як результат дисбалансу між продукцією вільних радикалів та захисною здатністю антиоксидантів. Організм передчасно народженої дитини, пристосований до функціонування лише у гіпоксичному середовищі, є найбільш уразливим до ушкоджуючої дії гіпероксії. Народження саме по собі є окислювальним стресовим фактором, який діє у поєднанні з іншими чинниками, такими як гіпоксія, гіпероксія, реперфузія та запалення, все це веде до швидкого виснаження пристосувальних механізмів. Власні захисні системи у передчасно народженої дитини є незрілими, у них відмічається зниження рівнів таких антиоксидантних факторів, як вітамін Е, β -каротин, мелатонін, церулоплазмін, трансферин, супероксиддисмутаза еритроцитів та інших [52]. Оксидативний стрес бере участь у патогенезі багатьох захворювань плода та новонародженого, що характеризуються вільнорадикальними ураженнями клітин, тканин та органів (мозку, легень, сітківки, кишківника, нирок тощо) [14]. У 1988 році норвезький педіатр OD Saugstad вперше запропонував термін «The oxygen radical disease in neonatology» - «киснево-радикальне захворювання в неонатології». Під цим поняттям за подібними патогенетичними механізмами було поєднано такі хвороби, як бронхолегенева дисплазія, некротизуючий ентероколіт, ретинопатія недоношених, внутрішньочерепний крововилив, персистуюча відкрита артеріальна протока та інші [53]. З того часу ведеться пошук можливих шляхів упередження розвитку оксидативного стресу у передчасно народжених дітей та зменшення його ушкоджуючої дії на тканини.

Одним з перспективних напрямків у терапевтичному підході до хвороб оксидативного стресу є підвищення антиоксидантного статусу

новонародженого. У пошуку безпечної та ефективної молекули велику увагу дослідники приділяють мелатоніну, нейрогормону, який секретує шишкоподібна залоза. Мелатонін має виражену антиоксидантну та протизапальну дію, він здатний зв'язувати вільні радикали (активні форми кисню та азоту), а також є активатором інших захисних ферментативних систем, включаючи глутатіон, глутатіонредуктазу, пероксидазу та супероксиддисмутазу. Сукупні дані свідчать про те, що мелатонін має плейотропні біологічні функції, які контролюють циркадний ритм, окислювально-відновний гомеостаз, запалення, енергетичний обмін, контроль глікемії, ліпідний профіль, епігенетичну регуляцію та розвиток плода [54]. Ліпофільні властивості мелатоніну дозволяють йому легко перетинати більшість біологічних клітинних мембран, включаючи плацентарний та гематоенцефалічний бар'єр [14]. Мелатонін завдяки своїй філогенетичній історії, здатності безпосередньо потрапляти у ЦНС та унікальним механізмам дії, регулює декілька, якщо не всі, нервові функції, серед яких нервовий розвиток, нейронний захист та нейропластичність [55].

Все більше з'являється публікацій, присвячених використанню препаратів екзогенного мелатоніну у сучасній клінічній практиці. Вплив мелатоніну на організм людини є вагомим та різнобічним, і його потенційне застосування у фармакотерапії є перспективним. Снодійний ефект мелатоніну відомий вже давно, на сучасному етапі досліджуються можливості його застосування при лікуванні певних порушень сну, наприклад, у осіб, які працюють у нічні зміни, десинхронозів, пов'язаних із зміною часових поясів, у геріатричних хворих з циркадною дисфункцією або у сліпих [56]. Мелатонін може затримувати процес старіння, впливає на сприйняття болю, прямо та опосередковано регулює функцію статевих залоз людини. Впливаючи на моторику кишківника та екскреторну функцію травної системи, цей нейрогормон грає роль у шлунково-кишкових розладах та у розвитку таких хвороб, як виразка шлунка, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба або синдром подразненого кишківника. Він також регулює секрецію інших

гормонів, наприклад, пролактину, лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону, адренкортикотропного гормону, соматотропіну, тироліберину. Що більше, він впливає на інсулінозалежний метаболізм глюкози і може грати певну роль в патогенезі цукрового діабету. Антиоксидантні та гіполіпідемічні властивості цього гормону відповідають за його протективну роль при таких захворюваннях, як артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця, досліджується його потенціал у терапії атеросклерозу [56].

У сучасній педіатричній практиці нейропротективна дія мелатоніну знайшла широкого використання. Найпоширенішою сферою використання мелатоніну залишається лікування інсомнії у здорових дітей та при різноманітних патологічних станах. Частота інсомнії у дітей із синдромом дефіциту уваги з гіперактивністю становить 70%, і мелатонін має певні переваги у лікуванні інсомнії у цих пацієнтів без коморбідних депресивних симптомів. Оpubліковано роботу, в якій автори дають результати рандомізованого контрольованого дослідження, які дають переконливі докази ефективності мелатоніну у дітей із синдромом дефіциту уваги з гіперактивністю, які зазнають первинного безсоння [57].

Порушення сну є частими також у пацієнтів із розладами аутистичного спектру (РАС), при цьому оцінка поширеності становить від 30% до 53% і може погіршити симптоми аутизму. Часто повідомляється про порушення рівня мелатоніну в денний або нічний час порівняно із здоровими дітьми відповідного віку, що дозволяє припустити, що додавання мелатоніну може покращити параметри сну у дітей з РАС. Проведене дослідження дівчат із синдромом Ретта виявило, що лікування мелатоніном на 2,5–7,5 мг скорочувало час настання сну та збільшувало загальну тривалість сну, а дослідження дітей із туберозним склерозом (генетичний стан, пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку РАС) виявили, що лікування мелатоніном збільшує тривалість нічного часу, хоча і не зменшує затримку настання сну. Ці дослідження говорять про те, що етіологія розладів аутистичного спектру

та дефіцит ацетил-серотоніну-N-метил-трансферази (ферменту, який каталізує кінцеву реакцію в біосинтезі мелатоніну) можуть впливати на ефективність мелатоніну у деяких пацієнтів з аутизмом, і що (коли відомо) етіологію слід враховувати, розглядаючи її як варіант лікування. У більшості дітей (80%) із РАС ефективною виявилася пероральна доза мелатоніну 1-3 мг, яка вводилася за 30 хв до сну. У найпотужнішому на сьогодні рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, було виявлено, що лікування мелатоніном прискорювало настання сну та покращувало його якість у хворих на РАС з персистентною інсомнією. Використання мелатоніну у пацієнтів з аутизмом особливо цікаво через повідомлення про порушення в центральній та периферичній нейробіології серотоніну, хоча зв'язок між мелатоніном та серотоніном ще потребує детальнішого дослідження [57].

Особливого значення сьогодні набуває застосування мелатоніну для лікування дітей з фебрильними судомою та епілептичними нападами. Доведено, що ця група пацієнтів має нижчий рівень мелатоніну у сироватці, порівняно з контролем. Включення мелатоніну до комплексної протиепілептичної терапії дозволяє краще контролювати частоту та інтенсивність судом у дітей з медикаментозно-резистентною епілепсією [56]. Також було висловлено припущення, що мелатонін має ефект гамма-окси-масляної кислоти та може гальмувати системи збудження під час сну. На основі цих висновків Jain та ін. провели рандомізоване, подвійне сліпе перехресне дослідження 11 дітей з епілепсією та порушеннями сну [58], результати яких вказували на те, що мелатонін значно знизив латентний період сну, не збільшував щільність спайк-хвильової активності або частоту випадків, подовжував тривалість повільного-хвильового сну і знижував тривалість фази швидкого сну. Автори дійшли висновку, що більш масштабне дослідження мелатоніну повинно враховувати його безпеку, переносимість та вторинні результати у дітей з епілепсією.

Седативні та заспокійливі властивості мелатоніну широко впроваджуються в анестезіології. Його антиноцицептивні ефекти були

продемонстровані в різних моделях болю у тварин, включаючи гострий, запальний та невропатичний біль [59]. Повідомлялося, що мелатонін у якості допоміжної терапії покращує сон, вираженість болю, оцінку чутливості у балах та загальні терапевтичні показники у пацієнтів, які страждають на фіброміалгію [60]. Крім того, у пацієнтів зі скронево-нижньощелепним розладом, які приймали 5 мг мелатоніну протягом 28 днів, спостерігалось значне поліпшення показників болю (у середньому 44% пацієнтів), поріг болю при тиску (у середньому 39%) та якості сну (у середньому 42%) порівняно з плацебо; вплив на біль і якість сну були незалежними один від одного. Дози супутніх анальгетиків були також значно зменшені у групі мелатоніну ($P < 0,01$) [61]. Рандомізоване, паралельне, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження, проведене у Бразилії, виявило залежну від дози анальгетичну дію на больовий поріг та толерантність при сублінгвальних дозах мелатоніну в 0,05, 0,15 та 0,25 мг / кг (максимум 20 мг). Обидва пороги болю (при нагріванні та тиску) та толерантність були значно підвищені за допомогою однієї дози 0,15 мг / кг. Статистично значущі збільшення седативного ефекту спостерігалися при дозах 0,15 та 0,25 мг / кг порівняно з дозою 0,05 мг / кг та плацебо. Ніяких побічних ефектів, крім седативного впливу, не відмічалось [59]. Аналогічно, значно менші дози седативних засобів (наприклад, гідроксизин, лоразепам, пропофол) були потрібні пацієнтам з високим ризиком, які отримували 3 мг мелатоніну двічі на день починаючи з 3 доби перебування у відділеннях інтенсивної терапії, порівняно з контролем у подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні ($n = 82$). Мелатонін також сприяв значно більш ранньому відлученню від нейроактивних препаратів ($P = 0,002$) та штучної вентиляції легень ($P = 0,046$), зниженню витрат, зниженню глибоких седативних станів, поліпшенню показників збудження / седації ($P = 0,05$) та поліпшенню неврологічних показників (таких як біль, тривога, збудження чи потреба у фізичних обмеженнях [$P < 0,01$ для кожного]). Ніяких клінічно значущих побічних ефектів, пов'язаних з мелатоніном, не спостерігалось [62].

Таким чином, в останні десятиріччя інтерес дослідників до можливостей клінічного використання препаратів мелатоніну неуклінно зростає, унікальні властивості цього нейрогормону відкривають подальші перспективи його застосування у різних галузях сучасної медицини.

Ще одним важливим питанням, якому дослідники приділяють увагу є пінеальна функція у новонароджених та передчасно народжених дітей. Дослідження онтогенезу ендокринної функції шишкоподібної залози довели, що під час вагітності плід повністю залежить від мелатоніну, що отримує трансплацентарно. Продукція пінеального мелатоніну у вагітних збільшується у міру прогресування вагітності. Материнський мелатонін вільно перетинає плаценту і досягає фетального кровообігу, виявляючи в організмі плоду чисельні важливі ефекти: формує циркадні та сезонні ритми, готує нейроендокринну систему плоду до адаптації до майбутнього середовища, сприяє адекватному нейророзвитку плоду [63]. Становлення гормон-синтетичної функції пінеалоцитів відбувається постнатально, при терміновому розродженні ефективна продукція мелатоніну розвивається приблизно у віці 9 тижнів, а циркадний ритм формується на 11 тижні після народження [64]. Питання адаптивності шишкоподібної залози при передчасному народженні ще й досі залишається відкритим. Особливого значення набуває дослідження можливостей становлення нейроендокринної функції шишкоподібної залози у новонароджених з дуже та надзвичайно низькою масою тіла, які цілодобово перебувають у відділеннях інтенсивної терапії та потерпають від яскравого освітлення та високого рівня шуму.

У 1992 році, під час дослідження у Південній Австралії, було доведено, що передчасно народжені діти мають затримку ритмічної продукції мелатоніну у порівнянні з доношеними новонародженими. Було зроблено висновок про те, що нервові центри, відповідні за генерацію біоритмів та гормональний імпринтинг пінеальної залози, не спроможні прискорити свій розвиток після передчасних пологів [65]. У 2013 році при проведенні дослідження фармакокінетики мелатоніну у 16 дітей, народжених до 31 тижня гестації,

базові рівні його у сироватці визначалися як низькі або не визначалися зовсім [66].

Проспективне багатоцентрове дослідження MELIP study (Франція), до якого було включено 209 новонароджених від 24 до 41 тижня гестації, виявило істотно більший дефіцит мелатоніну ≤ 7 пг/мл у дітей, що народилися до 34 тижня гестації, у порівнянні з дітьми, які народилися після цього терміну (78% проти 57% у першу добу, та 81% проти 34% у третю добу). Окрім того, рівні екскреції метаболіту мелатоніну з сечею у передчасно народжених дітей, які було виміряно в еквівалентні терміни скоригованого віку, не досягли аналогічних показників доношених дітей [67]. Це найбільш потужне дослідження доводить від'ємний зв'язок між терміном гестації та функціональною активністю шишкоподібної залози. У зв'язку з отриманими даними, використання екзогенного мелатоніну в якості замісної антиоксидантної терапії хвороб оксидативного стресу у передчасно народжених дітей виявляється досить обґрунтованим та перспективним.

Розглянемо питання лікування мелатоніном новонароджених різних клінічних груп.

Перинатальне гіпоксичне ураження ЦНС є одним з найважливіших патологічних станів у передчасно народжених дітей, що призводить до затримки психомоторного розвитку, дитячого церебрального паралічу, епілепсії. По оцінках експертів, важкі гіпоксично-ішемічні ураження ЦНС є причиною 23% летальних випадків серед усіх 2,8 мільйона неонатальних смертей щорічно [49-68]. В багатьох експериментальних дослідженнях на тваринних моделях, мелатонін демонструє виражену нейропротективну дію, забезпечує захист від окислювального та високоенергетичного стресу, зменшує нейрозапалення та підтримує генез і дозрівання нервових клітин [7, 16]. Наприклад, в моделі гострого неонатального гіпоксично-геморагічного ушкодження ЦНС у щурів, системне введення мелатоніну через 1 годину після дії ушкоджуючого фактору зменшувало тривалість атрофії головного мозку та призводило до поліпшення когнітивної та сенсомоторної функції [50-69].

Дослідження комплексної терапії перинатальних ушкоджень ЦНС на новонароджених поросятах продемонструвало, що мелатонін має потенціуючий ефект при його одномоментному використанні з гіпотермією та іншими нейропротективними засобами [70]. Результати цих експериментальних досліджень на тваринах стали підставою для проведення клінічних випробовувань мелатоніну для нейропротекції у передчасно народжених дітей.

РДС є найпоширенішим захворюванням легень у передчасно народжених дітей, а летальність, пов'язана з РДС, може досягати 10 %, а за останніми даними офіційної статистики США це захворювання посідає 8 рангове місце серед найважливіших причин смерті дітей першого року життя. В Україні частота РДС у 2016 р. становила 194 випадки на 1000 передчасно народжених дітей [71]. У патогенезі респіраторного дистрес-синдрому, поряд з недостатністю сурфактанта, важливою ланкою є раптове збільшення постачання кисню після пологів, що веде до надвиробництва вільних радикалів та виснаження антиоксидантів. Оксидативний стрес сприяє експресії цитокінів та розвитку локального запального процесу [72]. У 2004 році в Італії E Gitto та ін. вперше випробували мелатонін в терапії респіраторного дистрес-синдрому 3-4 ступеню у 74 передчасно народжених дітей (до 33 тижня гестації). 40 пацієнтів отримували 10 доз мелатоніну (10 мг/кг), інші 34 – плацебо. В ході дослідження було доведено, що мелатонін знижує прозапальні цитокіни та співвідношення нітритів/нітратів у трахеобронхіальному секреті, купує локальне запалення легеневої тканини та покращує клінічний перебіг РДС [73]. У 2005 році було доведено захисну дію мелатоніну при механічній вентиляції дітей з бронхолегеневою дисплазією завдяки його протизапальним та антиоксидантним властивостям [74]. Найсучасніше дослідження вазоактивної дії мелатоніну на тваринній моделі артеріальної легеневої гіпертензії у новонароджених демонструє, що він покращує судинну реактивність на легеневому рівні, знижує тиск у легеневій артерії та зменшує контрактильну відповідь на вазоконстриктори. Водночас

мелатонін виявляє виражений антиокислювальний ефект шляхом індукції захисних ензимів [75].

БЛД, як ускладнення респіраторного дистрес-синдрому, уражує 25-50% передчасно народжених дітей з екстремально малою вагою тіла при народженні (<1000 г) [76]. БЛД є одною з головних причин формування хронічної хвороби легень у дітей, а за рівнем витрат на охорону здоров'я за респіраторними причинами серед дитячого населення вона займає друге місце, поступаючись лише бронхіальній астмі. Вплив гіпероксії, штучної вентиляції легень та бактеріальне інфікування збільшує вироблення вільних радикалів, які спричиняють запалення і травмування слизової легень, сприяючи розвитку БЛД. Численні клінічні випробування спрямовані на пом'якшення оксидативного стресу у передчасно народжених дітей шляхом нейтралізації вільних форм кисню. Попри успішні випробування антиоксидантної терапії БЛД на тваринних моделях, дискусія щодо правомірності цієї тактики ще ведеться [77]. Для встановлення ефективності мелатоніну у запобіганні розвитку БЛД, в Університетській лікарні Танта з липня 2016 року по березень 2018 року було проведене перспективне рандомізоване клінічне випробування, до якого було включено 100 передчасно народжених дітей з тяжким перебігом респіраторного дистрес-синдрому [78]. Досліджуваних новонароджених розділили на 2 групи: групу 1, яка отримувала мелатонін, і групу 2 - без мелатоніну. Для встановлення ураження легеневої тканини проводилася оцінка рівнів β_2 -мікроглобуліну в сечі та рівень глікопротеїну Krebs von den Lungen-6 (KL-6) у сироватці крові, вимірювання проводилися на 3-й та 10-й день перебування у лікарні. Окрім цього визначалася тривалість перебування новонароджених в інкубаторі та кількість випадків підтвердженої БЛД. За результатами дослідження було встановлене, що у новонароджених 1 групи, які отримували мелатонін, відбулося значне зниження рівнів β_2 -мікроглобуліну у сечі та KL-6 у сироватці крові, порівняно з відповідними рівнями у новонароджених групи 2, які не приймали мелатонін ($P < 0,05$). Відмічалось значне зменшення часу

перебування в інкубаторі новонароджених 1 групи ($P < 0,05$). Також у новонароджених, які отримували мелатонін, спостерігалось значне зниження розвитку встановлених випадків БЛД порівняно з групою дітей, яким мелатонін не вводився ($P < 0,05$). На підставі цього дослідження було зроблено висновок про те, що мелатонін може використовуватися як допоміжна терапія для профілактики БЛД у передчасно народжених дітей.

Ретинопатія недоношених, вазопроліферативне захворювання сітківки, властиве для передчасно народжених дітей, залишається головною причиною сліпоти серед дитячого населення у розвинених країнах. Загальна захворюваність на ретинопатію недоношених серед передчасно народжених дітей становить 16% [77]. Лише у США щороку близько ретинопатія недоношених уражує близько 16000 дітей з екстремально малою вагою тіла при народженні і стає причиною 14% випадків втрати зору [79]. Зважаючи на міцний пінеально-ретинальний зв'язок, антиангіогенні та антиоксидантні властивості мелатоніну та його модулюючий вплив на активність ретинальних нейронів, було висунуто гіпотезу, що мелатонін може впливати на різні ланки патогенезу ретинопатії недоношених. На експериментальних моделях індукованої гіпоксією ретинопатії у мишей та щурів було доведено, що мелатонін може зменшити неоваскуляризацію шляхом пригнічення секреції ендотеліального фактора росту та інсуліноподібного фактора росту 1α [31]. Вивчення дії мелатоніну на клітинному та молекулярному рівнях виявило, що мелатонін регулює не тільки експресію генів, що кодують антиоксидантні ферменти, але також обмежує запрограмовані процеси загибелі клітин у сітківці плода піддослідних тварин. Крім того, мелатонін може відносно модулювати гени в сімействі HIF1, TNF- α і VEGF, тим самим діючи як пряма антиангіогенна молекула [55]. У піддослідних тварин з киснево-індукованою ретинопатією, що отримували мелатонін, достовірно знизилася кількість аваскулярних та неоваскулярних зон, так само як і кількість вазопроліферативних ендотеліоцитів всередині неоваскулярної зони. Таким чином, мелатонін попереджає та значно пригнічує патологічний

вазопрولیферативний процес, захищає клітини нейроглії та має потужний протизапальний ефект, що робить його перспективною молекулою у пошуку терапії ретинопатії недоношених [80]. Проте, дія екзогенного мелатоніну на сітківку передчасно народженої дитини потребує поглибленого вивчення. Недостатньо вивченими є процеси встановлення циркадної продукції мелатоніну у передчасно народжених дітей в умовах відділень інтенсивної терапії та впливу патологічного ураження сітківки на цей процес.

Мелатонін як антенатальний нейропротектор. Встановлено, що мелатонін є безпечним засобом, що проникає крізь плацентарний та гематоенцефалічний бар'єр, і виявляє нейрозахисну дію у плодів при вагітності високого ризику. Ефективність антенатального введення мелатоніну було вже доведено на тваринних моделях [81], наразі триває дослідження Protect-me – рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження у паралельних групах, яке має за ціль оцінити нейропротективну дію допологового введення мелатоніну при затримці внутрішньоутробного росту плоду з раннім маніфестом [82].

Новим поворотом у лікуванні перинатальних інфекцій стало застосування мелатоніну у передчасно народжених дітей із сепсисом. Неонатальний сепсис являє собою важливу причину смертності у новонароджених, захворюваність ним становить 1–10 випадків на 1000 народжених дітей, а смертність до 20%, що спостерігається у глибоко недоношених новонароджених. Хоча поліпшення неонатального догляду зменшило питому вагу раннього неонатального сепсису у доношених, передчасно народжені діти залишаються групою високого ризику як для раннього, так і для пізнього сепсису та їх наслідків [15]. Попри десятиліття досліджень, точний механізм порушення роботи органів при сепсисі досі не вивчений повністю. Оксидативний стрес, що виникає внаслідок дисбалансу між прооксидантними та антиоксидантними факторами, бере участь у патогенезі сепсису, і відіграє особливу роль у поліорганній недостатності. Нещодавно було визнано, що використання антиоксидантів може мати

переваги в лікуванні септичних хворих. Серед усіх антиоксидантів мелатонін відіграє характерну роль як антиоксидантний, протизапальний та антиапоптичний засіб. За даними клінічного дослідження було встановлено, що короткочасна ад'ювантна терапія мелатоніном у поєднанні з іншими втручаннями може сприяти поліпшенню клінічного перебігу сепсису у новонароджених [83]. Вважається, що оксидативний стрес є результатом багатьох подій, у тому числі гіпероксії внаслідок ШВЛ, і відіграє певну роль у їх стійкому пошкодженні: пошкодження епітелію, інактивація сурфактанта, запалення [84]. Хоча киснева терапія має вирішальне значення для лікування респіраторних захворювань, вона може спричинити пошкодження ендотеліальних та епітеліальних клітинних бар'єрів, тим самим сприяючи розвитку БЛД [85, 86]. Роль мелатоніну в цьому механізмі залишається відкритою і потребує подальшого вивчення, особливо у передчасно народжених дітей з НММТ та ДММТ [87, 88].

Отже, вважаємо за доцільне спрямувати свої дослідження на виявлення діагностичної та прогностичної значимості структурно-функціональних змін шишкоподібної залози та рівню мелатоніну у передчасно народжених дітей з НММТ та ДММТ, що надасть змогу створити концепцію їх розвитку, вдосконалити діагностичну та прогностичну тактику на етапах клініко-лабораторного моніторингу дитини, та дасть можливість спрогнозувати перебіг перинатальної патології з метою своєчасної сучасної терапевтичної корекції.

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1. Klymenko T, Kuzenkova A. New definitions in the management of neonates with oxidative stress diseases. *Neonatal. h̄r. perinat. med.* 2020Oct.22;10(3(37):72-80. doi:10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.10.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Роботу було виконано на базі кафедри неонатології ХМАПО у 2019-2022 рр (завідувачка - д.мед.н. професор Клименко Т.М.) та на клінічній базі Комунального некомерційного підприємства «Харківський міський перинатальний центр» Харківської міської ради (директорка - Коровай С. М., Заслужений лікар України), у відділенні інтенсивної терапії передчасно народжених дітей (завідувачка - Калуцька О.М. лікар неонатолог вищої категорії).

2.1. Клініко-анамнестичні методи та етапи дослідження

При виконанні дисертаційної роботи дотримані етичні принципи щодо людей, які виступають суб'єктами дослідження, з урахуванням основних принципів GCP ICH та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина виступає їх об'єктом (World Medical Association Déclaration of Helsinki 1964, 2000, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007 р.), відповідних положень ВООЗ та рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМИ України (2002 р). Інформована згода батьків новонароджених на участь у клінічному дослідженні отримувалася до початку дослідження згідно з гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження».

Для вирішення зазначених завдань обстежено 96 передчасно народжених новонароджених із терміном гестації 22 - 33 тижні в період 2019-2021 рр. Всіх пацієнтів розділено на групи спостереження: до 1 групи спостереження включено 46 дітей з НММТ при народженні (≤ 999 г), до 2 групи спостереження включено 50 передчасно народжених дітей з ДММТ при народженні (999 - 1499 г).

Медіана (Me) маси тіла дітей 1 групи спостереження була 900 г; min – 560 г; max – 990 г. Медіана (Me) маси тіла дітей 2 групи спостереження була 1350 г; min – 1070 г; max – 1490 г, $p=0,0001$.

Проводили оцінку клініко-анамнестичних показників: акушерського анамнезу, терміну гестації, статі, ваги тіла при народженні, нозологічної характеристики сформованої патології. Проводили динамічне оцінювання клінічного різноманіття, тяжкості перебігу та варіабельності результатів хвороб оксидативного стресу у недоношених новонароджених:

- асфіксія,
- гіпоксичне ураження ЦНС,
- геморагічне ураження ЦНС,
- респіраторний дистрес-синдром,
- бронхолегенева дисплазія,
- ретинопатія недоношених,
- порушення слуху,
- некротизуючий ентероколіт,
- неонатальний сепсис,
- летальний випадок.

Для вивчення тяжкості перенесеного оксидативного стресу проводили визначення показників кислотно-лужного стану пуповинної крові на аналізаторі EasyBloodGas (Medica, Україна).

Дослідження складалось із сімох етапів, а саме:

Перший етап: вивчення сучасної концепції діагностичної та прогностичної значущості функції шишкоподібної залози у передчасно народжених дітей з дуже та надзвичайно малою масою тіла при народженні шляхом аналізу літератури інтернет-мережі;

Другий етап: вибір методів дослідження, залучення дітей до дослідження;

Третій етап: розподіл дітей за критеріями включення та виключення, рандомізація по групах спостереження;

Четвертий етап: збір сечі та проведення лабораторного дослідження в часовий інтервал: 1 доба життя та на 10-14 день життя;

П'ятий етап: статистична обробка отриманого матеріалу, аналіз результатів дослідження;

Шостий етап: проведення морфологічного, гістологічного та імуногістохімічного дослідження шишкоподібної залози у дітей, що померли внаслідок перинатальної патології;

Сьомий етап: впровадження результатів дослідження в практичну охорону здоров'я

Критерії включення пацієнтів в дослідження: передчасне народження - гестаційний вік 22 – 33 тижнів, маса тіла при народженні від 500 до 1499 г.

Критерії виключення пацієнтів із дослідження: вроджені, спадкові та дегенеративні захворювання нервової системи, хромосомні захворювання; орфанні захворювання, множинні вади розвитку.

Дизайн дослідження: дослідження просте, когортне, одноцентрове, описове, ретроспективне.

Функціональний стан здоров'я кожної дитини після народження оцінювався за загальноприйнятою методикою клінічного обстеження, враховуючи оцінку за бальною шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилинах життя. Антропометричні дані дітей (маса та довжина тіла) аналізували за допомогою зіставлення зі шкалою перцентильного розподілу відповідно до гестаційного віку за Баллард [87], на підставі чого робився висновок про наявність затримки внутрішньоутробного розвитку. Проводили також ретельний аналіз медичної документації (форма 003/о - Медична карта стаціонарного хворого).

Новонароджені, що були включені в дослідження, отримували обсяг діагностичних і терапевтичних заходів згідно з наказами МОЗ України: № 225 від 28.03.2014 52 «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні [88], № 584 від 29.08.2006 «Протокол медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні»

[89], № 873 від 05.05.2021 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей» [90].

Діагноз ретинопатія встановлювався згідно Наказу МОЗ України № 683 від 21.09.2009 «Про затвердження Протоколу з лікування дітей з ретинопатією новонароджених» [91] на підставі офтальмологічного обстеження, яке проводив Коваленко Ю.В., к.мед.н., лікар офтальмолог вищої категорії. Огляд в ретинальній камері RedCam II (Clarity, США) проводився на тлі штучного мідріазу, викликаного закапуванням 0,1% розчину атропіну. Повторна офтальмоскопія проводилась кожні 2 тижні до завершення васкуляризації. При наявності вазопроліферативних змін сітківки повторні огляди проводились щотижня до повного регресу захворювання. При симптомі "+" хвороба - кожні три дні, при виявленні порогової стадії одразу проводилась лазерна коагуляція сітківки за умови стабільного стану пацієнта.

Порушення слуху встановлювалось згідно настанов МОЗ України, затверджених Наказом №1144 від 09.06.2021 «Про затвердження Порядку проведення скринінгу слуху у дітей» [92], на підставі скринінгу методом реєстрації викликаної отоакустичної емісії. Обстеження проводила Мельничук О.П., лікар-неонатолог вищої категорії, за допомогою портативного скринінгового аудіометра OtoRead (виробник Interacoustics, Данія). Отримані результати скринінгу оцінювались як: «скринінг пройшов», «скринінг не пройшов» або «скринінг пройшов на праве/ліве вухо» або «скринінг не пройшов на праве/ліве вухо». У випадку негативного тесту обстежування повторювалось кожні 2 тижні до отримання позитивного тесту, або до виписки пацієнта зі стаціонару.

Клінічні діагнози у передчасно народжених дітей базувалися на підставі анамнестичних даних, фізикального обстеження дитини з аналізом і інтерпретацією клініко-лабораторних та інструментальних даних з використанням Міжнародної класифікації хвороб X-го перегляду. Схема

залучення дітей залежно від обраних методів дослідження та формування груп спостереження для остаточного обраного дизайну дослідження представлено на мал. 2.1.



Мал.2.1 Схема формування груп спостереження та методів відповідно до дизайну дослідження.

2.2. Лабораторні методи дослідження

Лабораторне дослідження проводилось в клініко-діагностичній лабораторії клінічною та біохімічною лабораторією КНП «Міський перинатальний центр», м. Харків (завідувачка відділення Полторацька І.В., лікар-лаборант вищої категорії з клінічної лабораторної діагностики).

Визначення кислотно-лужного стану пуповинної крові проводилось газовим аналізатором EasyBloodGas (Medica Easy Stat, США). Визначали метаболічний ацидоз при рівні кислотності – менш ніж 7,15 (pH) та / або дефіциту буферних основ крові – менш ніж -12 мекв/л (BEb). Згідно з Наказом МОЗ України від 28.03.2014 № 225 «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні», підставою для встановлення діагнозу асфіксія вважалася наявність тяжкого метаболічного ацидозу ($\text{pH} \leq 7,0$ і $\text{BE} > -16$ ммоль/л) [88]

Рівень функціональної активності шишкоподібної залози вивчали за допомогою кількісного визначення рівня 6 – SM в сечі методом імуноферментного аналізу з використанням тесту BÜHLMANN 6-Sulfatoxymelatonin ELISA (BUHLMANN Diagnostics Corp, США), на 1 добу життя та у динаміці на 10-14 добу життя за методикою, що запропонована виробником.

2.3. Морфогістологічні методи дослідження

Для оцінки структурно-функціональних змін шишкоподібної залози у недоношених новонароджених проводили імуногістохімічне дослідження патологоанатомічних зразків пінеальної залози, взятих у 20 померлих передчасно народжених дітей з обох груп. Патоморфологічні та імуногістохімічні дослідження виконувались на базі клінічної лабораторії кафедри патологічної анатомії ХМАПО (завідувачка кафедри - д.мед.н. проф. Яковцова І.І., виконувала к.мед.н. Товажнянська В.Д.).

2.3.1. Гістологічний метод

Для гістологічного дослідження брався один шматочок шишкоподібної залози. Після підрізування його фіксували у 10% розчині формаліну. Потім матеріал проводився по спиртах зростаючої концентрації та заливався парафіном. Після закінчення проведення виготовлялися серійні зрізи товщиною $5-6 \times 10^{-6}$ м, які фарбувалися гематоксиліном та еозином. Дані мікропрепарати використовувалися для загальної оцінки стану тканин та мікроскопічного вивчення залоз. Крім якісного аналізу використовували морфометричні показники (площа ядер, площа клітини, ядерно-цитоплазматичний індекс, кількість клітин у полі зору).

Ядерно-цитоплазматичний індекс розраховували за формулою:

$$\text{ЯЦІ} = \frac{S_{\text{я}}}{S_{\text{ц}}}$$

де ЯЦІ – ядерно-цитоплазматичний індекс; $S_{\text{я}}$ – площа ядра; $S_{\text{ц}}$ – площа цитоплазми.

Гістологічні та імуногістохімічні методики виконувались за методикою, наведеними в посібниках з гістологічної та імуногістохімічної техніки [95].

2.3.2 Імуногістохімічний метод

Імуногістохімічне дослідження проводилося на кафедрі патологічної анатомії та гістології Харківської медичної академії післядипломної освіти. Досліджували матеріал: 18 спостережень епіфіза у дітей з НММТ та 2 спостережень епіфіза у дітей з ДММТ (усього 20 випадків). Для оцінки інтенсивності імуногістохімічної мітки використовували напівкількісну шкалу 0-3+: 0 – відсутність експресії, + – слабка, ++ – помірна, +++ – виражена реакція. Зважали на відсоток клітин, що експресують маркер у полі зору: 0 – відсутність експресії, 1 - 1-33% клітин, 2 - 34-66% клітин, 3 - 67-100% клітин. Детальну характеристику вивчених імуногістохімічних маркерів демонструє таблиця 2.1.

Маркери для імуногістохімічного дослідження

№ з\п	Маркер	Характеристика	
		Розведення	Виробник
1	NSE	Ready-to-use	Leica Biosystems Newcastle, UK
2	MelanA	Ready-to-use	Vitro, Spain
3	SOX2	Ready-to-use	Vitro, Spain
4	S100	Ready-to-use	Leica Biosystems Newcastle, UK
5	CD34	Ready-to-use	Vitro, Spain

Матеріал для імуногістохімічного дослідження фіксували 10% нейтральним формаліном протягом 24 годин, заливали парафін, готували зрізи товщиною 4 мкм, які наносили на високоадгезивне скло Super Frost і висушували при температурі 37°C протягом 18 годин. Демаскуюча термічна обробка була виконана методом кип'ятіння зрізів у цитратному буфері (pH 6,0). Для візуалізації первинних антитіл застосовували систему детекції UltraVision Quanto Detection Systems HRP Polymer (Thermo scientific). Як хромоген використовувався DAB (діамінобензидин). Кожне дослідження мало негативний контроль без додавання первинних антитіл. Для кожного маркера з метою виключення хибнопозитивних або помилкових результатів застосовували контрольні дослідження, для яких використовували зрізи з тканин, рекомендованих виробником антитіл для позитивного контролю.

2.4. Методи статистичного аналізу

Для статистичного аналізу використовували пакети програм «Exel for Windows», «Statistica 7.0. for Windows» 1984–2004, (Serial Number 1225555555, США) та «MedCalc Software» 14.8-© 1993-2014 (Acacialaan 22 B-8400 Ostend, Бельгія). Процедури та інтерпретація одержаних статистичних параметрів математично-статистичного аналізу базувалися на загальноприйнятих положеннях біостатистики.

Перевірка розподілу даних на відповідність закону Гаусса виконувалася за допомогою критерію Shapiro-Wilk's.

У разі нормальності розподілу варіант виборчих сукупностей при відповідності за критерієм Shapiro-Wilk's використовувалися методи параметричної статистики (кореляційний метод Pearson), який було застосовано при морфологічному дослідженні між кількістю клітин у полі зору та масою тіла, площею ядер та експресією MelanA S100, кількістю клітин у полі зору та експресією MelanA, Sox2.

В інших випадках, коли виборчі сукупності не відповідали законам Гаусса, наприклад 6 – SM сечі у дітей 1 групи спостереження (рис. 2.2), для статистичного аналізу обрано непараметричні методи. При використанні непараметричних методів біостатистики визначали медіану (Me); мінімальне та максимальне значення (min – мінімум та max – максимум), нижній кuartиль (Lq) та верхній кuartиль (Uq).

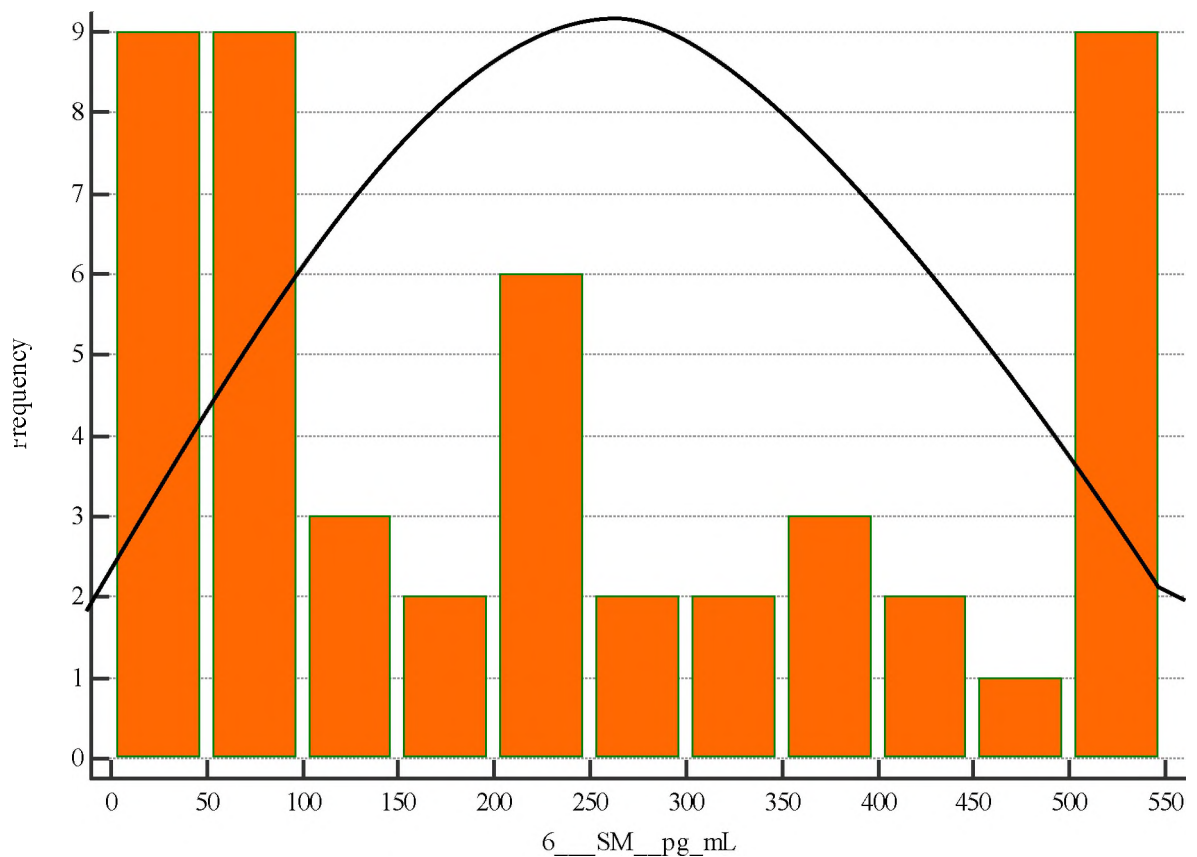


Рис.2.2 Приклад перевірки розподілу даних 6 – SM сечі дітей 1 групи спостереження за законом Гаусса та гістограмою.

Для порівняння двох незалежних вибірок використовували непараметричний U-критерій Mann-Whitney (MW test). Для порівняння двох залежних вибірок з метою внутрішньогрупового визначення спрямованості змін у часі використовували T-критерій Wilcoxon (WSRT).

Для порівняння часток використовували критерій F Фішера.

Використовували логістичний регресійний аналіз з обчислюванням співвідношення відносного ризику (RR) виникнення події, визначено їх 95% довірчий інтервал (ДІ).

Для відображення співвідношення між часткою об'єктів від загальної кількості носіїв ознаки використано процедуру ROC-аналізу з побудовою кривої між чутливістю та специфічністю методу діагностики з обчислюванням площі під кривою AUC при рівні статистичної достовірності $p < 0,0001$. Якість побудованої моделі з визначенням чутливості та специфічності методу оцінювали за інтервалом площі AUC: 0,9 - 1,0 – відмінна; 0,8 - 0,9 – дуже гарна, 0,7 - 0,8 - гарна, 0,6 - 0,7 – середня, 0,5 - 0,6 – незадовільна. Чутливість тесту визначали як відсоток пацієнтів, у яких діагностичний тест правильно виявляє певну ознаку. Специфічність тесту визначали як частку осіб, які правильно ідентифіковані як такі, що не мають цієї ознаки.

Всі отримані під час статистичного аналізу дані вважали достовірними при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕДЧАСНО
НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З НАДЗВИЧАЙНО МАЛОЮ ТА ДУЖЕ МАЛОЮ
МАСОЮ ТІЛА

Проаналізовано дані клініко-анамнестичного та лабораторного обстеження 96 передчасно народжених дітей з гестаційним віком 22 - 33 тижні.

Розподілення обстежених дітей за статтю виглядало наступним чином (табл. 3.1):

Таблиця 3.1

Розподіл дітей за статтю, n (%)

Група	Стать		p
	Хлопчики	Дівчатка	
1 група, n=46	16 (34,7)	30 (65,2)	0,0028
2 група, n=50	28 (56,0)	22 (44,0)	0,2330
Усього, n=96	44 (45,8)	52 (54,1)	0,2690

Таким чином, в 1 групі спостереження переважали дівчатка. Серед загальної когорти не визначено достовірних відмінностей статевої приналежності серед передчасно народжених дітей.

Визначали гестаційний вік передчасно народжених дітей з НММТ та ДММТ (табл. 3.2). Медіаною, мінімальним та максимальним значенням гестаційного віку для дітей 1 групи спостереження були 28 (26; 29) тижнів, для дітей 2 групи спостереження - 31 (28; 33), $p=0,0367$. Варто зазначити, що зазвичай маса тіла при народженні відповідала гестаційному віку. Діти, які залучені були до дослідження, було рандомізовано за масою тіла по групах. Але 8 (17,4 %) дітей з НММТ мали гестаційний вік 29 тижнів при відповідних критеріях до маси тіла (500 – 999 г), та 8 (16,0 %) дітей мали гестаційний вік

менше за 29 тижнів при відповідних критеріях маси тіла (1000 – 1499 г), $p=0,8953$ – без достовірних відмінностей в частоті відхилення.

Розподіл дітей по групах спостереження залежно від гестаційного віку при народженні наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Характеристика дітей груп спостереження в залежності від гестаційного віку

Ознака	Категорії дітей за гестаційним віком при народженні			
1 група				
Гестаційний вік, тижні	≤ 25	26 - 27	28	29
n (%)	2 (4,3)	11 (23,9)	25 (54,3)	8 (17,4)
2 група				
Гестаційний вік, тижні	≤ 29	30 - 31	32	33
n (%)	8 (16,0)	12 (24,0)	15 (30,0)	15 (30,0)

Серед дітей 1 групи спостереження переважна кількість дітей народилася у терміні гестації 28 тижнів (25 з 46, 54%, $p=0,001$). Діти з 2 групи спостереження переважно народились у терміні гестації 32 - 33 тижнів (30 з 50, 60,0%, $p=0,001$).

Таким чином, розподіл передчасно народжених дітей в групах із НММТ та ДММТ був рівномірним, що дозволило проводити подальший аналіз.

Було проаналізовано антенатальний анамнез передчасно народжених дітей груп спостереження та особливості розродження матерів (табл. 3.3 та табл.3.4).

Таблиця 3.3

Характеристика перебігу вагітності і пологів, n (%)

Ознака	Групи		р
	1 група, n=46	2 група, n=50	
Багатоплідна вагітність	4 (8,7)	12 (24,0)	0,0526
Екстракорпоральне запліднення	2 (4,3)	3 (6,0)	0,6556
Мати не перебувала на обліку	4 (8,7)	4 (8,0)	0,8609
Загроза переривання вагітності	13 (28,2)	10 (20,0)	0,3604
Істміко-цервікальна недостатність	7 (15,2)	4 (8,0)	0,2829
Прееклампсія	6 (13,0)	9 (18,0)	0,5017
Плацентарна дисфункція	12 (13,6)	11 (22,0)	0,3124
Передлежання плаценти	2 (4,3)	3 (6,0)	0,6556
Артеріальна гіпертензія	2 (4,3)	5 (10,0)	0,2565
Інфекції сечостатевої системи	7 (15,2)	10 (20,0)	0,5221
Передчасний розрив плідних оболонок	18 (39,1)	19 (38,0)	0,9201
Тривалий безводний період (більше 18 год)	8 (17,3)	11 (22,0)	0,5391
Відшарування плаценти/допологова кровотеча	6 (13,0)	2 (4,0)	0,1139
Хоріоамніоніт	2 (4,3)	2 (4,0)	1,000
Кесарів розтин	28 (60,8)	29 (58,0)	0,7656
ургентний	16 (57,1)	17 (58,6)	0,8432
плановий	12 (42,8)	12 (41,3)	0,8432
Народження вночі	9 (19,5)	13 (26,0)	0,4878
Кровотеча у пологах	6 (13,0)	6 (12,0)	0,8826
Дистрес плоду	13 (28,2)	10 (20,0)	0,3604
Примітка. Р - критерій Фішера			

Аналіз частоти патологічних станів антенатального анамнезу не виявив достовірних розбіжностей по групах спостереження. Аналіз частоти патологічних станів інтранатального анамнезу передчасно народжених дітей груп спостереження довів достовірну вищу частоту тяжкої асфіксії у дітей 1 групи спостереження.

Проведено порівняльний аналіз частоти патологічних станів раннього та пізнього неонатального періодів серед передчасно народжених дітей груп спостереження (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Частота патологічних станів неонатального періоду передчасно народжених дітей груп спостереження, n (%)

Ознака	Групи		p
	1 група, n=46	2 група, n=50	
1	2	3	4
Асфіксія у пологах тяжка	26 (56,5)	9 (18,0)	0,0001
Асфіксія у пологах помірна	20 (43,5)	41 (82,0)	0,0002
Вроджена пневмонія	20 (43,5)	19 (38,0)	0,5517
Сепсис ранній неонатальний	14 (30,4)	11 (22,0)	0,3733
ВШК:	22 (47,8)	17 (34,0)	0,1664
- I ступеня	0 (+2,1)	17 (100)	0,0001
- II ступеня	8 (36,4)	0 (+2,0)	0,0001
- III ступеня	14 (63,6)	0 (+2,0)	0,0001
ПВІ:	46 (100)	50 (100)	1,000
- I ступеня	10 (21,7)	24 (48,0)	0,0092
- II ступеня	26 (56,5)	26 (52,0)	0,6243
- III ступеня	10 (21,7)	0 (+2,0)	0,0015

Продовження табл. 3.4

1	2	3	4
РДС:	46 (100)	50 (100)	1,000
- 2 ст	10 (21,7)	32 (64,0)	0,0001
- 3 ст	36 (78,2)	18 (36,0)	0,0001
БЛД легка/помірна	7 (15,2)	3 (6,0)	0,1508
ВАП гемодинамічно значуща	6 (13,0)	6 (12,0)	0,8826
НЕК:	10 (21,7)	3 (6,0)	0,0249
- 2 ст	6 (13,0)	2 (4,0)	0,1139
- 3 ст	4 (8,7)	1 (2,0)	0,1314
Анемія недоношених	15 (32,6)	29 (58,0)	0,0159

На відміну від антенатального, інтранатального періодів та особливостей розродження матерів, частота патологічних станів була різною серед досліджувальних груп. Так, достовірно частіше серед дітей 1 групи спостереження спостерігалася анемія недоношених та некротизуючий ентероколіт (НЕК).

Попри те, що частота ВШК та ПВІ у дітей груп спостереження не мала достовірної відмінності, але ми отримали достовірну різницю в частоті ступеня цих патологічних уражень головного мозку. У дітей 1 групи спостереження достовірно частіше спостерігалися ВШК II та особливо III ступеня, на відміну від дітей 2 групи, у яких частіше був ВШК I ступеня. Достовірно частіше у дітей 1 групи спостереження відбувалася ПВІ 1 ступеня, на відміну від дітей 2 групи, у яких достовірно частіше зареєстрована ПВІ 1 ступня.

Всі ці патологічні явища, пов'язані не з перебігом вагітності чи пологів, а саме з незрілістю органів та систем у дітей з надзвичайно малою масою тіла та ступенем недоношеності.

Окремо вважаємо зупинитися на ВАП. Ми не отримали достовірної різниці між частотою гемодинамічно значущою ВАП у дітей 1 та 2 групи спостереження, але ця патологія відбувалася у 6,3 % дітей загальної когорти.

Ми досліджували також роль статевого диморфізму і стану артеріальної протоки у формуванні захворювань, що протікають в умовах оксидативного стресу, у передчасно народжених дітей із використанням даних дітей загальної когорти. Визначено, що важчий перебіг РДС спостерігався в хлопчиків із ВАП, а необхідність у респіраторній терапії спостерігалася достовірно частіше серед дівчаток із спонтанним закриттям ВАП ($p=0,040$). Тривалість оксигенотерапії була достовірно більшою у хлопчиків з ВАП 31 день проти 22 дні у дівчаток ($p = 0,019$). Частота діагностики та тяжчий перебіг БЛД, ретинопатії недоношених достовірно частіше було зареєстровано у хлопчиків з ВАП ($p=0,004$ та $p=0,0001$) відповідно.

Отримані нами результати свідчать про наявність більш стійкої антиоксидантної системи у передчасно народжених дітей жіночої статі. Отже, аналіз впливу ВАП на формування захворювань оксидативного стресу у передчасно народжених дітей продемонстрував ознаки статевого диморфізму, що стало підґрунтям для визначення статевих особливостей екскреції 6 – SM в нашому дослідженні.

Подальший аналіз стосувався визначення та порівняння частоти патології органів чуття – зору та слуху. Відомо, що патологію органів слуху та зору також пов'язано з незрілістю (рис. 3.1).

Але до формування ретинопатії недоношених окрім незрілості, інші фактори вносять свій внесок, такі як гіпоксія, гіпероксія, внутрішньоутробні інфекції тощо. Ми отримали дані достовірного збільшення частоти ретинопатії недоношених у дітей 1 групи у порівнянні із дітьми 2 групи. Достовірних відмінностей порушень слуху у дітей груп спостереження нами не отримано, але має все ж таки місце тенденція до збільшення частоти порушення слуху у дітей 1 групи спостереження.

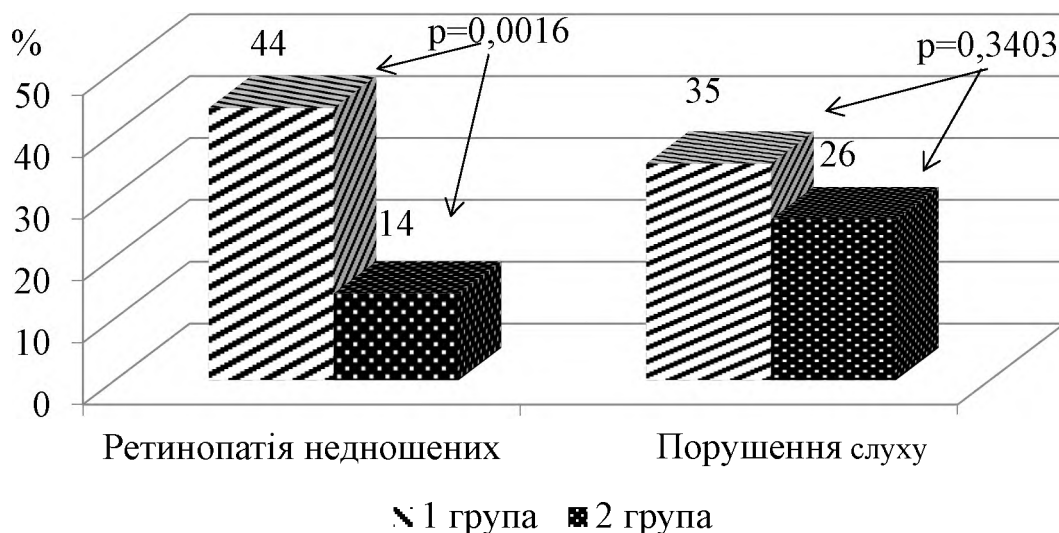


Рис.3.1 Частота ретинопатії недоношених та порушення слуху у передчасно народжених дітей груп спостереження

Проводили аналіз співвідношення частоти різних ступенів ретинопатії недоношених (рис. 3.2, рис. 3.3).

У дітей 1 групи спостерігалася ретинопатія 1, 2 та 3 ступеня. Визначено достовірне збільшення частоти ретинопатії недоношених 1 та 2 ступеня у порівнянні з ретинопатією недоношених 3 ступеня у дітей 1 групи спостереження.

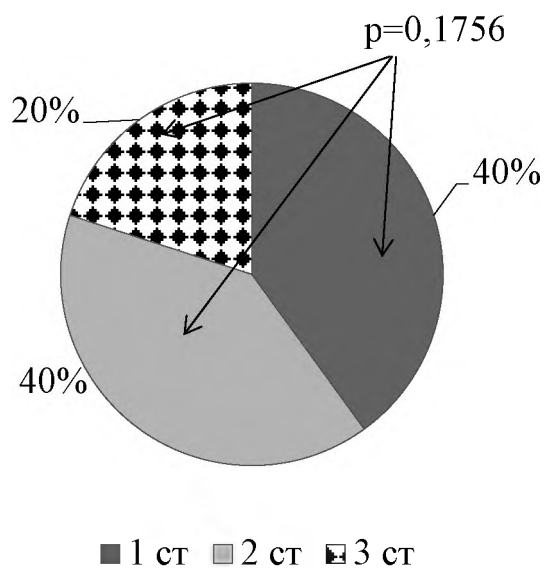


Рис. 3.2 Співвідношення частоти ретинопатії недоношених за ступенем у дітей 1 групи спостереження

На відміну від дітей 1 групи, у дітей 2 групи спостереження ретинопатія недоношених 3 ступеня не спостерігалася, втім достовірно частіше спостерігалася ретинопатія недоношених 2 ступеня (рис.3.3).

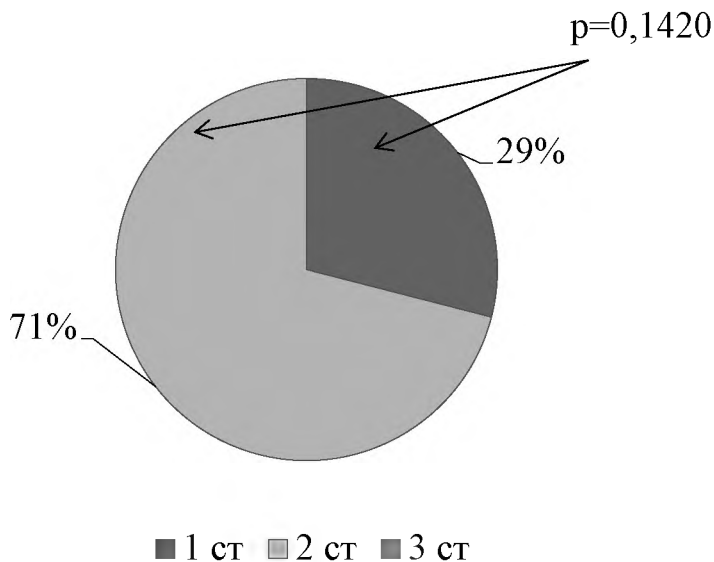


Рис. 3.3 Співвідношення частоти ретинопатії недоношених за ступенем у дітей 2 групи спостереження

Проаналізовано характер ураження слуху у передчасно народжених дітей, а саме однобічне та двобічне порушення слуху (рис. 3.4).

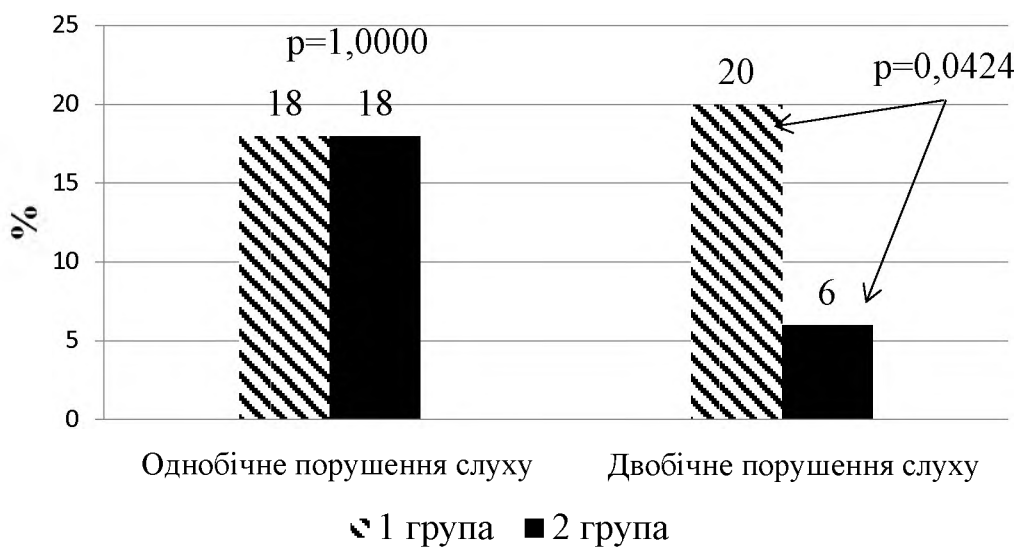


Рис. 3.4 Частота однобічного та двобічного порушення слуху у дітей груп спостереження

Визначено достовірне збільшення частоти двобічного порушення слуху у дітей 1 групи спостереження. Але $RR = 1,695$ % ДІ $0,86 - 2,99$ ($p=0,1364$).

При аналізі частоти виникнення патологічних станів з моменту концепції та після народження, а саме в неонатальний період життя передчасно народжених дітей, які народилися з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла, отримано достовірні дані збільшення частоти певних з них. Важливим для клініцистів є уявлення про ризики розвитку тих чи інших патологічних станів, які залежать від біологічних чинників, та залежать від тої чи іншої клінічної практики, яка застосовується в різних перинатальних центрах. Для в'яснення цих ризиків для когорти дітей, тобто, нашої вибірки, застосовано регресійний логістичний аналіз з визначенням відносного ризику (RR), оскільки для аналізу залучено не група контролю (здорові діти), а дві групи з патологічними станами (табл.3.5).

Таблиця 3.5

Відносний ризик (RR) виникнення патологічних станів у передчасно народжених дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла, що перенесли оксидативний стрес

Ознака	Вихідні данні				RR	95% ДІ RR
	a	b	c	d		
Тяжка асфіксія	26	20	9	41	3,14	1,64 - 5,97
ВШК II ст.	8	38	1	49	8,69	1,13 - 66,87
ВШК III ст.	14	32	1	49	15,21	2,08 - 111,19
ПВІ III ст.	10	36	1	49	10,86	1,44 - 81,63
НЕК	10	36	1	49	3,62	1,06 - 12,35
Ретинопатія недоношених	20	26	7	43	3,10	1,44 - 6,65
Порушення слуху	16	30	13	37	1,3	0,76 - 2,64
Примітка. a – діти 1 групи з ознакою; b – діти 1 групи без ознаки; c – діти 2 групи з ознакою; d – діти 2 групи без ознаки						

Отже, для дітей нашої виборчої сукупності в нашому закладі для дітей з надзвичайно малою масою тіла при народженні ранжування ризиків виникнення патологічних станів наступне: тяжка асфіксія при народженні у 3,14 раза; ретинопатія недоношених у 3,1 раза; НЕК у 3,6 раза; ВШК II ст. у 8,7 раза; ПВІ III ст. у 10,9 раза; ВШК III ст. у 15,2 раза. Всі ці ознаки можуть вважатися достовірними факторами відносного ризику, оскільки ДІ містить «1». Порушення слуху достовірно не відрізняється залежно від маси тіла, оскільки ДІ містить «1» ($p=0,3518$).

Наявність у більшості дітей обох груп асфіксії різного ступеня при народженні, РДС різного ступеня, ВШК різного ступеня передбачає гіпоксемічні процеси, які починаються перед народженням, під час народження та після народження, що віддзеркалюється станом гомеостазу. Тому подальший аналіз стосувався більш поглибленого вивчення кислотно-лужного стану пуповинної крові у дітей груп спостереження.

Визначено медіану, кватильний розмах, мінімальне та максимальне значення (варіації) рН пуповинної крові у дітей груп спостереження (рис. 3.5).

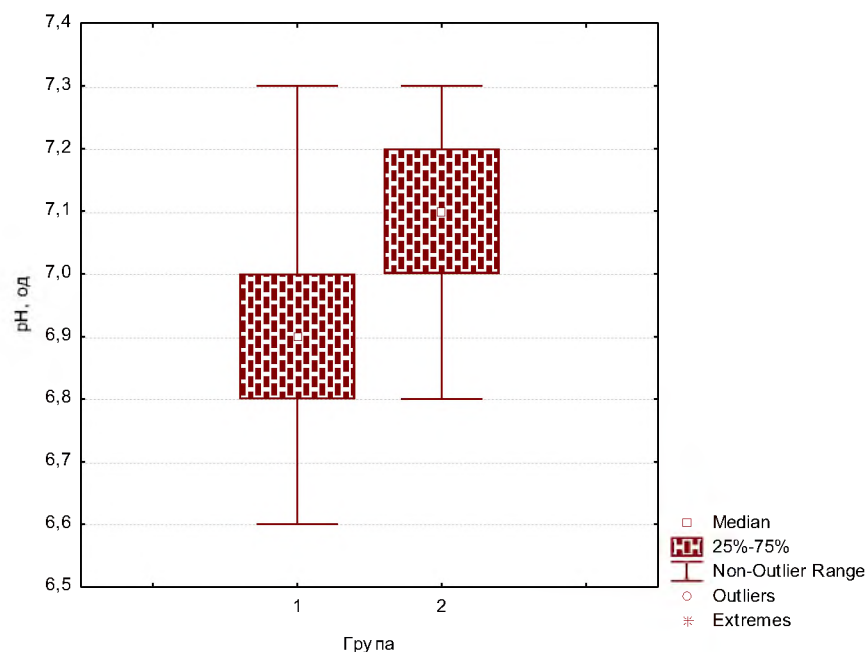


Рис. 3.5 Показники рН пуповинної крові у передчасно народжених дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла, що перенесли оксидативний стрес.

В 1 групі медіальне значення рН пуповинної крові дорівнювало 6,9 од (Lq 6,8; Uq 7,0), що відповідало стану метаболічного ацидозу тяжкого ступеня і було підставою для встановлення діагнозу тяжкої асфіксії при народженні у 26 дітей (56,5 %). Тяжкий оксидативний стрес при народженні призводить до незворотних порушень в системі гомеостазу, що спричинило високі показники летальності в цій групі пацієнтів (18 дітей, 39 %).

В 2 групі медіальне значення рН пуповинної крові дорівнювало 7,1 од (Lq 7,0; Uq 7,2), що було розцінено як помірний метаболічний ацидоз.

Міжгрупове порівняння показників рН пуповинної крові виявило ознаки метаболічного ацидозу у новонароджених обох груп, із достовірним зрушенням в бік тяжкого ацидозу у дітей 1 групи спостереження, $p=0,0001$ (табл. 3.7). Це свідчить про більш впливовий оксидативний стрес при народженні у дітей з НММТ, вищі ризики негативних наслідків дії гіпоксії-ішемії, гіпероксії та вільнорадикального ушкодження в цій групі пацієнтів.

Визначено медіану, кватильний розмах, мінімальне та максимальне значення (варіації) ВЕб пуповинної крові у дітей груп спостереження (рис.3.6).

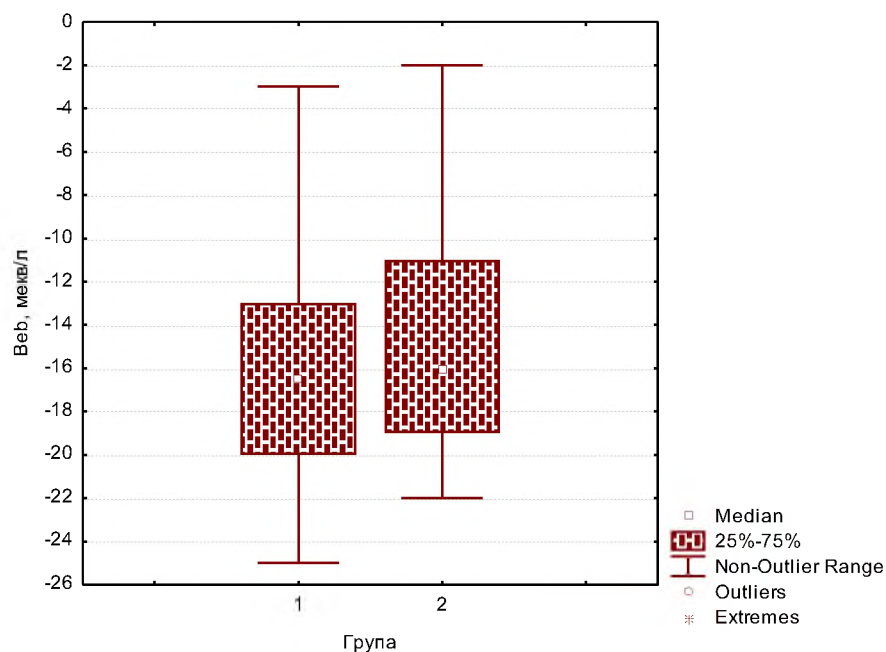


Рис. 3.6 Показники ВЕб пуповинної крові у передчасно народжених дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла, що перенесли оксидативний стрес.

Порівняння рівнів дефіциту буферних основ пуповинної крові ВЕб немовлят із надзвичайно та дуже малод масою тіла при народженні мало різну графіку варіації, але не виявило достовірної різниці при порівнянні груп, попри те, що спостерігалось значне збільшення цього дефіциту у передчасно народжених дітей обох груп (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Характеристика рН та ВЕб пуповинної крові у дітей з НММТ та ДММТ, що перенесли оксидативний стрес.

Ознака	Групи		Р
	1 група, n=46	2 група, n=50	
рН пуповинної крові, од. Me (Lq; Uq)	6,9 (6,8; 7,0)	7,1 (7,0; 7,2)	0,0001
ВЕб пуповинної крові, мекв/л Me (Lq; Uq);[min; max]	-16,5 (-20; -13) [-25; -3]	-16 (-19; -11) [-22; -2]	0,2287
Примітка. Р за критерієм MW			

Відсутність різниці в дефіциті буферних основ у групах спостереження розцінено нами як результат незрілого регулювання кислотно-лужного стану крові у передчасно народжених дітей з обох груп.

При зіставленні отриманих даних про більш тяжкий оксидативний стрес при народженні та незрілість механізму регуляції кислотно-лужного стану у дітей з НММТ, можна зробити висновок про більший ризик тяжкого перебігу та несприятливих наслідків перинатальної патології в цій групі.

Летальні наслідки спостерігалися у 20 дітей серед 96 дітей загальної когорти (летальність – 20,83 %). Але вони мали різницю за частотою залежно від маси тіла при народженні: 39 % та 4 % відповідно до груп, RR = 9,23, 95 % ДІ 2,75 - 37,80, p= 0,0020.

Летальні наслідки були зумовлені поєднанням перинатальної патології. Основними причинами смерті були внутрішньошлунчковий крововилив у 12 (54,5 %), важка асфіксія у 7 (31,8 %), неонатальний сепсис у 2 (9,1 %) і некротизуючий ентероколіт у 1 (4,5 %). Отже, ризик летального наслідку у дитини, яка народилася з НММТ у 9 разів зростає у порівнянні з дитиною, яка народилася з ДММТ, що підтверджено багатьма дослідженнями, які зазначають, що продовження вагітності навіть на кожний день зменшує смертність та інші наслідки передчасного народження [3, 96 - 100].

Висновки до Розділу 3

1. Для матерів загальної когорти дітей з НММТ та ДММТ найбільш характерними під час вагітності були: передчасний розрив плідних оболонок – 37 (38,5 %), загроза переривання вагітності – 23 (23,9 %), тривалий безводний період – 19 (19,7 %), інфекції сечостатевої системи – 17 (17,7 %), багатоплідна вагітність – 16 (16,6 %), але без достовірної різниці залежно від маси тіла дітей при народженні.
2. У матерів дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла при народженні не визначено різниці в частоті патологічних станів під час пологів залежно від маси тіла дітей, але характерним були: розродження шляхом операції кесарського розтину – 57 (59,5 %), дистрес плоду – 23 (23,9 %).
3. Під час пологів у дітей з надзвичайно малою масою тіла достовірніше спостерігається інтранатальна тяжка асфіксія у порівнянні із дітьми з дуже малою масою тіла при народженні у 3,14 разів (RR = 3,14, 95% ДІ 1,64 - 5,97).
4. Для загальної когорти дітей з НММТ та ДММТ характерними були патологічні стани у неонатальний період: РДС (100 %), ПВІ (100 %), анемія недоношених – 44 (45,8 %), ВШК – 39 (40,6%), вроджена пневмонія – 39 (40,6 %), порушення слуху – 29 (30,2 %), ретинопатія недоношених – 27 (28,1 %), неонатальний сепсис – 25 (26,0 %), БЛД – 20 (20,8 %).

5. У передчасно народжених дітей з надзвичайно малою масою тіла у порівнянні з дітьми з дуже малою масою тіла в неонатальний період достовірно частіше спостерігаються ВШК II ст. у 9 разів (RR = 8,69, 95% ДІ 1,13 – 66,87); ВШК III ст. у 15 разів (RR = 15,21, 95% ДІ 2,08 – 111,19); ПВІ III ст. у 11 разів (RR = 10,86, 95% ДІ 1,44 - 81,63); НЕК у 4 рази (RR = 3,62, 95% ДІ 1,06 - 12,35); ретинопатія недоношених у 3 рази (RR = 3,10, 95% ДІ 1,44 - 6,65). БЛД – не отримано різниці
6. У дітей з надзвичайно малою масою тіла достовірно частіше спостерігається двобічне порушення слуху (19,5 %) у порівнянні із дітьми з дуже малою масою тіла при народженні (6,0 %), $p=0,04$.
7. Отримано достовірну різницю між показниками кислотно-лужного стану пуповинної крові серед передчасно народжених дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла при народженні, рН пуповинної крові: 6,9 та 7,1 од відповідно, із зрушенням в бік тяжкого ацидозу у дітей з НММТ, $p=0,0001$.

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1. Klimenko T, Kuzienkova G. Clinical and morphological correlates of pineal gland function in infants with extremely low body weight. *Neonatal. hіr. perinat. med.* 2022 Aug.8;12(2(44):29-33. doi: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.5.
2. Клименко ТМ, Сороколат ЮВ, Карапетян ОЮ, Кононович МІ, Кузенкова АА. Роль полового диморфізма и состояния артериального протока в формировании заболеваний, протекающих в условиях оксидативного стресса, у преждевременно рожденных детей. *Georgian Medical News.* 2022 Jan 1 (322):109 – 114.

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА РІВНЯ 6-СУЛЬФАТОКСИМЕЛАТОНІНУ В СЕЧІ У
ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З НАДЗВИЧАЙНО МАЛОЮ ТА
ДУЖЕ МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА

4.1 Характеристика рівня 6-сульфатоксимелатоніну в сечі в 1 добу життя у передчасно народжених дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла

Одним із завдань даного дослідження було визначення рівня 6 - SM в сечі в 1 добу життя та встановлення його діагностичної і прогностичної інформативності у формуванні перебігу патології та летальних наслідків у передчасно народжених дітей.

Тому проводили аналіз показників 6 - SM в сечі, отриманої в першу добу життя, у дітей 1 та 2 груп спостереження з визначенням основних статистичних характеристик та подальшим їх порівнянням (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Статистична характеристика 6 –SM сечі у передчасно народжених дітей
груп спостереження в першу добу життя, пг/мл**

Показник	Групи		P
	1 група, n=46	2 група, n=50	
Медіана (min; max)	120,0 (7,0; 501,0)	348,5 (10,0; 531,0)	0,0010
95 % ДІ	78,55 - 238,16	208,61 - 448,50	
Примітка. P за критерієм MW			

Одержано результати статистично значущої різниці в екскреції 6 – SM у дітей груп спостереження, а саме зменшення медіани у дітей 1 групи спостереження. Для наочної візуалізації варіації екскреції 6 – SM з сечею проведено графічне зображення кожного показника (рис.4.1).

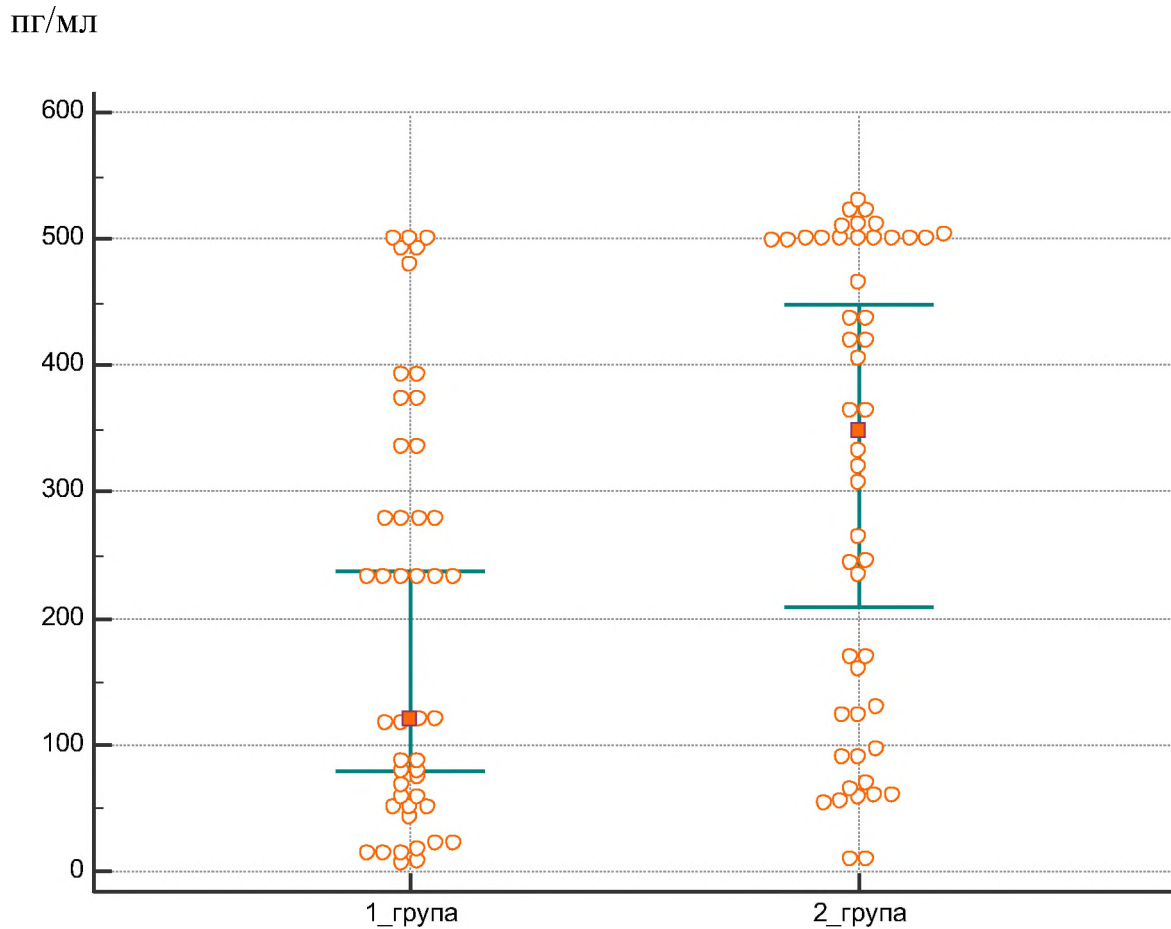


Рис. 4.1 Значення та розподіл 6 – SM в сечі у передчасно народжених дітей 1 та 2 групи спостереження у першу добу життя

Графічно варіації показників не відрізняються, окрім зменшення медіанного значення, Lq та Uq у дітей 1 групи спостереження.

Оскільки функціонування ендокринних органів здебільшого залежать від статі та мають статеву різницю, ми провели аналіз визначення екскреції 6 – SM з сечею окремо у хлопчиків та дівчаток залежно від маси тіла при народженні.

Аналізом не визначено достовірної різниці між показниками екскреції 6 – SM в сечі у хлопчиків та дівчаток серед дітей 1 групи спостереження (MW test, $p=0,3669$): Me 97,5 (min 7,0; max 501,0) й 95 % ДІ 47,97 - 335,00 пг/мл для

хлопчиків та Me 233,0 (min 86,62; max 235,15) й 95 % ДІ 86,62 - 235,15 пг/мл у першу добу життя (рис.4.2).

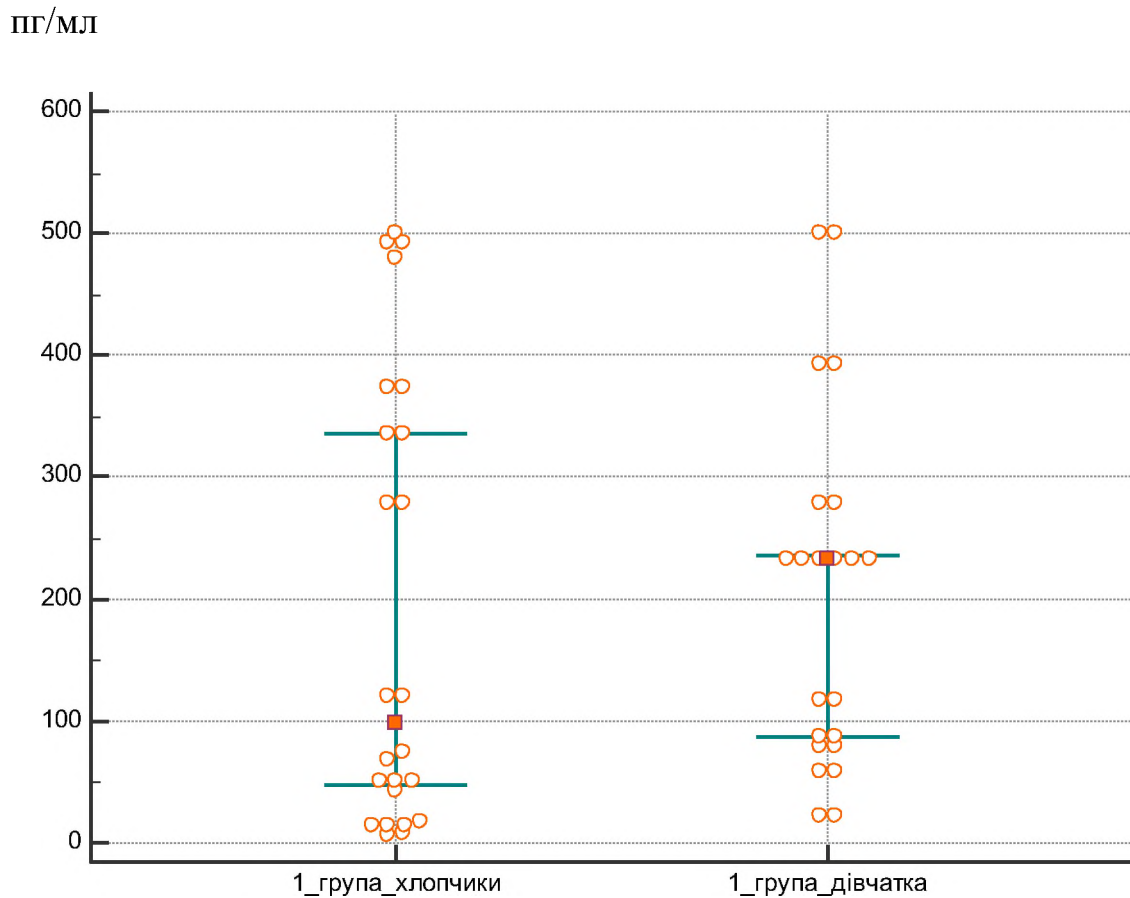


Рис. 4.2 Значення та розподіл 6 – SM в сечі у передчасно народжених дітей з надзвичайно малою масою тіла при народженні залежно від статі в першу добу життя

Попри те, що не отримано достовірної різниці в значеннях 6 – SM в сечі між хлопчиками та дівчатками, графіка розподілу його значень (рис.4.2), демонструє, що медіана у дівчаток більше за медіану хлопчиків. Це передбачає той факт, що для встановлення гендерних різниць в екскреції 6 – SM серед дітей з надзвичайно малою масою тіла потрібні подальші наукові дослідження зі збільшенням виборчої сукупності для формування остаточних висновків.

Проведено визначення варіації та значень β – SM в сечі у передчасно народжених дітей з дуже малою масою тіла при народженні залежно від статі в першу добу життя (рис.4.3).

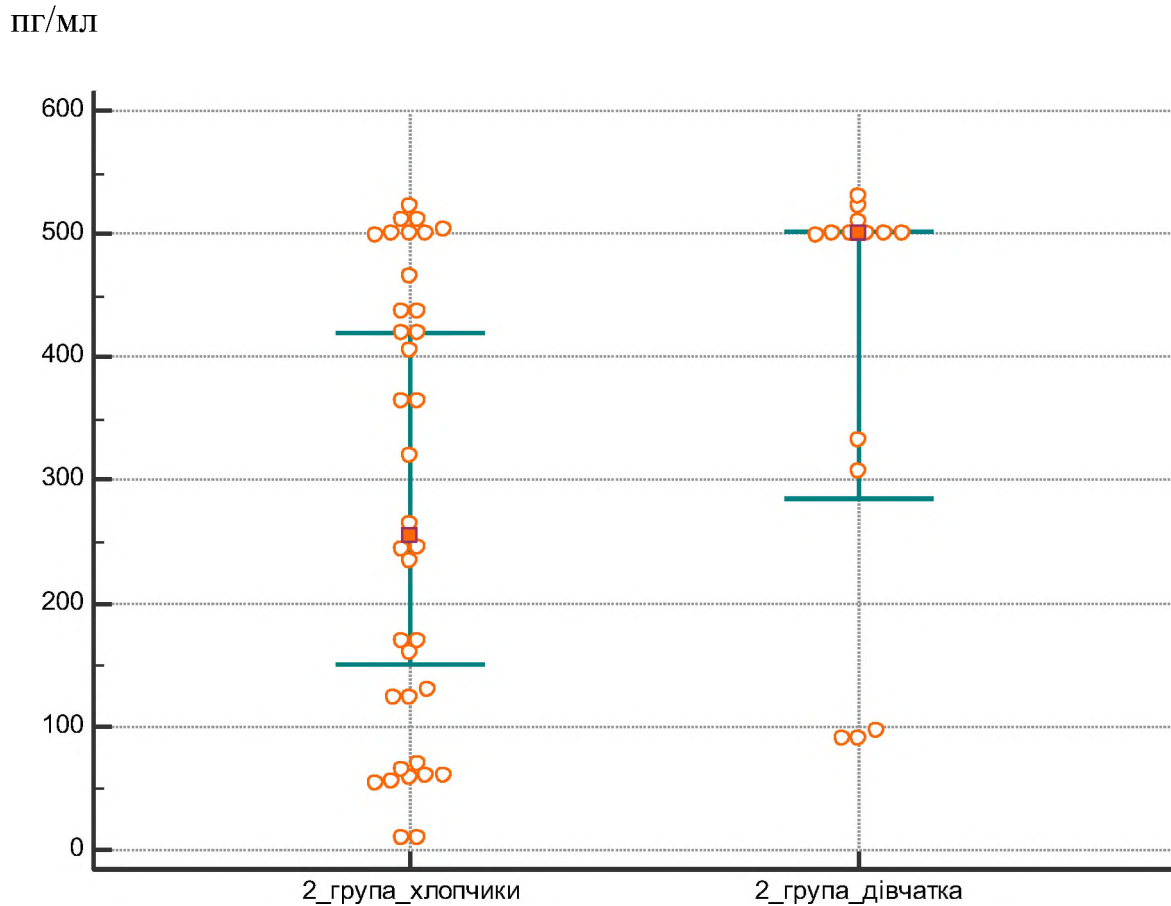


Рис. 4.3 Значення та розподіл β – SM в сечі у передчасно народжених дітей з дуже малою масою тіла при народженні залежно від статі в першу добу життя

На відміну від дітей 1 групи, серед дітей 2 групи спостереження нами отримано достовірну різницю в показниках β – SM в сечі залежно від статі зі збільшенням значень у дівчаток (MW test, $p=0,0035$): Me 255,0 (min 10,0; max 523,0) й 95 % ДІ 149,76 - 419,00 пг/мл для хлопчиків та Me 500,0 (min 90,00; max 531,00) й 95 % ДІ 285,00 - 501,93 пг/мл. у першу добу життя

Отже, враховуючи тенденцію до збільшення значень β – SM в сечі у дівчаток з надзвичайно малою масою тіла при народженні в першу добу життя

та достовірне збільшення значень β – SM в сечі у дівчаток з дуже малою масою тіла при народженні в першу добу життя, можна зробити висновок, що існують статеві розбіжності із збільшенням показників саме у дітей жіночої статі, що потребує подальших наукових досліджень в цьому напрямку.

Проведено аналіз значень та варіації показника β – SM в сечі в першу добу життя у дітей груп спостереження залежно від летального наслідку (рис. 4.4).

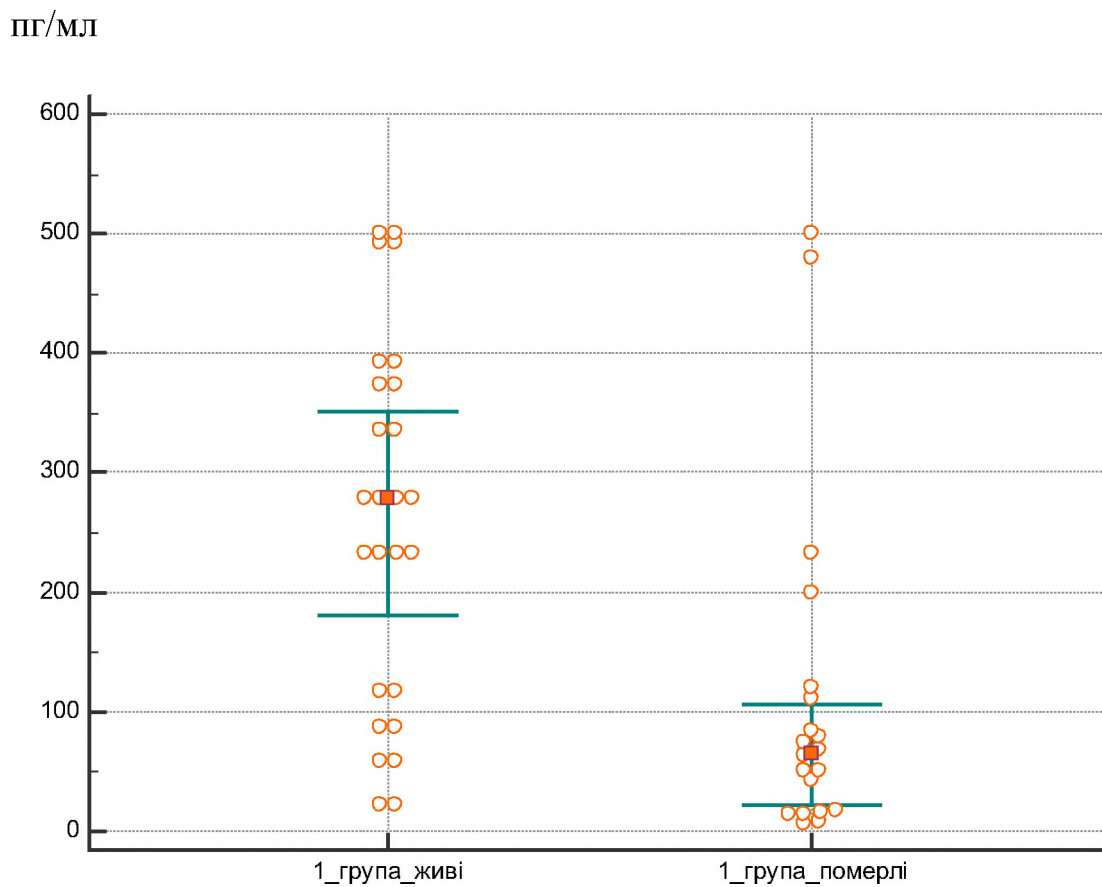


Рис. 4.4 Значення та розподіл β – SM в сечі в першу добу життя у передчасно народжених дітей з надзвичайно малою масою тіла при народженні залежно від летального наслідку.

Результати аналізу вмісту β – SM в сечі в першу добу життя у передчасно народжених дітей з надзвичайно малою масою тіла при народженні залежно від летального наслідку, продемонстрували статистично значуще зменшення

його у дітей обох груп, які мали несприятливі наслідки неонатального періоду (MW test, $p=0,0006$): Me 180,6 (min 22,0; max 501,0) й 95 % ДІ 180,66 – 352,14 пг/мл у дітей, які вижили та Me 65,5 (min 7,00; max 501,00) й 95 % ДІ 22,07 – 106,42 пг/мл у дітей, які померли. Аналогічні дані отримано з порівняння вмісту 6 – SM в сечі в першу добу життя у передчасно народжених дітей з дуже малою масою тіла при народженні, але, як видно з рис.4.5, кількість померлих в цій групі дітей була дуже мала.

пг/мл

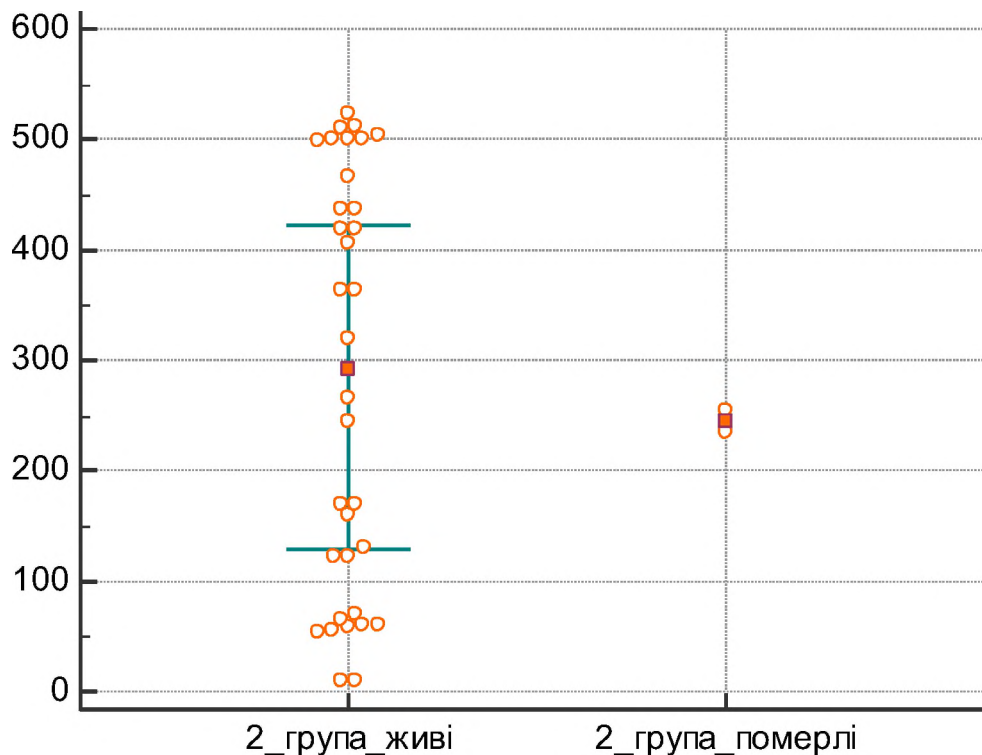


Рис. 4.5 Значення та розподіл 6 – SM в сечі в першу добу життя у передчасно народжених дітей з дуже малою масою тіла при народженні залежно від летального наслідку.

Тому ми провели аналіз порівняння вмісту 6 – SM в сечі в першу добу життя у передчасно народжених дітей загальної когорти (1 та 2 груп порівняння) залежно від летального наслідку (рис 4.6).

Для загальної когорти дітей вміст 6 – SM в сечі в першу добу життя залежно від летального наслідку характеризувався достовірним зменшенням його у дітей обох груп, які мали несприятливі наслідки неонатального періоду (MW test, $p=0,0004$): Me 279,00 (min 10,0; max 523,0) й 95 % ДІ 170,00 – 364,54 пг/мл у дітей, які вижили та Me 71,5 (min 7,00; max 501,00) й 95 % ДІ 40,87 – 123,73 пг/мл у дітей, які померли.

пг/мл

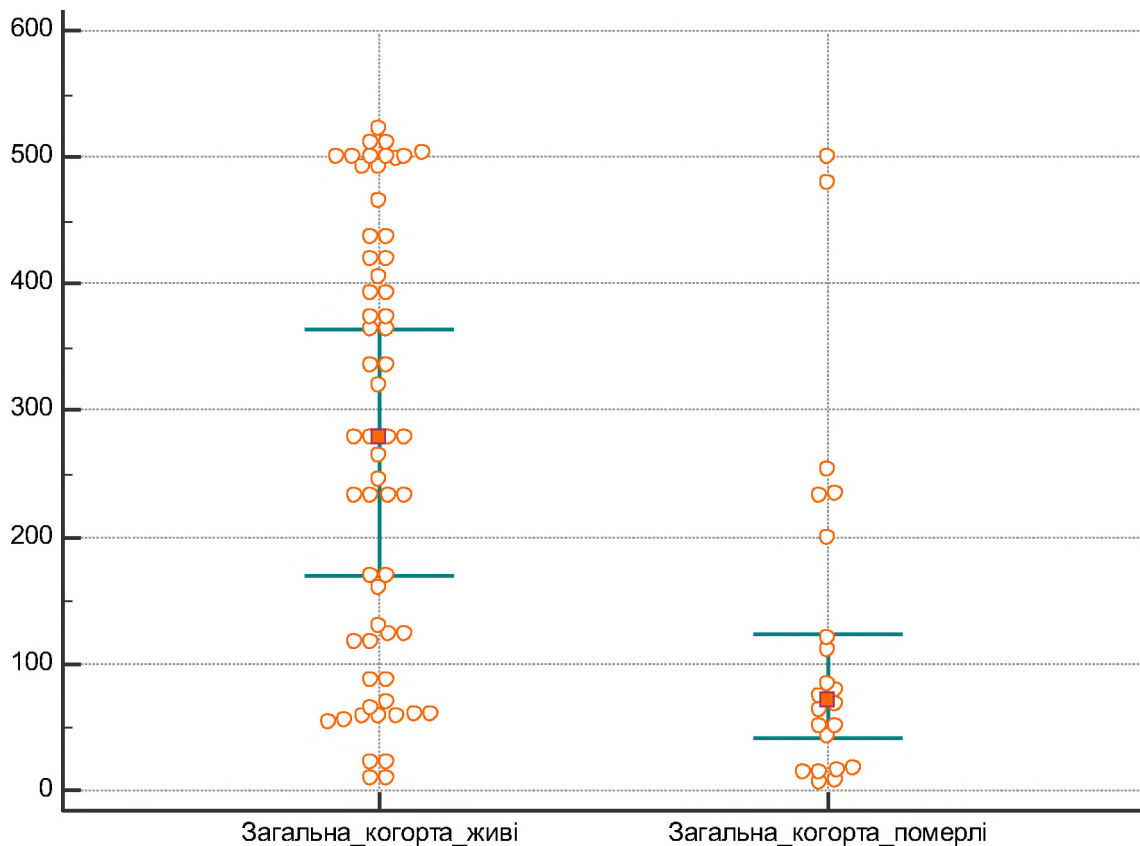


Рис. 4.6 Значення та розподіл 6 – SM в сечі в першу добу життя у передчасно народжених дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла при народженні залежно від летального наслідку.

Отже, достатній та високий рівень екскреції 6 – SM з сечею в першу добу життя можливо пов'язано з основними біологічними процесами адаптації ендокринної системи людини до позаутробного існування або внаслідок такого стресорного фактора, як передчасні пологи. Низькі значення вмісту 6 –

SM в сечі в першу добу життя можуть свідчити на користь декомпенсації продукції мелатоніну ще під час внутрішньоутробного життя, або виснаження його продукції під час стресу (народження при надзвичайному ступені незрілості), що характерно для передчасно народжених дітей з надзвичайно малою масою тіла. Продемонстровано у передчасно народжених дітей чоловічої статі з надзвичайно малою масою тіла достовірне зменшення вмісту 6 – SM в сечі в першу добу життя у порівнянні з дітьми жіночої статі. Продемонстровано достовірне зменшення вмісту 6 – SM в сечі в першу добу життя у передчасно народжених дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла, які мали летальні наслідки, у порівнянні з дітьми, які вижили.

4.2 Характеристика рівня 6-сульфатоксимелатоніну в сечі у 10 - 14 добу життя у передчасно народжених дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла

Для вирішення ще одного завдання дослідження, а саме: дослідити рівень 6 – SM в сечі у 10 - 14 добу життя у передчасно народжених дітей із терміном гестації менш ніж 33 тижні, проведено аналіз з урахуванням основних описових статистичних даних показника, його дистрибуції. Проведено міжгрупове та внутрішньогрупове порівняння показників 6 – SM в сечі з використанням критерію Wilcoxon з метою визначення особливостей динамічних змін окремо у дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла при народженні упродовж певного часу. Представлено характеристику 6 – SM сечі, отриманої на 10 - 14 день життя у дітей 1 та 2 груп спостереження з визначенням основних статистичних характеристик та подальшим їх порівнянням (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Статистична характеристика 6 –SM сечі у передчасно народжених дітей груп спостереження на 10 – 14 день життя, пг/мл

Показник	Групи		P
	1 група, n=26	2 група, n=48	
Медіана (min; max)	97,5 (15,0; 501,0)	70,5 (6,0; 501,0)	0,0806
95 % ДІ	58,54 – 102,15	54,73 - 136,00	
Примітка. P за MW test			

Аналізом не отримано статистично значущу розбіжність вмісту 6 - SM в сечі у передчасно народжених дітей груп спостереження на 10 – 14 день життя залежно від маси тіла при народженні.

Окремо нами проведено аналіз змін екскреції 6 – SM з сечею по групах спостереження.

Динаміка екскреції 6 – SM з сечею на 1 добу життя та на 10 – 14 день життя у дітей 1 групи спостереження представлена в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Характеристика вмісту 6 –SM сечі у передчасно народжених дітей 1 групи спостереження в 1 добу життя та на 10 – 14 день життя, пг/мл

Показник	Групи		P
	1 група, n=26	1 група, n=26	
Медіана (min; max)	279,0 (22,0; 501,0)	97,5 (15,0; 501,0)	0,0019
95 % ДІ	180,66 - 352,14	58,54 – 102,15	
Примітка. P за WSRT			

Оскільки аналіз Wilcoxon передбачає використання залучення даних пацієнтів, хто мав обидва значення на 1 добу та на 10 - 14 добу, тому

виключено з аналізу дітей, хто мав одне значення, та тих, хто помер. Отримано статистично значущу розбіжність вмісту 6 – SM в сечі на 1 добу життя та на 10 – 14 день життя у дітей 1 групи спостереження. За табличними даними визначено достовірне зменшення медіанних значень та відносно рівнозначні мінімальні та максимальні значення. Тому з метою визначення варіації вмісту в 6 – SM в динаміці спостереження у дітей 1 групи проведено графічний аналіз, дані якого представлено на рис. 4.7. Зазначаємо, що даний аналіз проведено у дітей, які вижили. Аналогічно проведено аналіз динаміки змін екскреції 6 – SM з сечею у передчасно народжених дітей 2 групи спостереження на 1 добу життя та на 10 – 14 день життя (табл. 4.4).

пг/мл

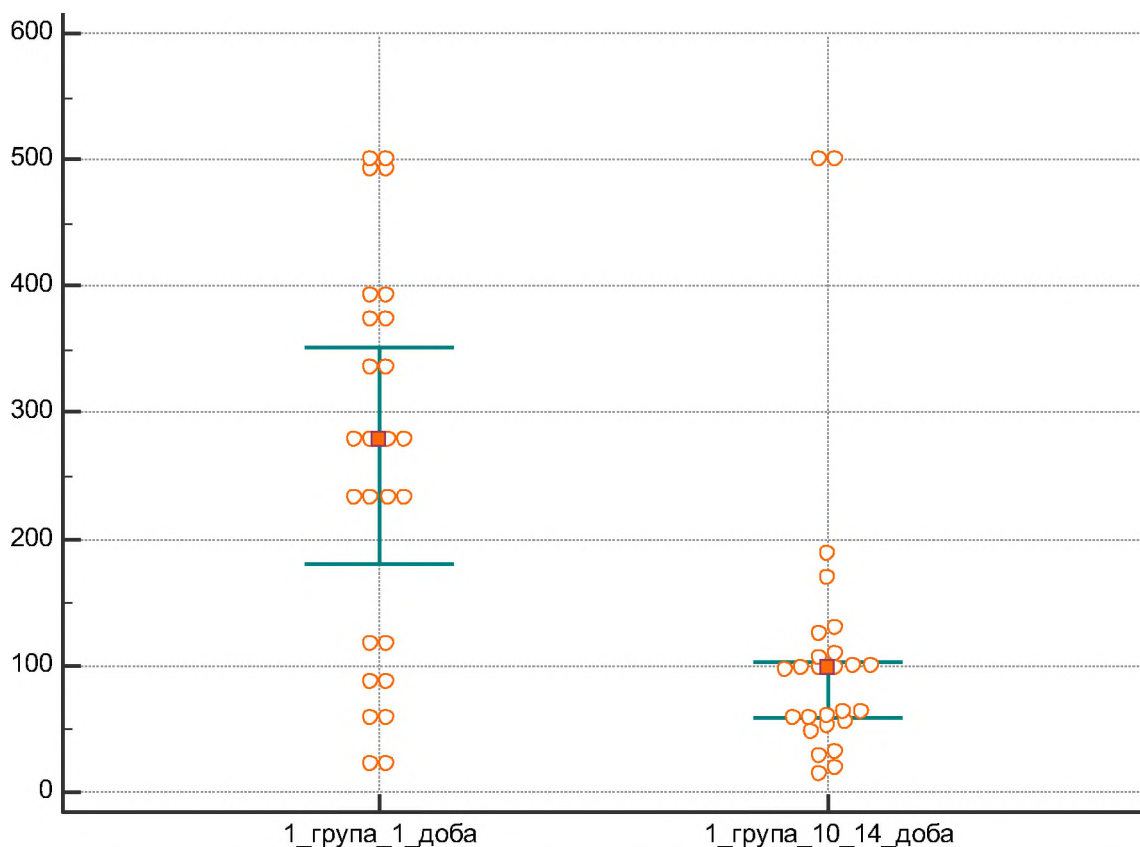


Рис. 4.7 Значення та розподіл 6 – SM в сечі в першу добу та на 10 -14 день життя у передчасно народжених дітей з надзвичайно малою масою тіла.

Таблиця 4.4

Характеристика вмісту 6 –SM сечі у передчасно народжених дітей 2 групи спостереження в 1 добу життя та на 10 – 14 день життя, пг/мл

Показник	Групи		P
	2 група, n=48	2 група, n=48	
Медіана (min; max)	299,6 (10,0; 531,0)	70,5 (6,0; 501,0)	0,0021
95 % ДІ	170,00 – 437,00	54,73 - 136,00	
Примітка. P за WSRT			

Статистичним аналізом внутрішньогрупового порівняння доведено достовірне зменшення концентрації 6 – SM в сечі у дітей 2 групи спостереження, а його варіація представлена на графіку (рис. 4.8).

пг/мл

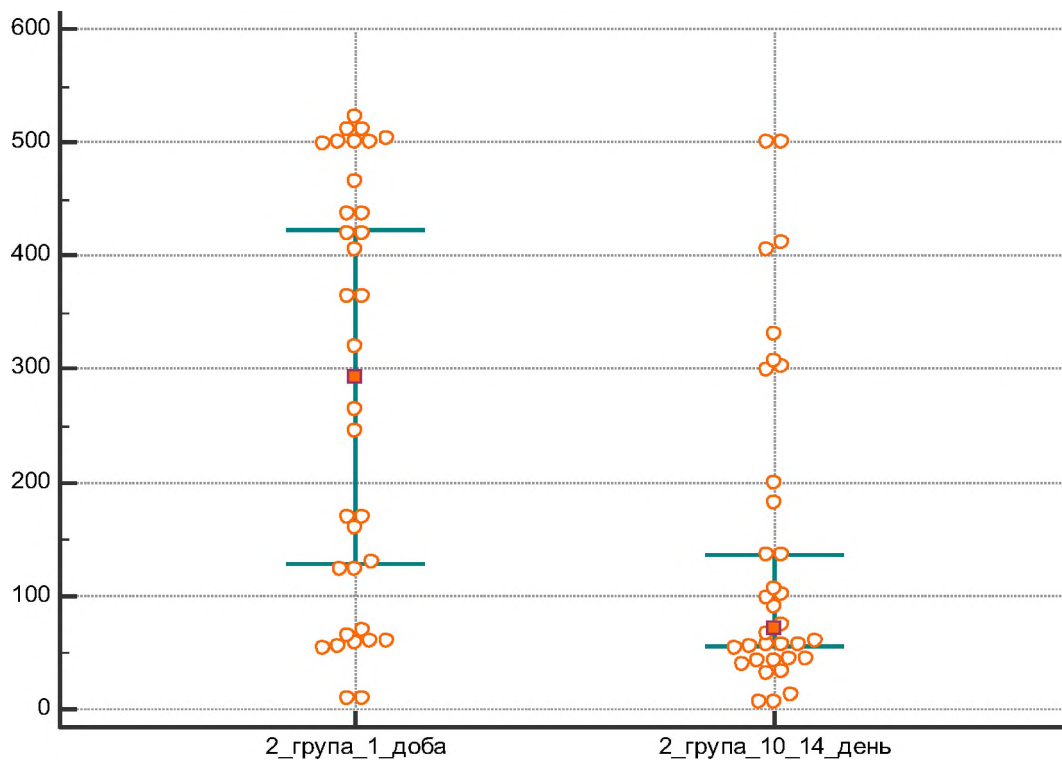


Рис. 4.8 Значення та розподіл 6 – SM в сечі в першу добу та на 10 - 14 день життя у передчасно народжених дітей з дуже малою масою тіла при народженні.

Оскільки нами попередньо визначено статеві відмінності в екскреції 6 – SM у дітей в першу добу життя, проводили аналіз таких й на 10 - 14 дні життя. Проведено оцінювання статевої розбіжності вмісту 6 – SM в сечі у дітей 1 групи спостереження на 10 - 14 дні життя (рис.4.9).

пг/мл

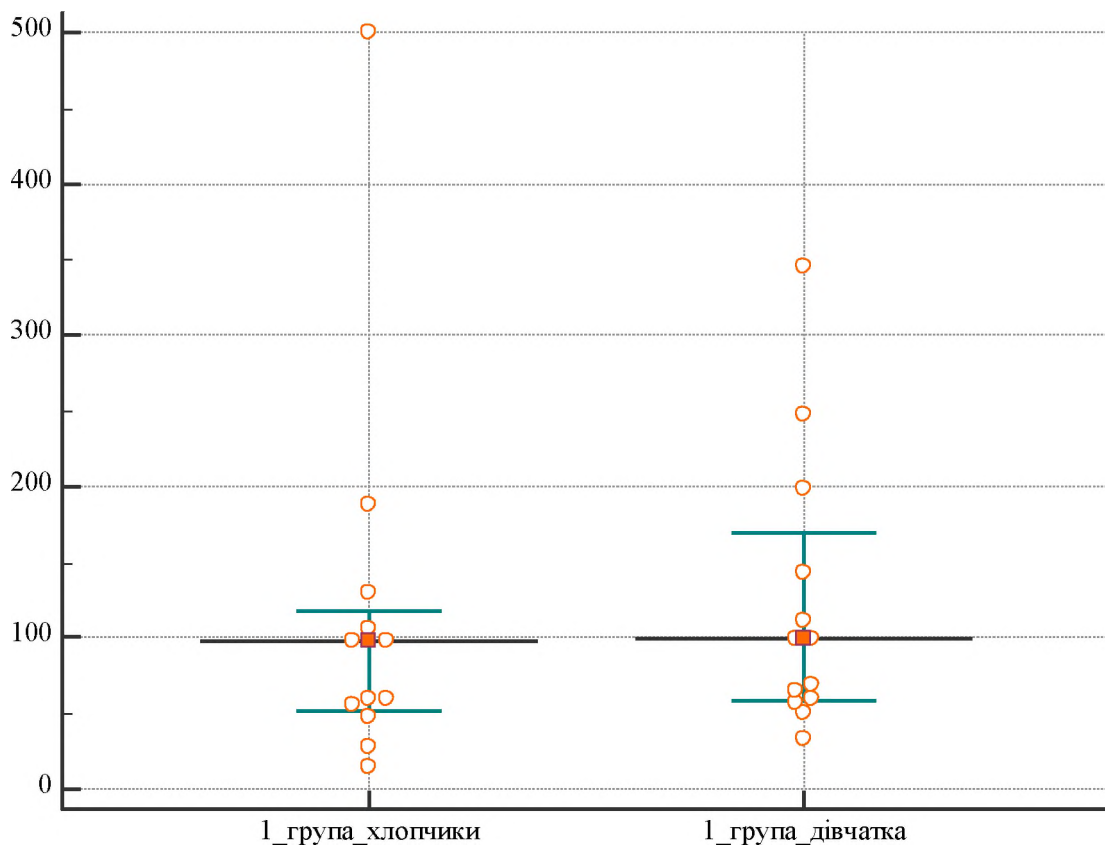


Рис. 4.9 Значення та розподіл 6 – SM в сечі у передчасно народжених дітей з надзвичайно малою масою тіла при народженні залежно від статі на 10 – 14 день життя.

Аналізом не визначено достовірної різниці між показниками екскреції 6 – SM в сечі у хлопчиків та дівчаток серед дітей 1 групи спостереження (MW test, $p=0,3694$): Me 98,0 (min 15,0; max 501,0) й 95 % ДІ 51,72 - 117,24 пг/мл для хлопчиків та Me 99,0 (min 33,00; max 345,00) й % ДІ 58,59 - 168,76 пг/мл для дівчаток на 10 – 14 день життя.

Проведено оцінювання статевої розбіжності вмісту 6 – SM в сечі у дітей 2 групи спостереження на 10 - 14 дні життя (рис.4.10).

пг/мл

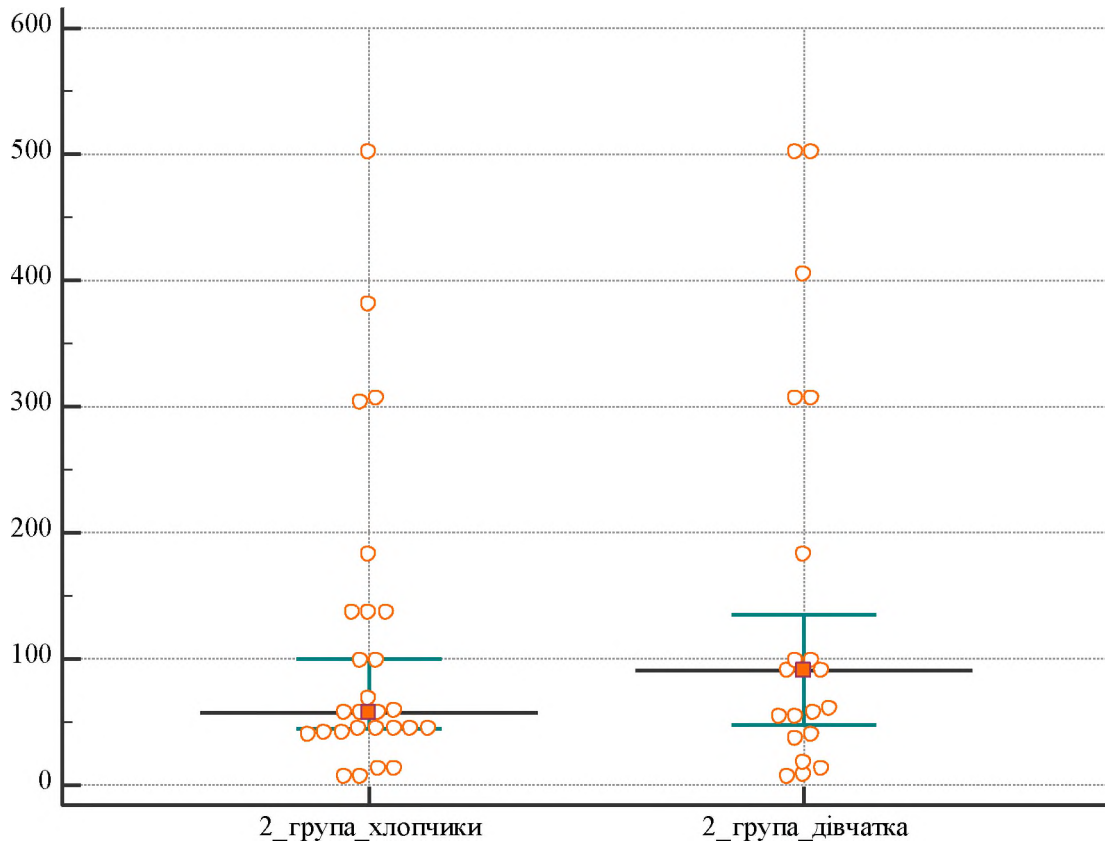


Рис. 4.10 Значення та розподіл 6 – SM в сечі у передчасно народжених дітей з дуже малою масою тіла при народженні залежно від статі на 10 – 14 день життя.

Аналізом не визначено достовірної різниці між показниками екскреції 6 – SM в сечі у хлопчиків та дівчаток серед дітей 2 групи спостереження (MW test, $p=0,5817$): Me 57,0 (min 6,0; max 501,0) й % ДІ 44, - 100,74 пг/мл для хлопчиків та Me 90,0 (min 7,00; max 501,0) й % ДІ 47,84 - 134, пг/мл для дівчаток на 10 – 14 день життя. Варто зазначити, що відбувається тенденція до збільшення рівня 6 – SM в сечі у дівчаток з ДММТ.

Отже, статеві відмінності екскреції 6 – SM з сечею визначено лише у передчасно народжених дітей з ДММТ у першу добу життя з достовірним

збільшенням показників у дівчаток. Не визначено статевих відмінностей екскреції 6 – SM з сечею у передчасно народжених дітей з НММТ та ДММТ при народженні на 10 – 14 день життя, але відбувається тенденція до вищих показників у дівчаток, що потребує подальших наукових досліджень в цьому напрямку.

4.3 Діагностично-прогностична інформативність 6-сульфатоксимелатоніну сечі у перебігу патології у передчасно народжених дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла

Як було визначено на попередніх етапах дослідження, на перебіг неонатального періоду життя передчасно народжених дітей з НММТ та ДММТ впливають багато факторів анте-, інтра- та постнатальних. На розвиток та прогресування патології у них суттєво впливають не лише несприятливі фактори внутрішньоутробного розвитку дитини, а й незрілість дитини та її індивідуальні біологічні властивості.

У сучасних умовах надання медичної допомоги передчасно народженим дітям із використанням високотехнологічного ведення таких дітей (первинна реанімація, респіраторна підтримка, замісна терапія екзогенним сурфактантом, корекція гемодинамічних порушень, інфекційний контроль та багато іншого) все ж таки неможливо передбачити перебіг неонатального періоду у конкретному індивідуальному випадку. Оскільки перебіг залежить від низки таких факторів, як неспецифічність клінічної картини окремих нозологічних форм, статі, клінічної практики центру, де народилася дитина, індивідуальних спроможностей адаптації дитини, зрілість механізмів авторегуляції, сукупність коморбідних станів та багато іншого.

Отже, багатьма дослідниками продовжується пошук прогностичного інформування перебігу неонатального періоду життя передчасно народжених дітей, для чого було розроблено декілька клінічних шкал. Але вони широко не

використовуються в рутинній практиці лікаря-неонатолога, оскільки займають тривалий час.

Оригінальністю нашого дослідження є визначення динамічного оцінювання клінічного різноманіття, тяжкості перебігу та варіабельності наслідків патології у передчасно народжених новонароджених з НММТ та ДММТ, а саме: гіпоксичне ураження ЦНС, геморагічне ураження ЦНС, РДС, БЛД, ретинопатія недоношених, порушення слуху, летальний випадок.

З метою прогнозування розвитку патологічних станів та летальних випадків у цієї категорії передчасно народжених дітей збирали сечу для визначення 6 – сульфатоксимелатоніну з подальшим застосуванням ROC – аналізу.

Визначали крапку відсічки «cut-off» з достовірними показниками специфічності та чутливості для кожної окремою нозологічної форми або патологічного стану. Для ROC – аналізу використовувалися як дані окремо по групах, так і дані загальної когорти. Оскільки результати ROC – аналізу по групах не відрізнялися від загальної когорти, окрім летальних наслідків, наводимо результати загальної когорти.

Оскільки всі без виключення (100 %) передчасно народжені діти загальної когорти, які перебували під нашим спостереженням, мали РДС різного ступеня, прогнозувати цю патологію із застосуванням сучасних методів статистики не представилося можливим.

Першим кроком ROC-аналізу було визначення взаємозв'язку між рівнем 6 – SM в сечі в першу добу життя та гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС. Результати аналізу демонструють, що його рівень > 245 пг / мл більш асоційований з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС з чутливістю 71,4 % (% ДІ 47,8 - 88,7), специфічністю 77,8% (% ДІ 40,0 - 97,2) без статистично значущої достовірності (рис.4.11).

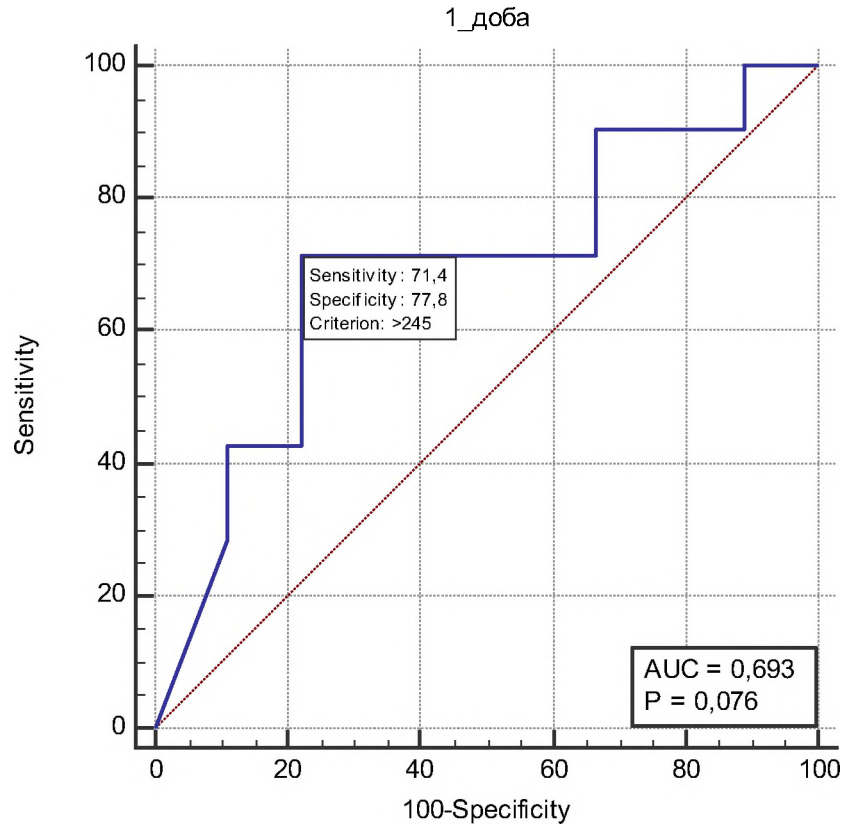


Рис.4.11 Результати ROC-аналізу для взаємозв'язку б – SM сечі у передчасно народжених дітей з НММТ та ДММТ в першу добу життя та ГІЕ.

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою $AUC=0,693$ (середня якість моделі), при рівні статистичної достовірності $p=0,0764$ (рис. 4.11). Машинограма результатів ROC-моделі до рис. 4.11 наведена в Додатку А (рис.А.1).

Визначали взаємозв'язок між рівнем б – SM в сечі на 10 - 14 добу життя та гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС. Результати аналізу демонструють, що його рівень > 45 пг / мл більш передбачає асоціацію з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС з чутливістю 85,7 % (% ДІ 63,7 - 97,0), специфічністю 55,6% (% ДІ 21,2 - 86,3) (рис.4.12).

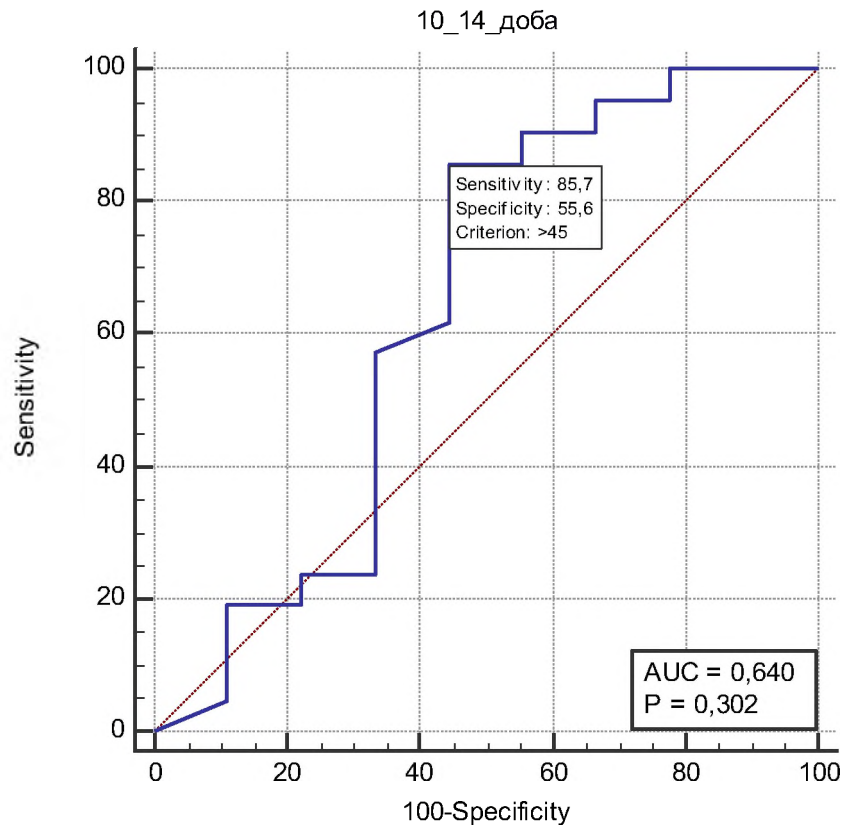


Рис.4.12 Результати ROC-аналізу для взаємозв'язку 6 – SM сечі у передчасно народжених дітей з НММТ та ДММТ на 10 - 14 день життя та ГІЕ.

Отримано характеристичну криву, яка перетинала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою $AUC=0,640$ (середня якість моделі), при рівні статистичної достовірності $p=0,3023$ (рис. 4.12). Машинограма результатів ROC-моделі до рис. 4.12 наведена в Додатку А (рис.А.2).

Отже, асоціацій між рівнем 6 – SM сечі у першу добу життя та на 10 – 14 день життя у дітей та ГІЕ нами не отримано. Ми пояснили це тим, що різні клінічні ознаки ГІЕ, включаючи низькі бали за шкалою Апгар, низький рН пуповини, неонатальні судоми, є неспецифічними і можуть виникати за відсутності глобального гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку або тривалої неврологічної дисфункції, як зазначають сучасні наукові публікації [101 - 104].

Другим кроком ROC-аналізу було визначення взаємозв'язку між рівнем 6 – SM в сечі в першу добу життя та гіпоксично-геморагічним ураженням ЦНС, а саме, ВШК. Результати аналізу демонструють, що «крапка відсічки» 6 – SM в сечі для прогнозування ВШК – рівень ≤ 87 пг / мл з чутливістю 56,3 % (95% ДІ 29,2 – 80,2), специфічністю 84,00% (95% ДІ 63,9 – 95,5) (рис.4.13).

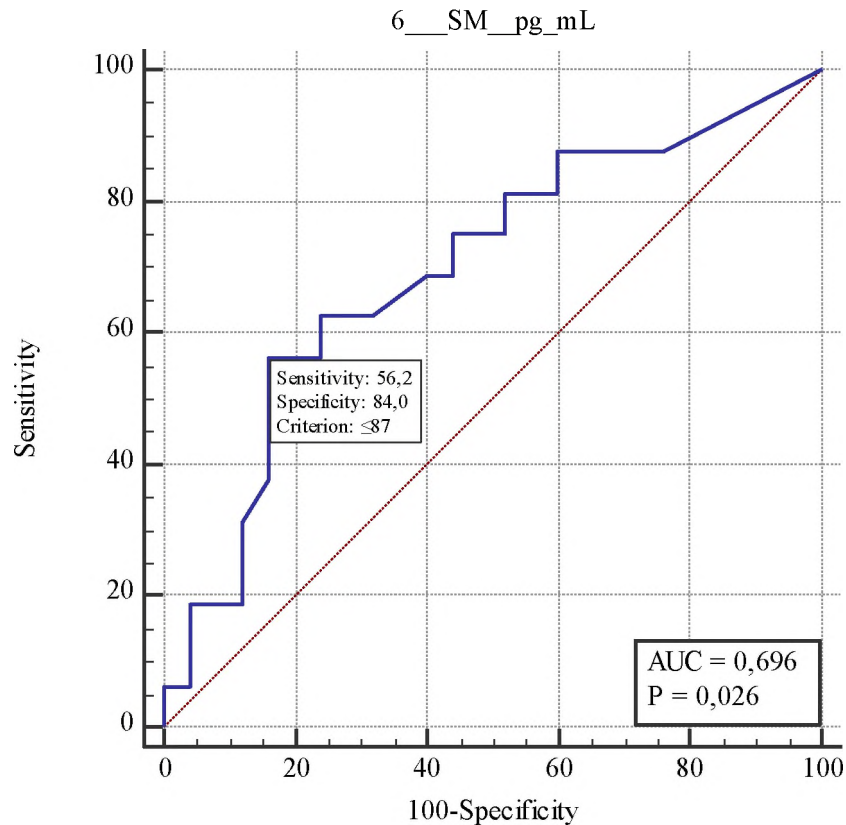


Рис.4.13 Результати ROC-аналізу для взаємозв'язку 6 – SM сечі у передчасно народжених дітей з НММТ та ДММТ в першу добу життя та ВШК.

Отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою $AUC=0,696$ (середня якість моделі), при рівні статистичної достовірності $p=0,0255$ (рис. 4.13). Машинограма результатів ROC-моделі до рис. 4.13 наведена в в Додатку А (рис.А.3).

Визначали взаємозв'язок між рівнем 6 – SM в сечі на 10 -14 добу життя та гіпоксично-геморагічним ураженням ЦНС, а саме, ВШК. Результати

аналізу демонструють, що його рівень > 130 пг / мл більш передбачає асоціацію з гіпоксично-геморагічним ураженням ЦНС з чутливістю 42,9 % (95% ДІ 9,9 – 81,6), специфічністю 78,3% (95% ДІ 56,3 – 92,5) (рис.4.14).

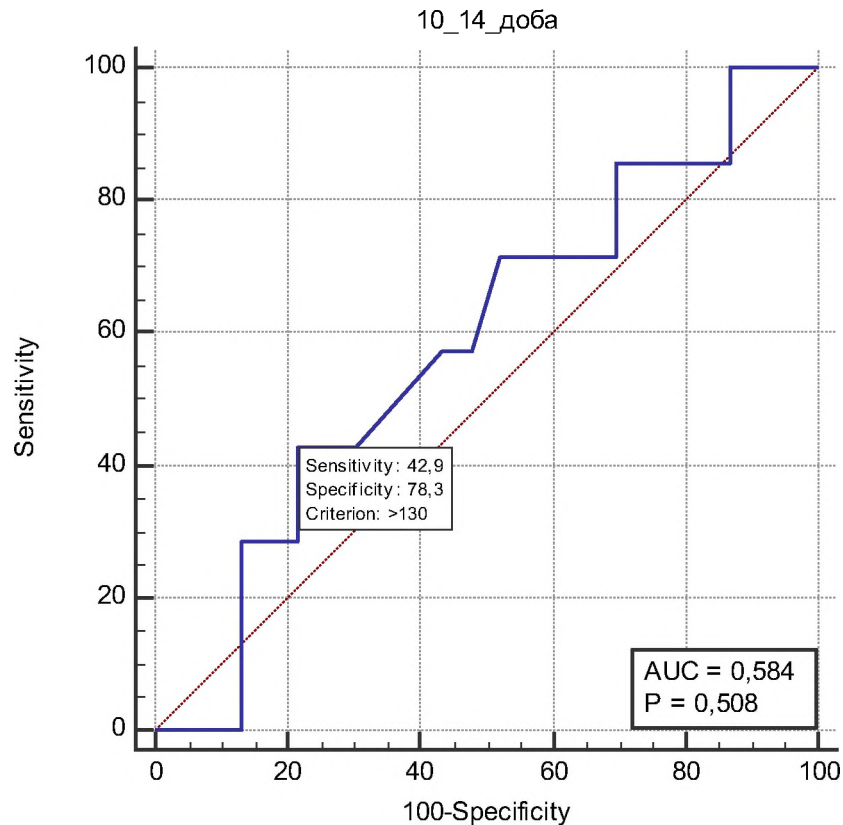


Рис.4.14 Результати ROC-аналізу для взаємозв'язку 6 – SM сечі у передчасно народжених дітей з НММТ та ДММТ на 10 – 14 день життя та ВШК.

Отримано характеристичну криву, яка перетинала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою $AUC=0,584$ (незадовільна якість моделі), при рівні статистичної достовірності $p=0,5083$ (рис. 4.14). Машинограма результатів ROC-моделі до рис. 4.14 наведена в Додатку А (рис.А.4).

Прогнозувати розвиток ВШК у дітей з НММТ та ДММТ за допомогою рівня 6 – SM в сечі можна лише в першу добу та при рівні його ≤ 87 пг / мл.

Третім кроком ROC-аналізу було визначення взаємозв'язку між рівнем 6 – SM в сечі в першу добу життя та БЛД. Результати аналізу демонструють,

що його рівень > 307 пг / мл більш асоційований з БЛД з чутливістю 5,0 % (95% ДІ 19,4 – 99,4), специфічністю 67,57% (95% ДІ 52,0 – 82,0), але без статистично значущої достовірності (рис.4.15).

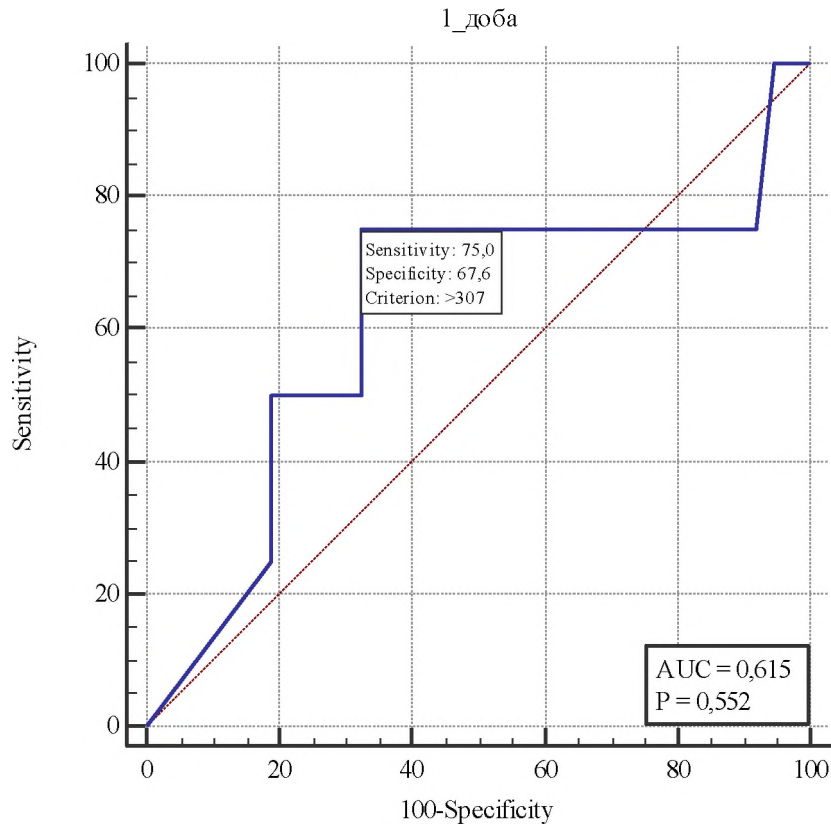


Рис.4.15 Результати ROC-аналізу для взаємозв'язку б – SM сечі у передчасно народжених дітей з НММТ та ДММТ на першу добу життя та БЛД.

Отримано характеристичну криву, яка перетинала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою $AUC=0,552$ (низька якість моделі), при рівні статистичної достовірності $p=0,5520$ (рис. 4.15). Машинограма результатів ROC-моделі до рис. 4.15 наведена в в Додатку А (рис.А.5).

Визначали взаємозв'язок між рівнем б – SM в сечі на 10 -14 добу життя та БЛД. Результати аналізу демонструють, що його рівень ≤ 55 пг / мл більш передбачає асоціацію з БЛД з чутливістю 66,7 % (95% ДІ 9,4 – 99,2), специфічністю 66,7% (95% ДІ 46,0 – 83,5) (рис.4.16).

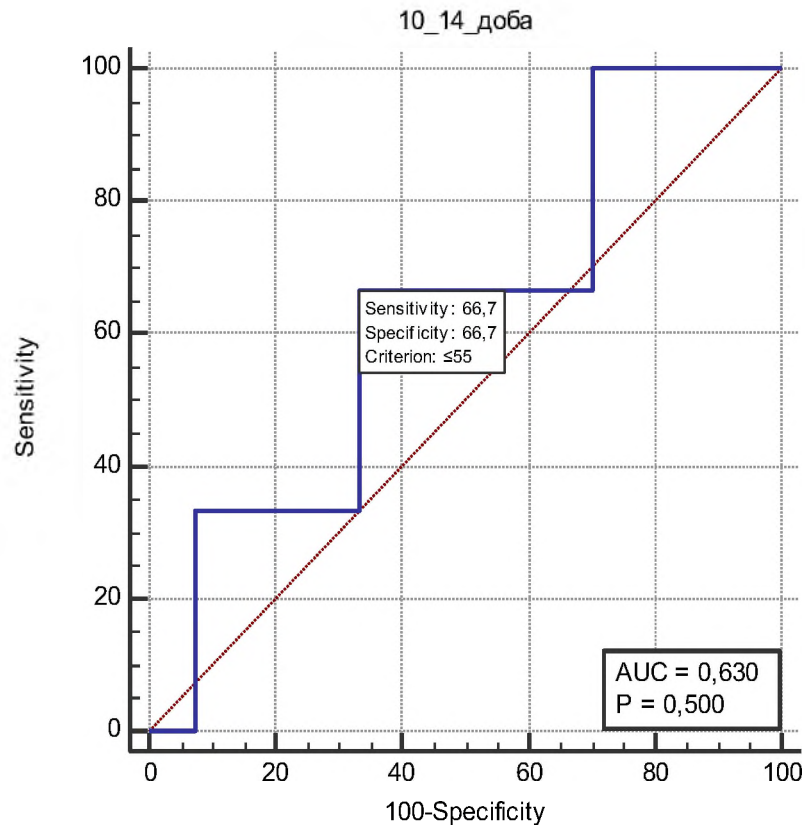


Рис.4.16 Результати ROC-аналізу для взаємозв'язку 6 – SM сечі у передчасно народжених дітей з НММТ та ДММТ на 10 - 14 день життя та БЛД.

Отримано характеристичну криву, яка перетинала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою $AUC=0,630$ (середня якість моделі), при рівні статистичної достовірності $p=0,5002$ (рис. 4.16). Машинограма результатів ROC-моделі до рис. 4.16 наведена в Додатку А (рис.А.6).

Отже, не отримано взаємозв'язку між рівнями 6 – SM сечі як в першу добу життя так й на 10-14 день життя та розвитком БЛД. Але дослідження показало зв'язок високого рівня 6 – SM у сечі та такої патології, як БЛД при «cut-off» > 307 пг / мл. Вважається, що оксидативний стрес є результатом багатьох подій, у тому числі гіпероксії внаслідок ШВЛ, і відіграє певну роль у їх стійкому пошкодженні: пошкодження епітелію, інактивація сурфактанта, запалення [20 - 22]. Попри те, що киснева терапія має вирішальне значення для лікування респіраторних захворювань, вона може спричинити пошкодження

ендотеліальних та епітеліальних клітинних бар'єрів, тим самим сприяючи розвитку БЛД [21]. Роль мелатоніну в цьому механізмі залишається відкритою і потребує подальшого вивчення, особливо у немовлят з НММТ і ДММТ [77,78].

Четвертим кроком ROC-аналізу було визначення взаємозв'язку між рівнем 6 – SM в сечі в першу добу життя та ретинопатією недоношених. Результати аналізу демонструють, що його рівень > 245 пг / мл більш асоційований з ретинопатією недоношених з чутливістю 66,7 % (95% ДІ 34,9 – 90,1), специфічністю 50,0% (95% ДІ 26,0 – 74,0), але без статистично значущої достовірності (рис.4.17).

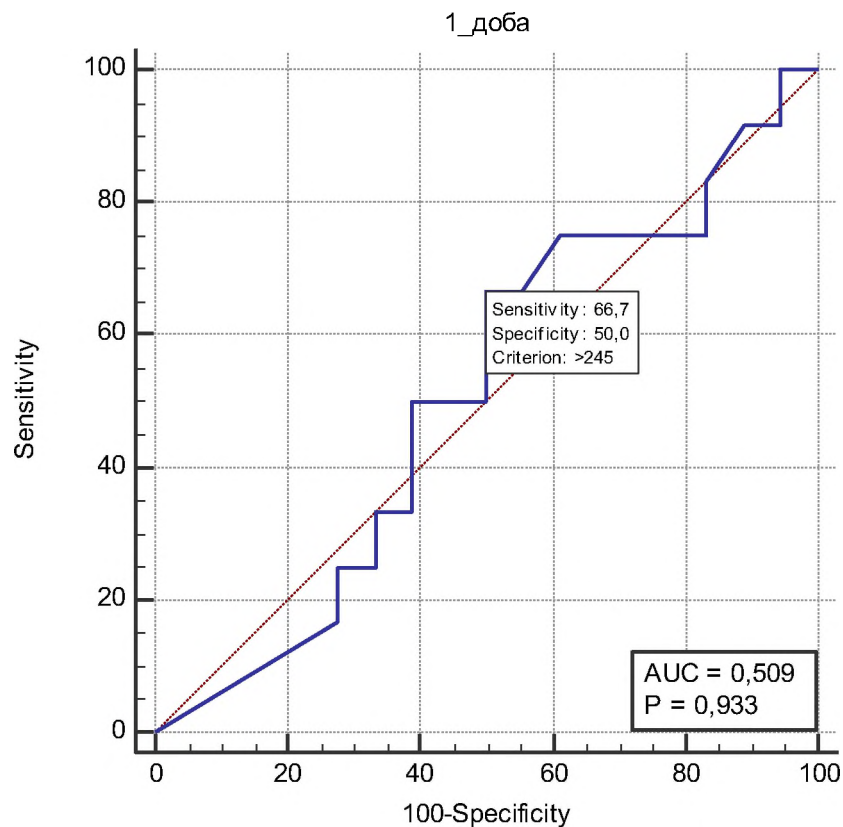


Рис.4.17 Результати ROC-аналізу для взаємозв'язку 6 – SM сечі у передчасно народжених дітей з НММТ та ДММТ на першу добу життя та ретинопатією недоношених

Отримано характеристичну криву, яка перетинала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою $AUC=0,509$ (низька якість моделі), при рівні статистичної достовірності $p=0,9330$ (рис. 4.17). Машинограма результатів ROC-моделі до рис. 4.17 наведена в Додатку А (рис.А.7).

Визначали взаємозв'язок між рівнем β – SM в сечі на 10 - 14 добу життя та ретинопатією недоношених. Результати аналізу демонструють, що його рівень > 130 пг / мл більш передбачає асоціацію з ретинопатією недоношених з чутливістю 100 % (95% ДІ 73,5 – 100), специфічністю 44,4% (95% ДІ 21,5 – 69,2) (рис.4.18).

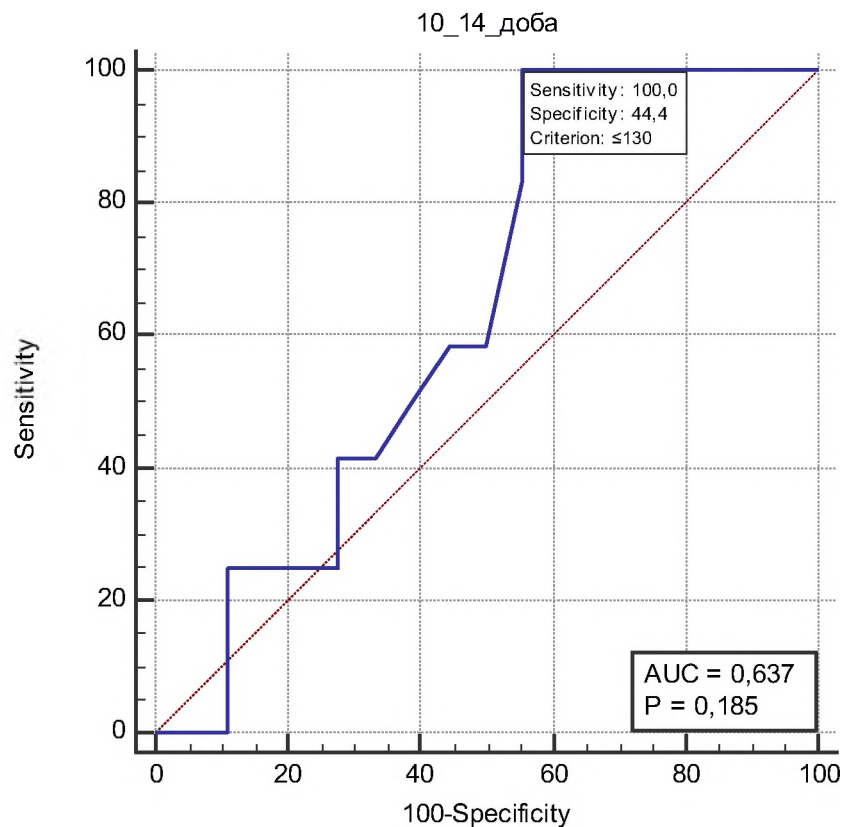


Рис.4.18 Результати ROC-аналізу для взаємозв'язку β – SM сечі у передчасно народжених дітей з НММТ та ДММТ на 10 - 14 день життя та ретинопатією недоношених.

Отримано характеристичну криву, яка перетинала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою $AUC=0,637$ (середня якість моделі), при

рівні статистичної достовірності $p=0,1854$ (рис. 4.18). Машинограма результатів ROC-моделі до рис. 4.18 наведена в Додатку А (рис.А.8).

П'ятим кроком ROC-аналізу було визначення взаємозв'язку між рівнем β – SM в сечі в першу добу життя та порушенням слуху. Результати аналізу демонструють, що його рівень > 233 пг / мл у першу добу достовірно асоційований з порушенням слуху у передчасно народжених дітей з чутливістю 100 % (95% ДІ 71,5 – 100), специфічністю 63,2% (95% ДІ 38,4 – 83,7) (рис.4.19).

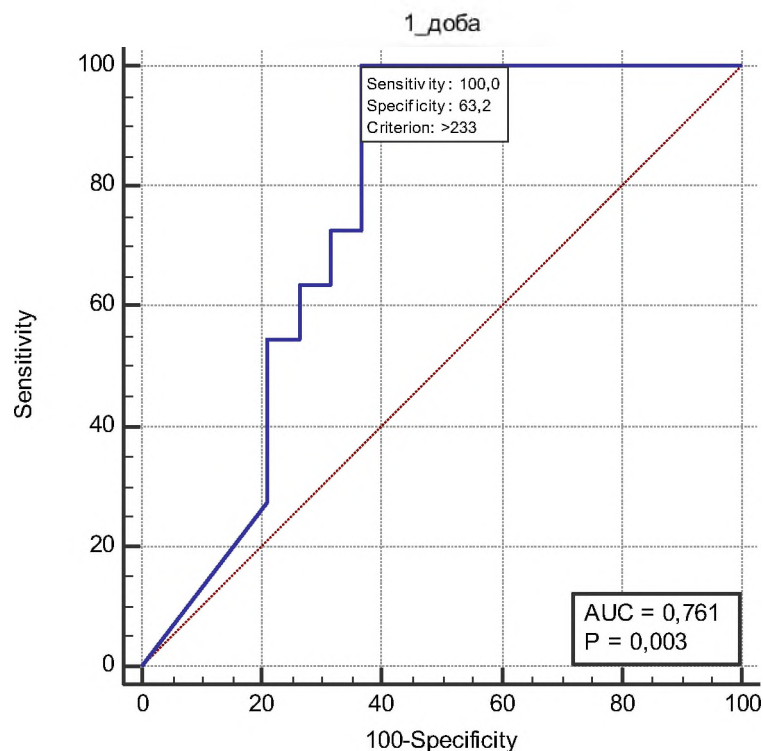


Рис.4.19 Результати ROC-аналізу для взаємозв'язку β – SM сечі у передчасно народжених дітей з НММТ та ДММТ на першу добу життя та порушенням слуху.

Отримано характеристичну криву, яка перетинала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою $AUC=0,761$ (гарна якість моделі), при рівні статистичної достовірності $p=0,0031$ (рис. 4.19). Машинограма результатів ROC-моделі до рис. 4.19 наведена в Додатку А (рис.А.9).

Визначали взаємозв'язок між рівнем β – SM в сечі на 10 - 14 добу життя та порушенням слуху. Результати аналізу демонструють, що його рівень > 130

пг / мл більш передбачає асоціацію з порушенням слуху з чутливістю 18,2 % (95% ДІ 2,3 – 51,8), специфічністю 68,42% (95% ДІ 43,4 – 87,4) (рис.4.20).

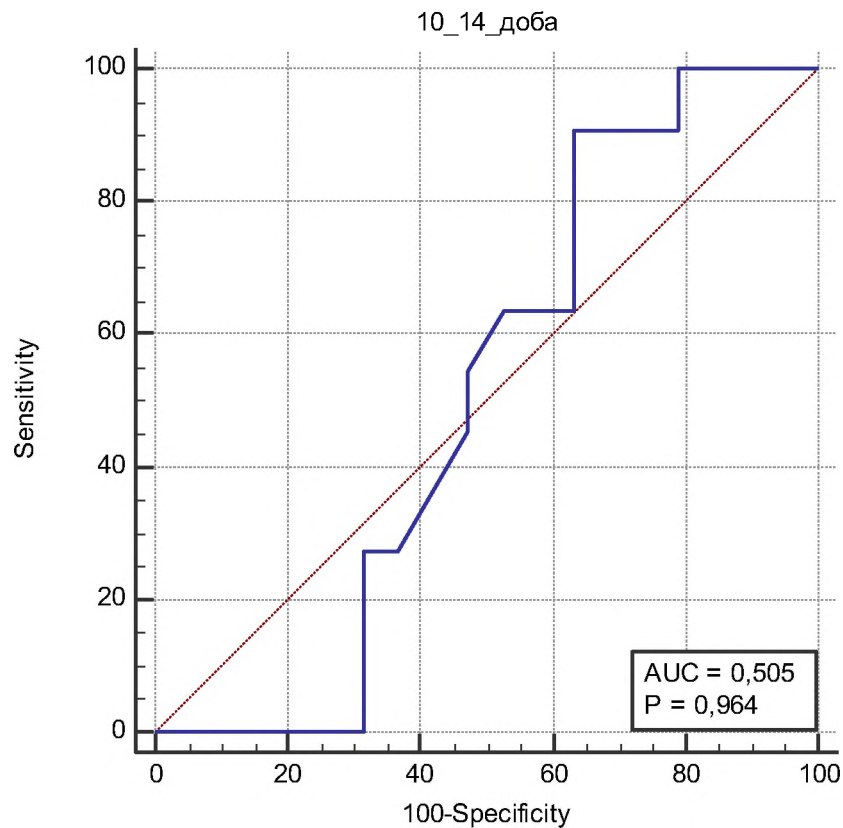


Рис.4.20 Результати ROC-аналізу для взаємозв'язку 6 – SM сечі у передчасно народжених дітей з НММТ та ДММТ на 10 - 14 день життя та порушенням слуху.

Отримано характеристичну криву, яка перетинала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою AUC=0,505 (незадовільна якість моделі), при рівні статистичної достовірності $p=0,9643$ (рис. 4.20). Машинограма результатів ROC-моделі до рис. 4.20 наведена в Додатку А (рис.А.10).

Отже, прогнозувати порушення слуху у передчасно народжених дітей з НММТ та ДММТ можна по рівню > 233 пг / мл 6 – SM сечі у першу добу життя.

Останнім, шостим кроком ROC-аналізу було визначення взаємозв'язку між рівнем 6 – SM в сечі в першу добу життя та летальними наслідками.

Для аналізу використовували дані 6 – SM в сечі померлих 22 (22,9 %) дітей загальної когорти. Серед них 20 (90,9 %) дітей з НММТ та 2 дитини з ДММТ (9,1 %). Оскільки переважала частка дітей з НММТ серед померлих, тому окремо проведено ROC-аналіз для загальної когорти та для дітей з НММТ.

Летальний наслідок можна прогнозувати для дітей з НММТ та ДММТ при народженні з високим ступенем достовірності, якщо рівень 6 – SM сечі становить ≤ 120 пг / мл у першу добу життя з чутливістю 72,7 % (95% ДІ 49,8 – 89,3), специфічністю 71,7% (95% ДІ 56,8 – 82,5) (рис.4.21).

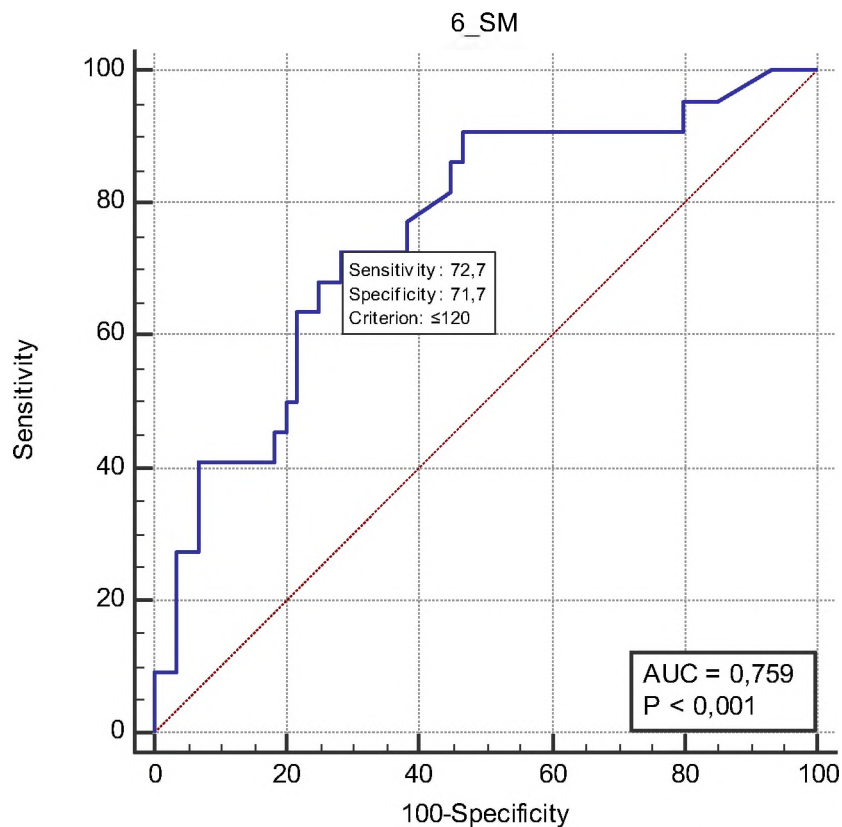


Рис.4.21 Результати ROC-аналізу для взаємозв'язку 6 – SM сечі у передчасно народжених дітей з НММТ та ДММТ у першу добу життя та летальними наслідками

Отримано характеристичну криву, яка перетинала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою AUC=0,759 (гарна якість моделі), при рівні

статистичної достовірності $p < 0,001$ (рис. 4.21). Машинограма результатів ROC-моделі до рис. 4.21 наведена в Додатку А (рис.А.11).

Летальний наслідок можна прогнозувати для дітей 1 групи спостереження з високим ступенем достовірності, якщо рівень 6 – SM сечі становить ≤ 84 пг / мл у першу добу життя з чутливістю 70,0 % (95% ДІ 45,7 – 88,1), специфічністю 84,6 % (95% ДІ 65,1 – 95,6) (рис.4.22).

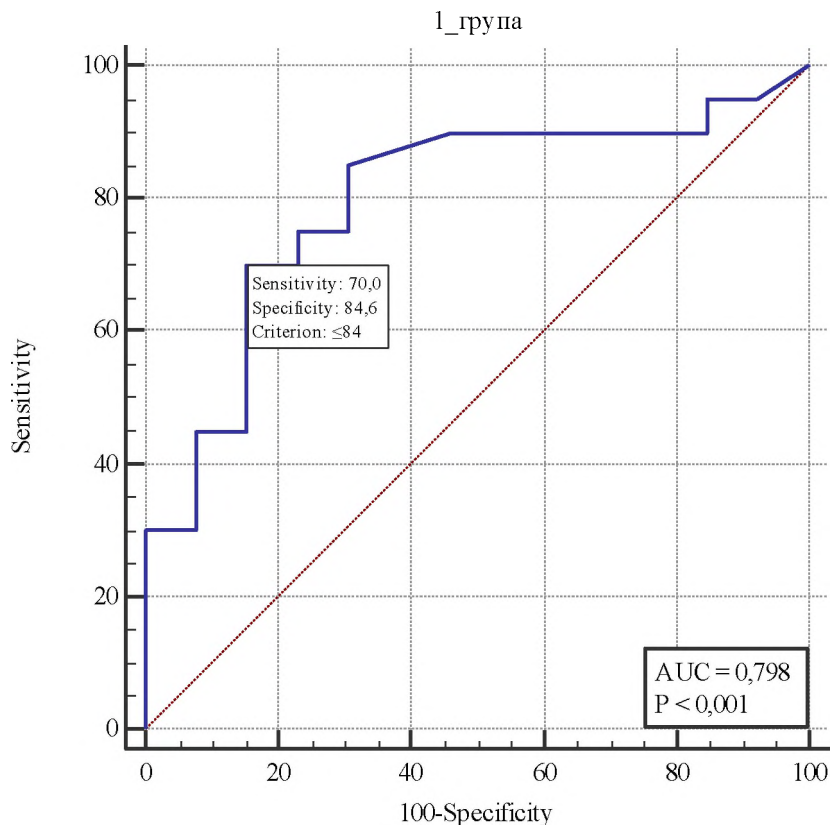


Рис.4.22 Результати ROC-аналізу для взаємозв'язку 6 – SM сечі у передчасно народжених дітей з НММТ у першу добу життя та летальними наслідками

Отримано характеристичну криву, яка перетинала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою $AUC=0,759$ (гарна якість моделі), при рівні статистичної достовірності $p < 0,001$ (рис. 4.22). Машинограма результатів ROC-моделі до рис. 4.22 наведена в в Додатку А (рис.А.12).

Відповідаючи на п'яте завдання дослідження, а саме, оптимізувати алгоритм діагностичного і прогностичного моніторингу патології у

передчасно народжених дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла при народженні (гіпоксичного ураження ЦНС, РДС, БЛД, ретинопатії недоношених, порушення слуху) на підставі систематизації предикторів компенсаторного впливу епіфіза мозку, можна стверджувати, що діагностично-прогностичною інформативністю для формування патології та летальних наслідків у передчасно народжених дітей володіють значення метаболіту мелатоніну (6-сульфатоксимелатонін), якій екскретується з сечею та лише у першу добу життя на відміну від його показників на 10 - 14 день життя. З високим ступенем достовірності, чутливості та специфічності у дітей з НММТ та ДММТ при народженні можна прогнозувати ВШК, порушення слуху та летальні наслідки (табл.4.5).

Таблиця 4.5

Прогностичні значення для 6 – SM сечі першої доби життя та перебігу неонатального періоду у передчасно народжених дітей з надзвичайно малою масою тіла та дуже малою масою тіла при народженні

Патологічний стан	AUC	6 – SM	p	Чутливість	Специфічність	Youden index J
ВШК	0,696	≤ 87	0,0255	56,3 29,9 – 80,2	84,0 63,9 – 95,5	0,4025
Порушення слуху	0,761	> 233	0,0031	100,0 71,5 - 100,0	63.2 38,4 - 83,7	0,6316
Летальні наслідки (НММТ та ДММТ)	0,759	≤ 120	0,0001	72,7 49,8 – 89,3	71,7 58,6 – 82,5	0,4439
Летальні наслідки (НММТ)	0,798	≤ 84	0,0001	84,6 65,1 – 95,6	70.0 45,7 – 88,1	0,5465

З метою оптимізації алгоритму прогнозування перебігу патології у дітей з НММТ та ДММТ доцільно збирати сечу в першу добу життя і визначати рівень 6 – SM. «Червоним прапорцем» для діагностики або прогнозування несприятливого перебігу неонатального періоду та/або розвитку ВШК набувають значення 6 – SM сечі ≤ 84 пг/мл [105, 106].

Висновки до Розділу 4:

1. У передчасно народжених дітей визначено достовірні розбіжності екскреції метаболіту мелатоніну 6 – SM з сечею залежно від маси тіла при народженні та залежно від доби життя.
2. У дітей з НММТ вміст 6 – SM в сечі у першу добу життя становить 120,0 (7,0 – 501,0) пг/мл, на 10 – 14 добу – 97,5 (15,0 – 501,0) пг / мл.
3. У дітей з ДММТ вміст 6 – SM в сечі у першу добу життя становить 348,5 (10,0 – 531,0) пг/мл, на 10 – 14 добу – 70,5 (6,0 – 501,0) пг / мл. У дітей з НММТ та ДММТ на 10-14 доби життя спостерігається зменшення екскреції 6 – SM з сечею у порівнянні із першою добою життя.
4. У першу добу життя діти з НММТ мають менші значення 6 – SM в сечі у порівнянні з дітьми з ДММТ ($p=0,001$). У 10 -14 добу життя достовірних відмінностей вмісту 6 – SM в сечі у дітей з НММТ та ДММТ не спостерігається.
5. Визначено деякі статеві особливості екскреції 6 – SM з сечею у дітей залежно від маси тіла при народженні та доби. У дітей з НММТ визначено тенденцію до збільшення вмісту 6 – SM у першу добу життя у дівчаток (233,0 пг /мл) у порівнянні із хлопчиками (97,5 пг / мл), та без змін на 10 – 14 добу життя: 99, 0 та 98,0 пг/мл відповідно. У дітей з ДММТ у дівчаток вміст 6 – SM в сечі достовірно збільшений (500,0 пг / мл) у порівнянні із хлопчиками (255,0 пг / мл) у першу добу життя ($p=0,0035$), у 10 – 14 доби життя

зберігається тенденція до збільшення показника у дівчаток 90,0 пг/мл та 57,0 пг / мл у хлопчиків.

6. Визначено значуще зменшення медіани 6 – SM сечі у першу добу життя у дітей з несприятливими наслідками неонатального періоду - 71,5 пг/мл.
7. Діагностично-прогностичною інформативністю для формування патології та летальних наслідків у передчасно народжених дітей з НММТ та ДММТ володіють значення метаболіту мелатоніну (6-сульфатоксимелатонін), що екскретується з сечею у першу добу життя на відміну від його показників у 10 - 14 день життя.
8. З високим ступенем достовірності, чутливості та специфічності у дітей з НММТ та ДММТ можна прогнозувати ВШК за рівнем 6 – SM сечі у першу добу життя при ≤ 87 пг/мл (чутливість 56,3 %, специфічність 84,0 %, $p = 0,0255$); порушення слуху при > 233 пг/мл (чутливість 100 %, специфічність 63,1 %, $p = 0,0031$).
9. Діагностично-прогностичною інформативністю для прогнозування летальних наслідків володіє рівень 6 – SM сечі у першу добу ≤ 120 пг /мл (чутливість 72,7 %, специфічність 71,7 %, $p = 0.0001$) для дітей з НММТ та ДММТ (гестаційним віком менш ніж 33 тижні), та ≤ 84 пг /мл (чутливість 84,6 %, специфічність 70,0 %, $p = 0.0001$) для дітей з НММТ.
10. Для оптимізації алгоритму діагностичного і прогностичного моніторингу патології у передчасно народжених дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла при народженні (ВШК та летальних наслідків) на підставі систематизації предикторів компенсаторного впливу епіфіза мозку, варто використовувати вимірювання метаболіту мелатоніну 6 – SM в сечі, рівень якого ≤ 87 пг /мл є «червоним прапорцем» розвитку події.

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1. Kuzienkova GA, Klymenko TM. Urinary Melatonin Metabolite in Premature Infants with Extremely and Very Low Birth Weight. *Ukrains'kij žurnal medicini biologii ta sportu*. 2022 Nov 21;7(5):107-13. doi: 10.26693/jmbs07.05.107.
2. Kuzienkova H. Sex-related differences in the levels of urine 6-sulfatoxymelatonin in very low birth weight infants. *Inter Collegas*. 2022 Sep;30;9(1):31-5. doi: 10.35339/ic.9.1.31-35.

РОЗДІЛ 5

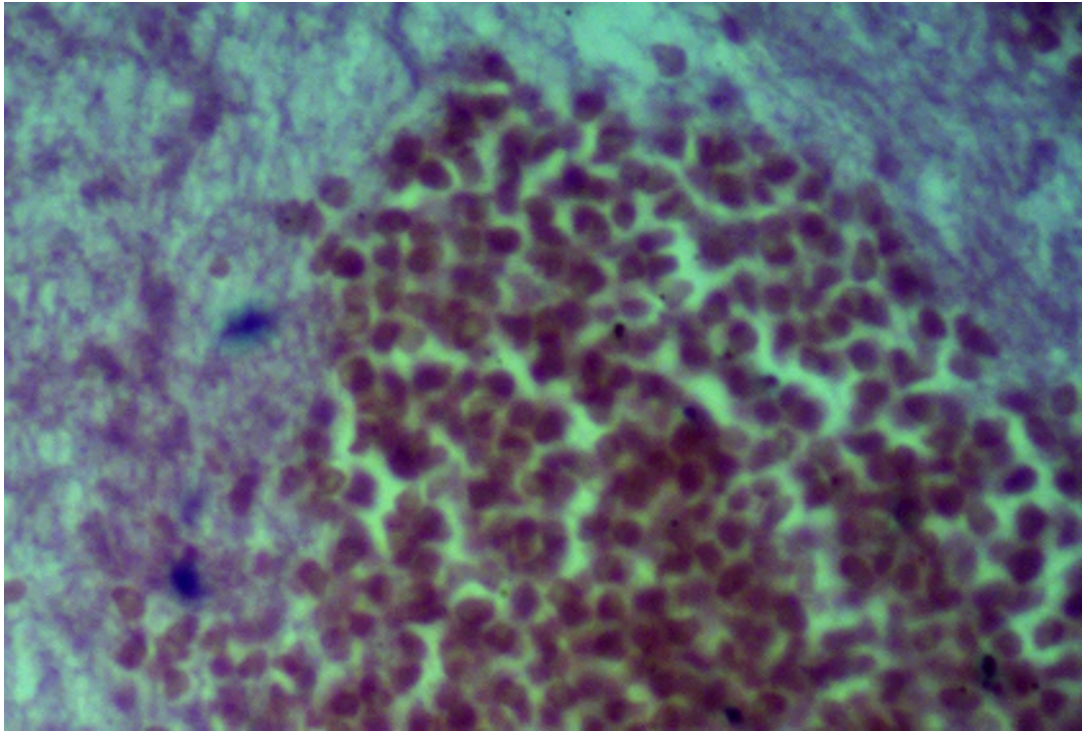
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ШИШКОПОДІБНОЇ
ЗАЛОЗИ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ДУЖЕ МАЛОЮ ТА
НАДЗВИЧАЙНО МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА5.1. Морфологічні та імуногістохімічні особливості будови шишкоподібної
залози у передчасно народжених дітей з надзвичайно малою масою тіла

При макроскопічному дослідженні у дітей 1 групи епіфіз мав переважно півмісячну та конусоподібну форми.

При мікроскопічному дослідженні залоз у всіх спостереженнях 1 групи (100,0%) виявлялися виражені ознаки гострого розладу кровообігу у вигляді різкої дилатації та повнокровності капілярів з їх розривами та формуванням мікрогематом, як у товщі паренхіми, так і у субкапсулярних відділах (мал.5.1).

Також при світловій мікроскопії спостерігалися переважно темні пінеалоцити з мізерною цитоплазмою у вигляді тонкого обідка, множинні незрілі пінеалоцити з маленьким темним ядром. Ядра темних пінеалоцитів мають темну каріоплазму із безструктурною масою конденсованого хроматину. Виявлялася невелика кількість світлих клітин з вакуолізованою цитоплазмою та округлим або кутастим ядром. Порівняно з 2 групою спостереження була тенденція до зростання кількості світлих пінеалоцитів ($p=0,45$). Для ядерців активних клітин характерна деяка неоднорідність, різний рівень базofilності. Вони мають округлу форму та займають центральне положення в каріоплазмі.

Нами відзначено достовірне зниження площі активно функціонуючих світлих клітин ($p=0,05$), причому площа ядра лише має тенденцію до зниження ($p=0,2$), із достовірним збільшенням ядерно-цитоплазматичного індексу ($p=0,05$) (табл.5.1).



Мал.5.1 Мікрогематома у товщі епіфізарної паренхіми новонародженого з надзвичайно малою масою тіла. Забарвлення гематоксиліном еозином, $\times 1000$.

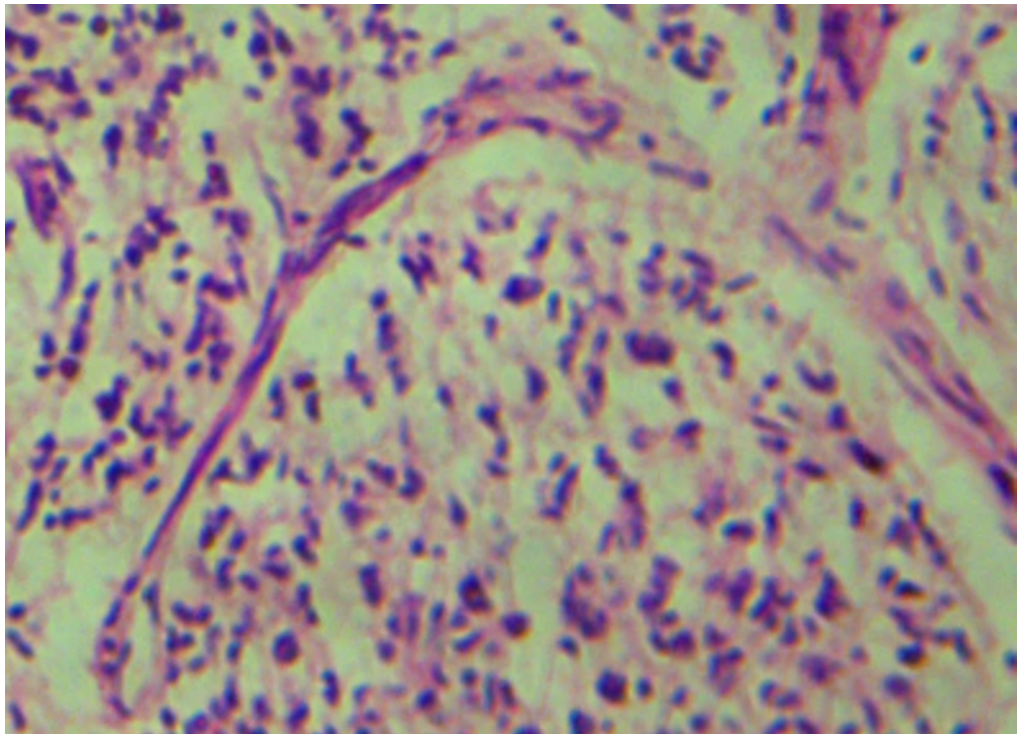
Таблиця 5.1

Морфометричні параметри шишкоподібної залози у дітей груп спостереження

Параметр	Група		р
	1 група n=12	2 група n=8	
Площа світлого пінеалоциту, мкм^2	93,4 \pm 0,4	118,5 \pm 0,9	0,05
Площа ядра світлого пінеалоциту, мкм^2	38,7 \pm 0,3	39,7 \pm 0,6	0,2
ЯЦІ	0,4 \pm 0,06	0,24 \pm 0,01	0,05
Кількість світлих пінеалоцитів, екз. в п/зор $\times 1000$	10,2 \pm 0,2	7,5 \pm 0,3	0,45

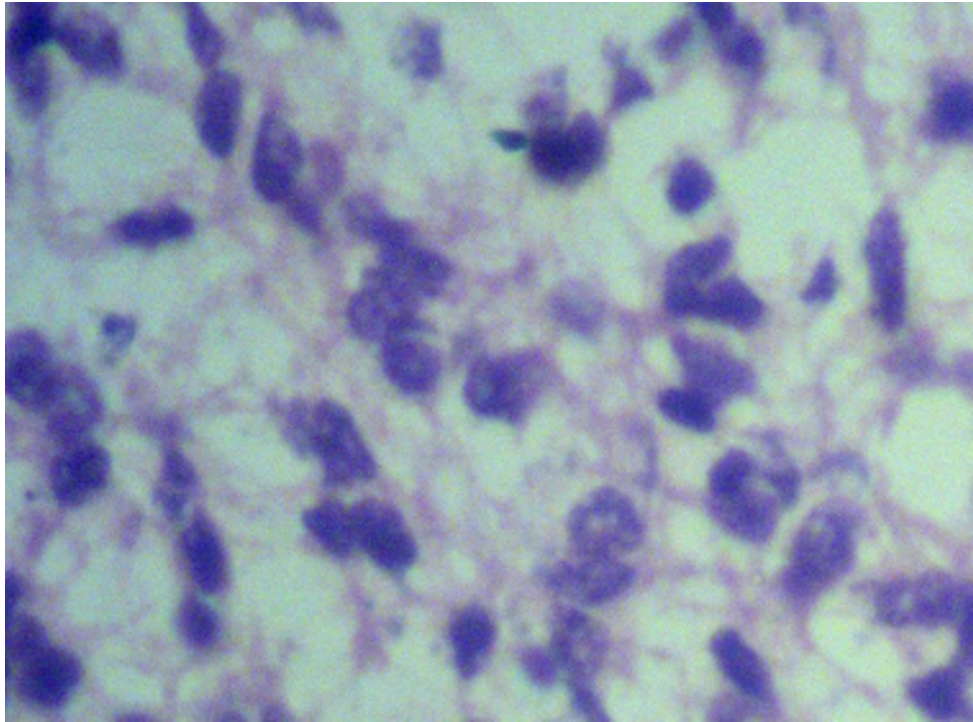
Визначено, що пінеалоцити даної групи розташовані більш хаотично. Світлі клітини спостерігаються не лише у центрі паренхіми залози, а й

вогнищево по периферії, подекуди під капсулою, виявляється світла зона (мал. 5.2).

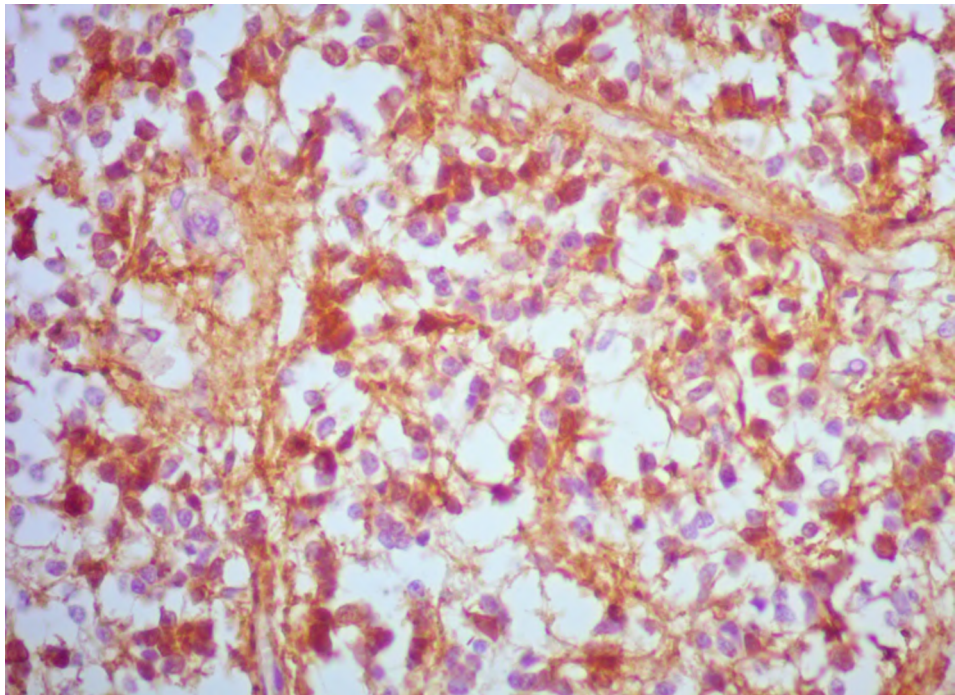


Мал.5.2 Світла зона під капсулою шишкоподібної залози. Забарвлення гематоксиліном еозином, x400.

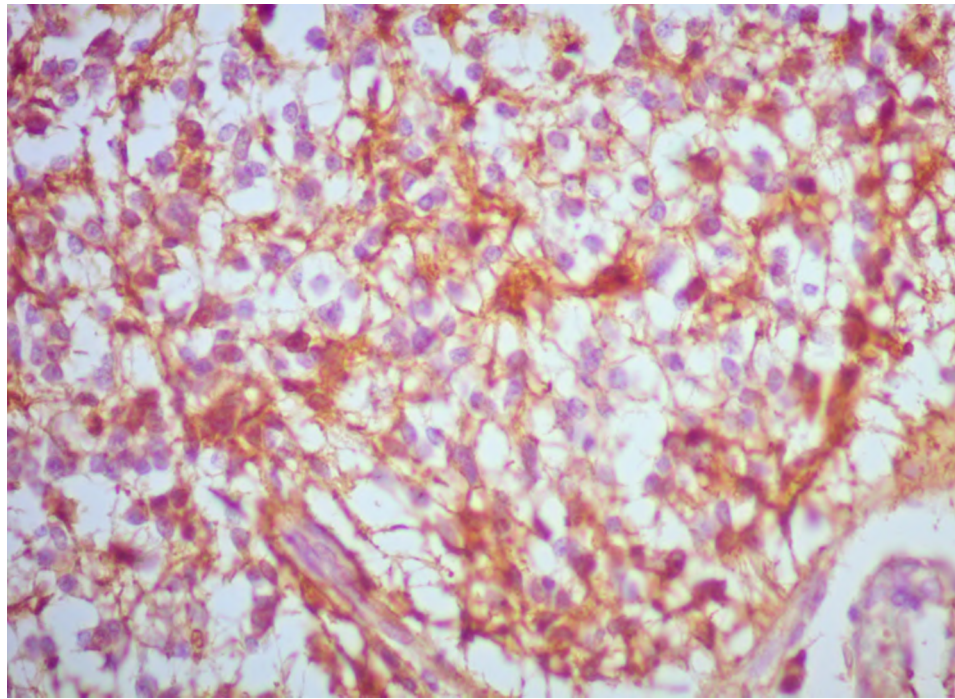
У деяких клітинах замість ядерців можна виявити тіні. Цитоплазма рясна, у деяких клітинах виявляється порушення цілісності цитолемі та її зникнення. Вогнищево у центрі долей залози виявляється скупчення рідини із частковим або повним лізисом клітин (мал. 5.3). При імуногістохімічному дослідженні у світлих активних пінеалоцитах виявлялася помірна експресія MelanA (++) (рис.5.4), а також помірна експресія S100 (++) (рис.5.5). SOX2 у 1 групі у порівнянні із 2 групою, експресував сильніше, також переважно у темних незрілих пінеалоцитах. CD34 помірно експресував в ендотелії судин сполучнотканинних септ, спостерігалось достовірне ($p=0,05$) збільшення експресії у порівнянні з групою контролю. Маркер NSE активно (+++) експресував у всіх клітинах, що підтверджувало їх нейральне походження.



Мал.5.3. Ділянки осередкового та повного лізису пінеалоцитів в епіфізі новонародженого 1 групи. Забарвлення гематоксиліном еозином, x1000

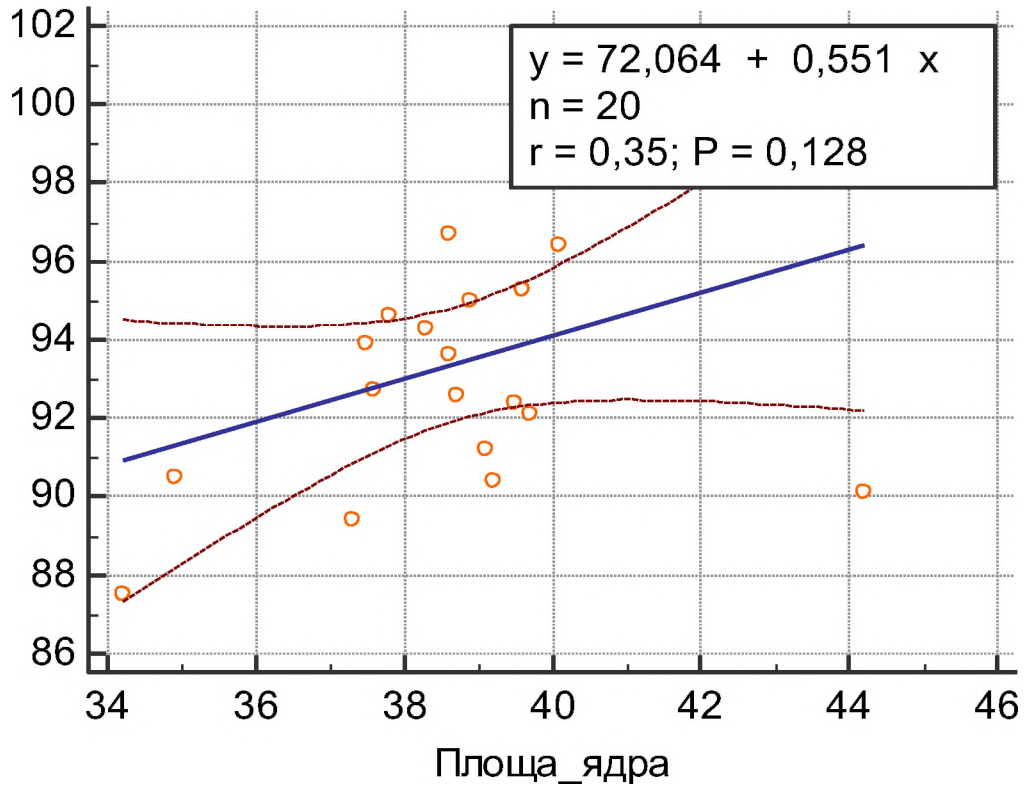


Мал.5.4 Помірна експресія MelanA у світлих пінеалоцитах залози дитини 1 групи. Непрямий пероксидазний метод. Реакція з MelanA, x1000

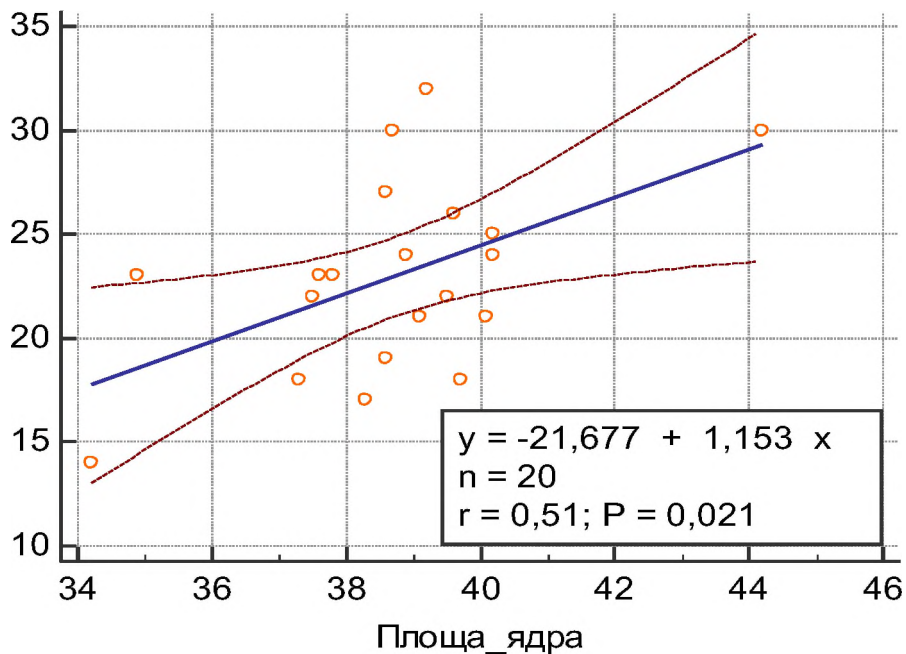


Мал.5.5 Помірна експресія S100 у світлих пінеалоцитах залози дитини 1 групи. Непрямий пероксидазний метод. Реакція з S100, x1000

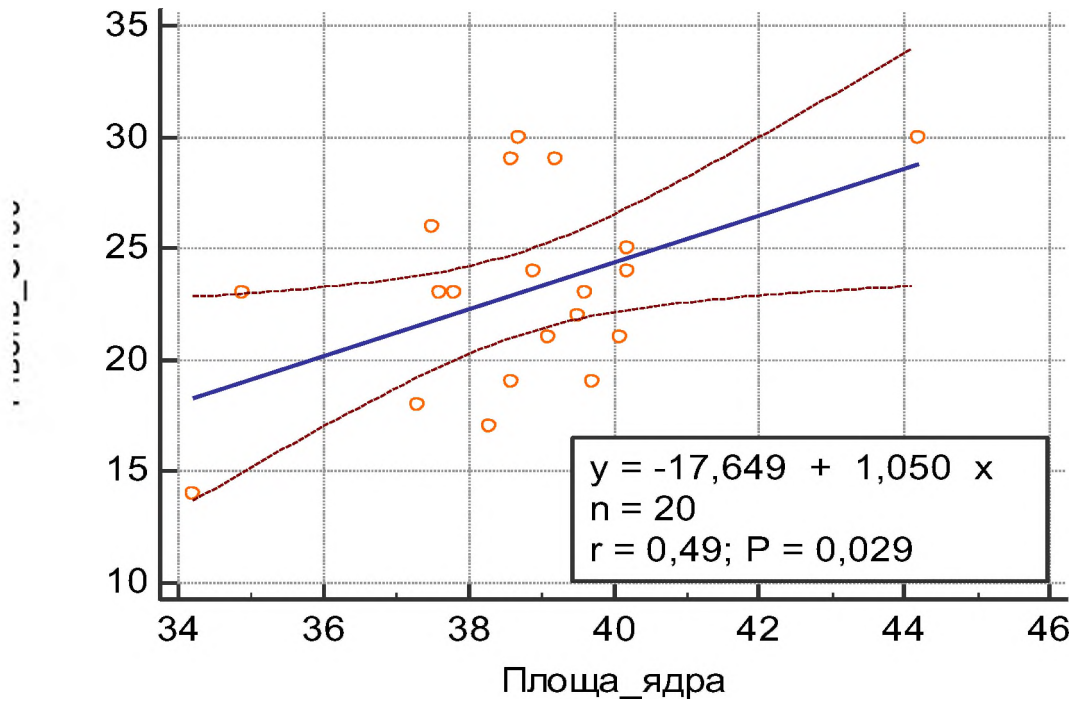
Ми виявили слабкий статистично незначний прямий кореляційний зв'язок між площею ядра та площею клітини ($r=0,35$; $p=0,128$, мал.5.6). Спостерігається помірний прямий кореляційний зв'язок між площею ядра та рівнем експресії MelanA ($r=0,5$; $p=0,021$, мал.5.7). Спостерігається помірний прямий кореляційний зв'язок між площею ядра та рівнем експресії S100 ($r=0,49$; $p=0,029$, мал.5.8). Зі зростанням щільності клітин у полі зору зростає рівень експресії Sox2, спостерігається сильний прямий кореляційний зв'язок ($r=0,87$; $p=0,001$, мал.5.9). Також зі зростанням щільності клітин у полі зору зростає рівень експресії MelanA. Спостерігається сильний прямий кореляційний зв'язок ($r=0,70$; $p=0,001$, мал.5.10).



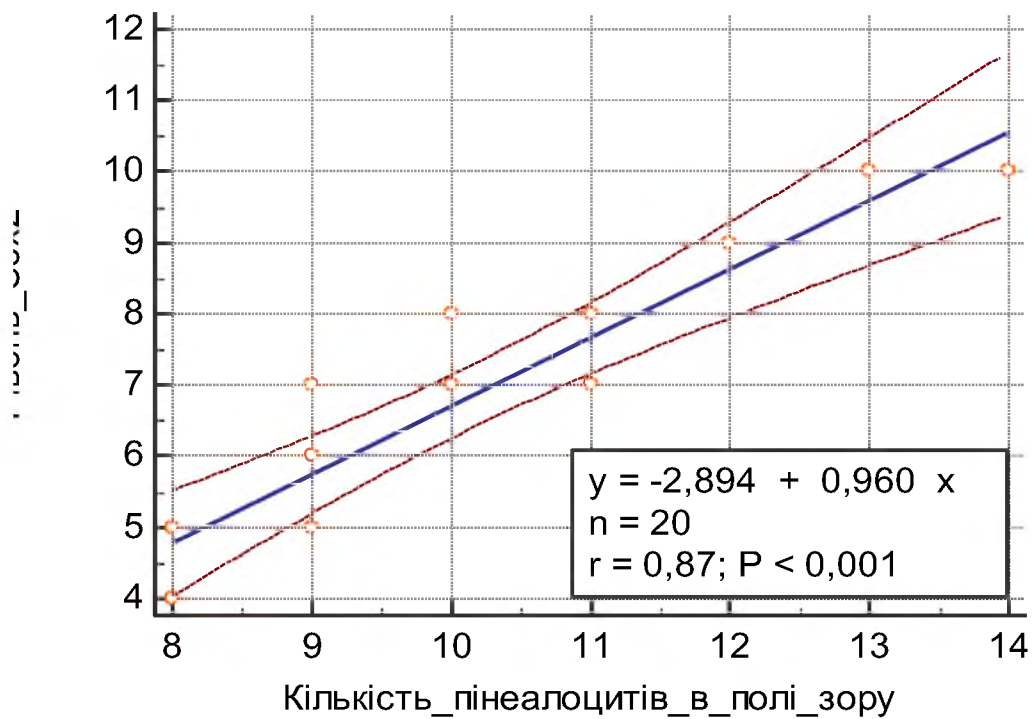
Мал. 5.6 Графік лінії регресії між показниками площі клітини та площі ядра.



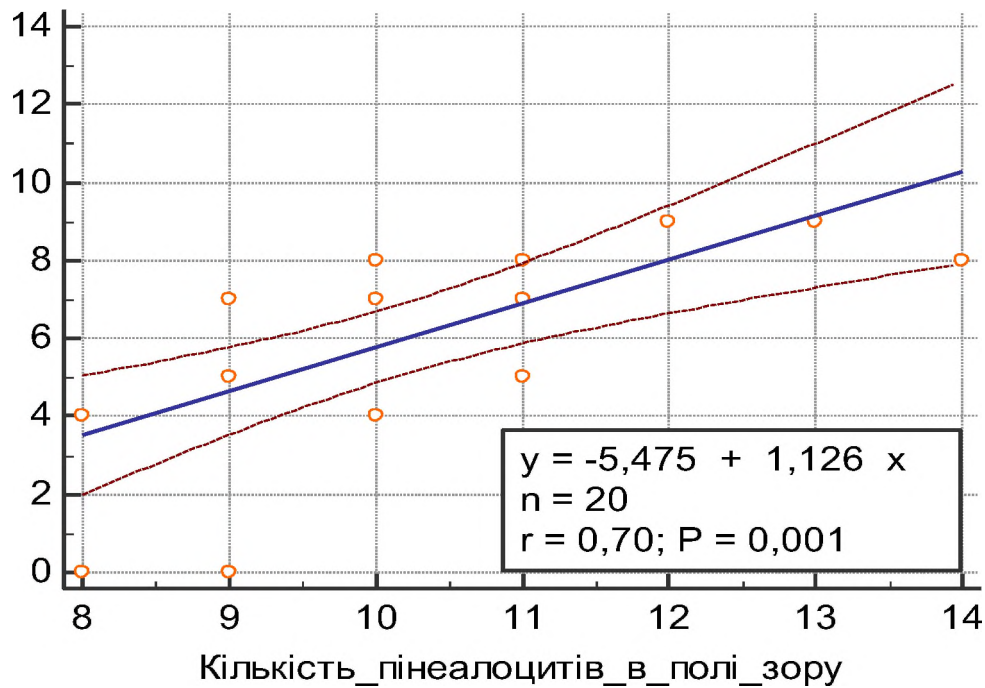
Мал. 5.7 Графік лінії регресії між показниками рівня експресії MelanA та площі ядра



Мал. 5.8 Графік лінії регресії між показниками рівня експресії S100 та площі ядра



Мал. 5.9 Графік лінії регресії між площею ядра та рівнем експресії Sox2.



Мал. 5.10 Графік лінії регресії між кількістю пінеалоцитів у полі зору та рівнем експресії MelanA.

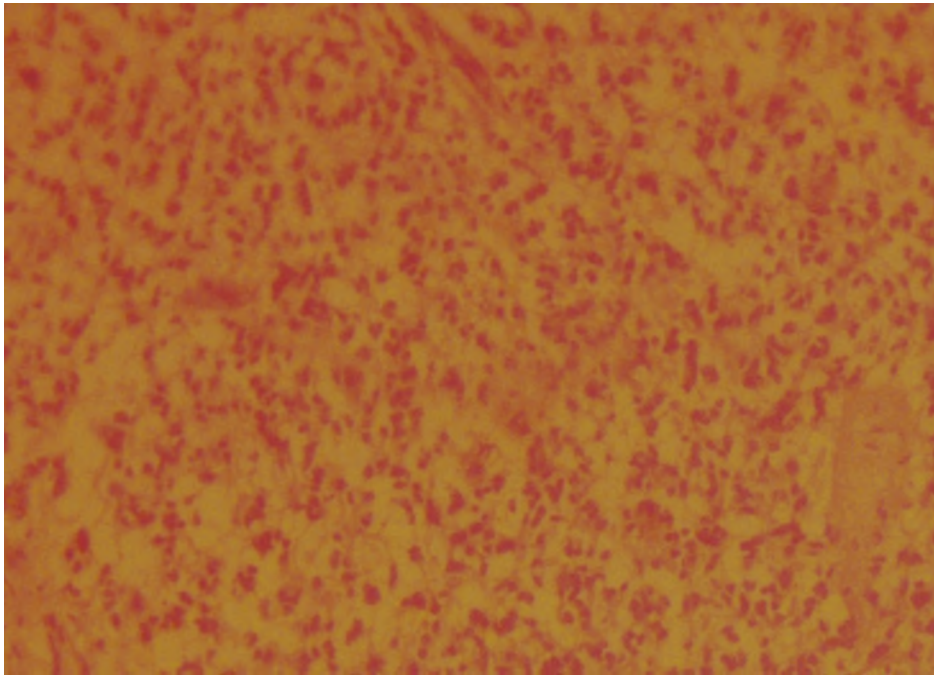
5.2. Морфологічні та імуногістохімічні особливості будови шишкоподібної залози у передчасно народжених дітей з дуже малою масою тіла

Макроскопічно у дітей 2 групи епіфіз мав округлу, іноді шишкоподібну форму. При мікроскопічному дослідженні паренхіма залози у центральних відділах мала целюлярну будову, а в субкапсулярних відділах - псевдотрабекулярну. Привертала увагу менш виражена зрілість паренхіми ближче до периферії органа.

Аналогічно 1 групі, при мікроскопії привертала увагу ознаки гострого розладу кровообігу, різка повнокровність і дилатація капілярів із формуванням мікрогематом у субкапсулярних відділах шишкоподібної залози.

Мікроскопічно в епіфізах новонароджених спостерігалися переважно дрібні темні пінеалоцити зі мізерною цитоплазмою, які мали менші розміри,

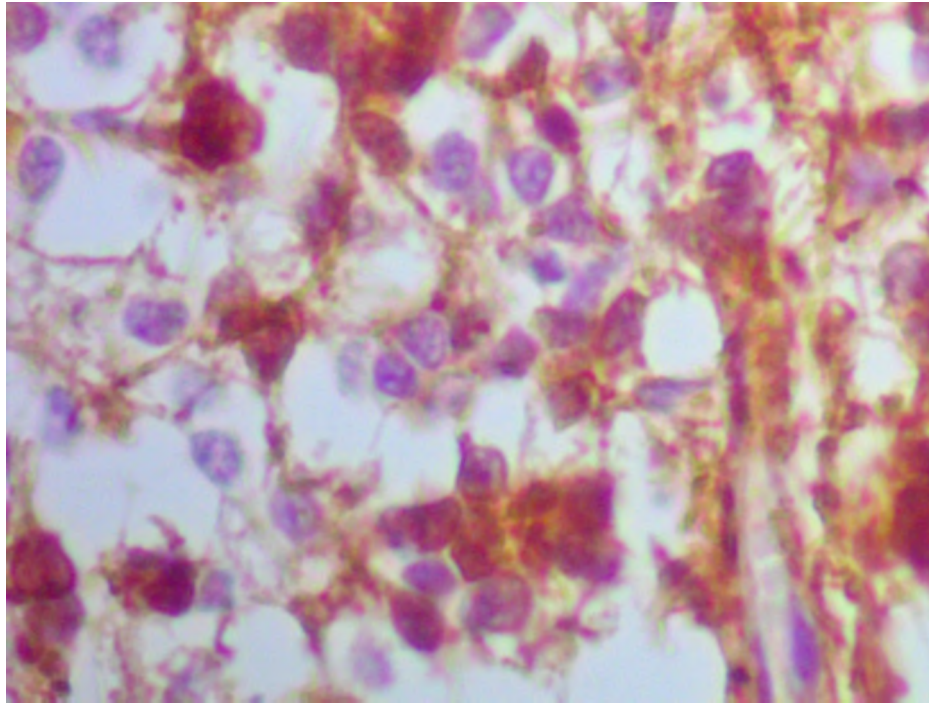
овальнішу форму ядер. Темні пінеалоцити локалізовані переважно на периферії паренхіми органу. Необхідно відзначити, що більшість пінеалоцитів в епіфізах мозку новонароджених мали ядра з дрібнодисперсним хроматином. Ядро в таких клітинах не візуалізувалися внаслідок щільного упакування хроматину (мал.5.11).



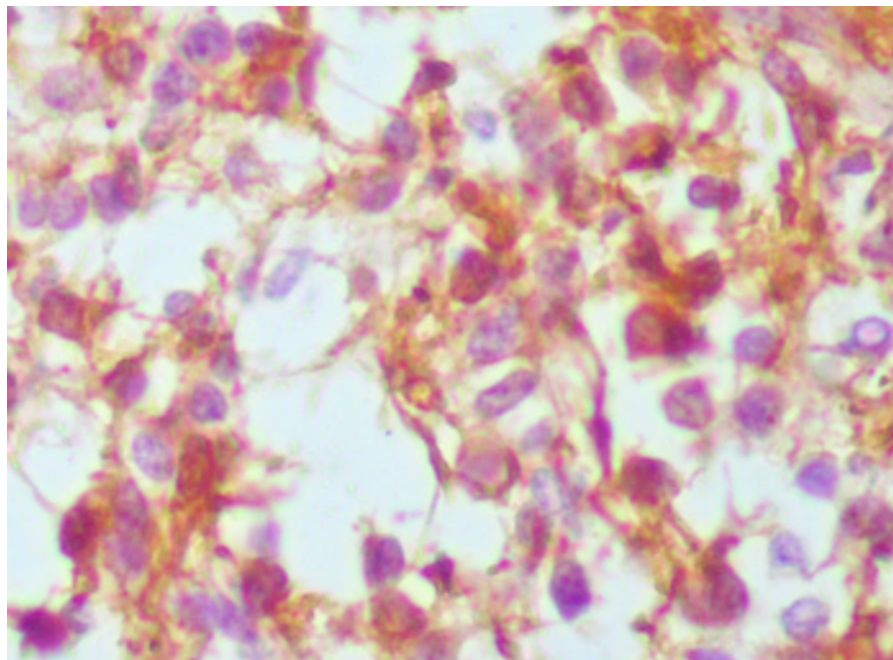
Мал.5.11 Дрібні темні пінеалоцити з мізерною цитоплазмою епіфіза новонародженої 2 групи. Забарвлення гематоксиліном еозином, x400

У меншій кількості спостерігалися великі світлі клітини, представлені клітинами круглої чи овальної форми з великим ядром. Ядра переважно округлі, з ядерцем у центрі каріоплазми. Цитоплазма вузька, прозора, у вигляді обідка між цитолемою та каріолемою.

При імуногістохімічному дослідженні у світлих активних пінеалоцитах виявлялася помірна експресія MelanA (++) (рис.5.12), а також помірна експресія S100 (++) (мал.5.13). SOX2 експресував переважно в ядрі незрілих темних пінеалоцитів. CD34 помірно експресував в ендотелії судин сполучнотканинних септ. Маркер NSE активно (+++) експресував у всіх клітинах.



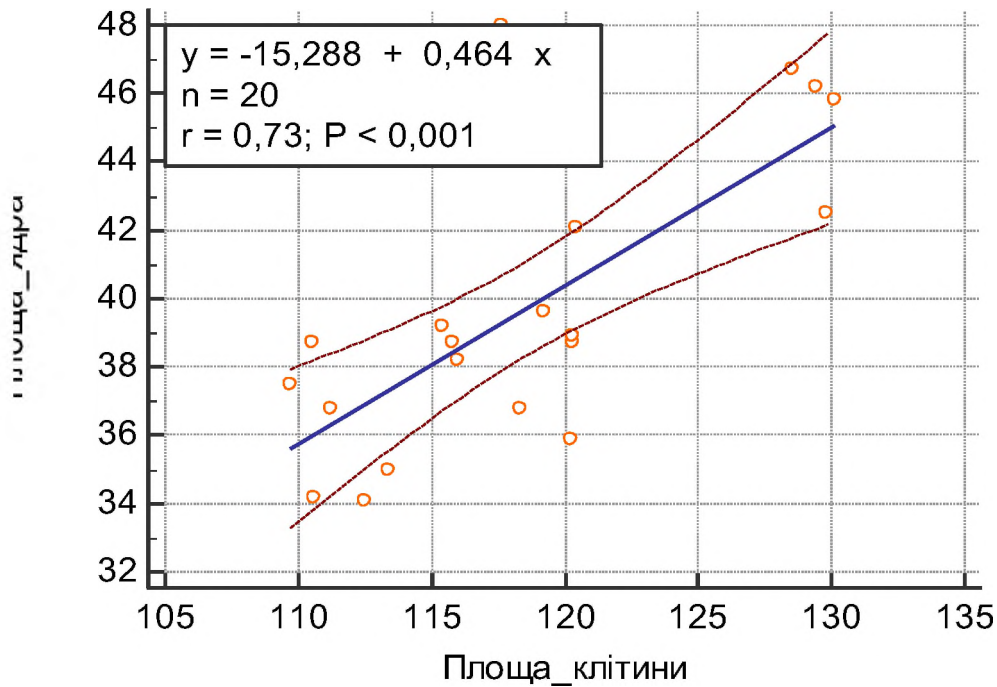
Мал.5.12. Помірна експресія MelanA у світлих пінеалоцитах у дитини 2 групи. Непрямий пероксидазний метод. Реакція з MelanA, x1000



Мал.5.13. Помірна експресія S100 у світлих пінеалоцитах у дитини 2 групи. Непрямий пероксидазний метод. Реакція з S100, x1000

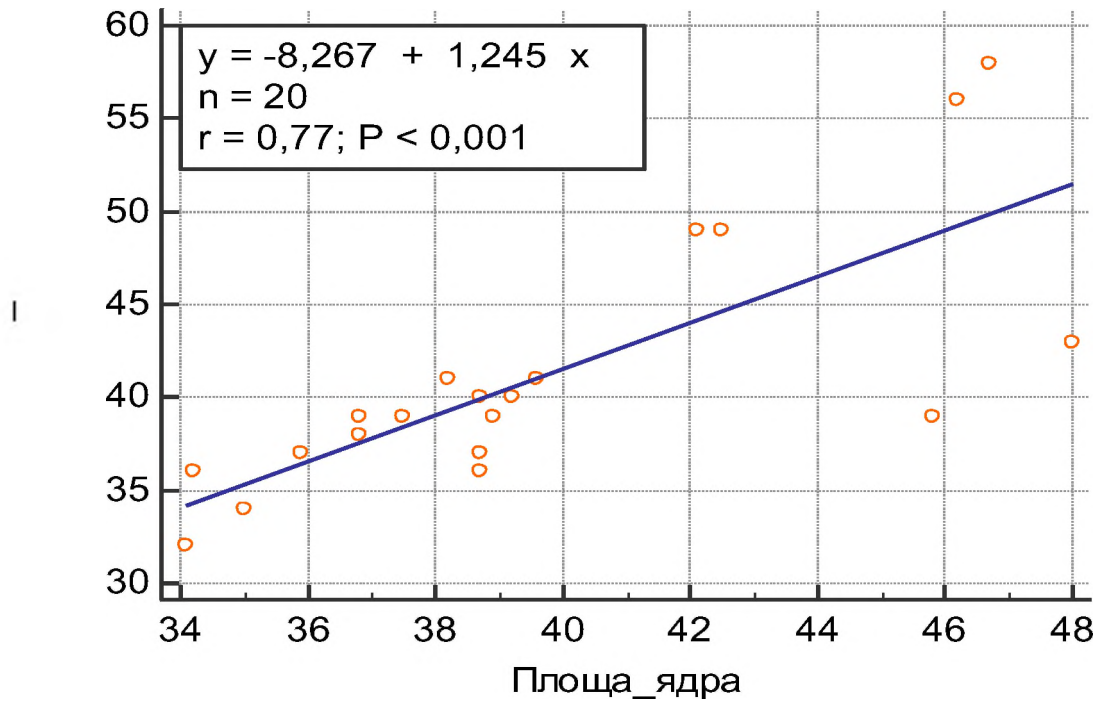
При проведенні кореляційного аналізу між площею пінеалоциту та площею ядра є прямий сильний зв'язок ($r=0,73$, $p=0,001$) (мал.5.14). Сильна

пряма залежність також визначилася між показниками експресії MelanA та площею ядра ($r=0,77$, $p=0,001$) (мал.5.15). Також слабкий прямий зв'язок спостерігався між показником експресії S100 і площею ядра ($r = 0,45$, $p = 0,049$) (мал. 5.16). Незважаючи на помірну експресію маркера Sox2, ми не виявили достовірного кореляційного зв'язку між цими показниками (мал. 5.17).

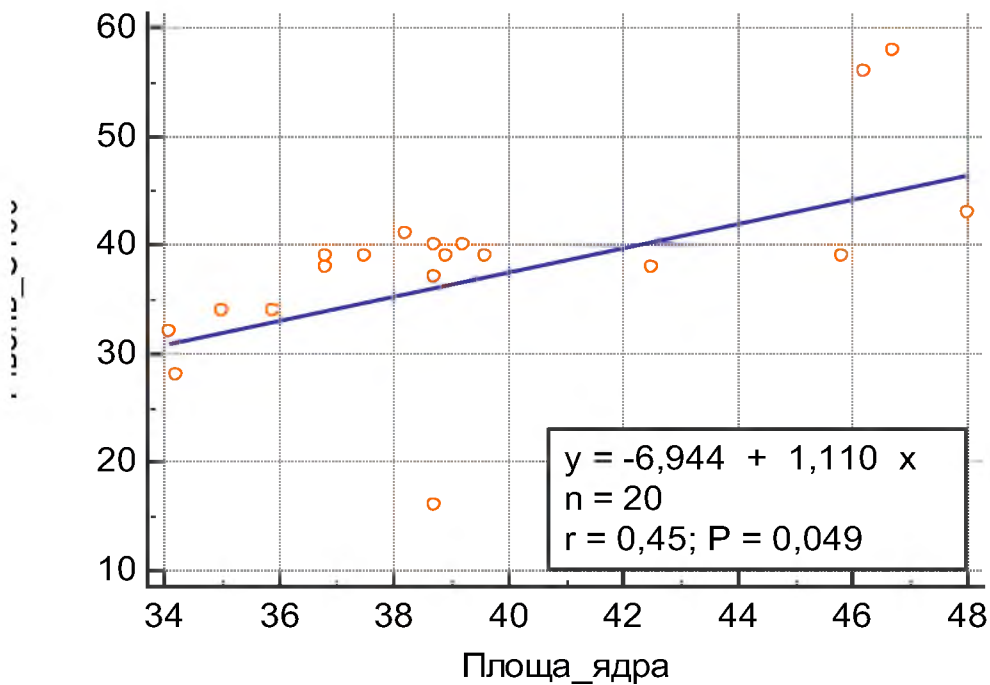


Мал.5.14 Графік лінії регресії між показниками площі клітини та площі ядра.

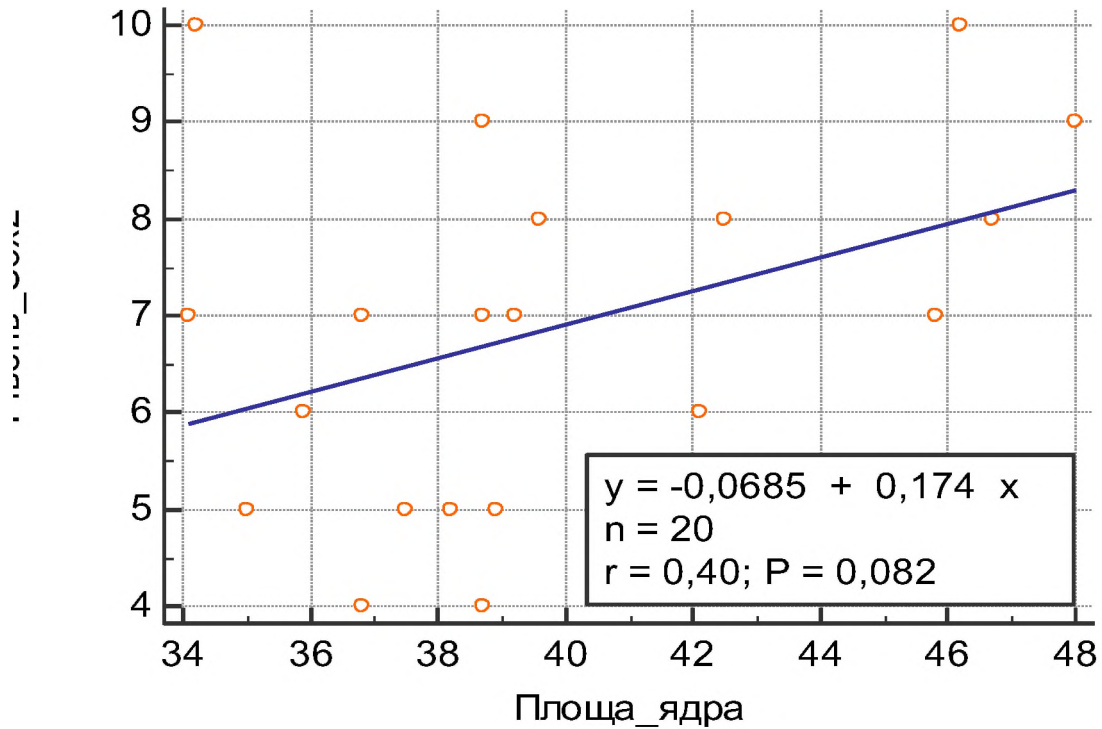
Також ми виявили позитивний сильний взаємозв'язок між рівнем експресії MelanA та кількістю пінеалоцитів у полі зору ($r=0,70$, $p=0,001$) (мал.5.18).



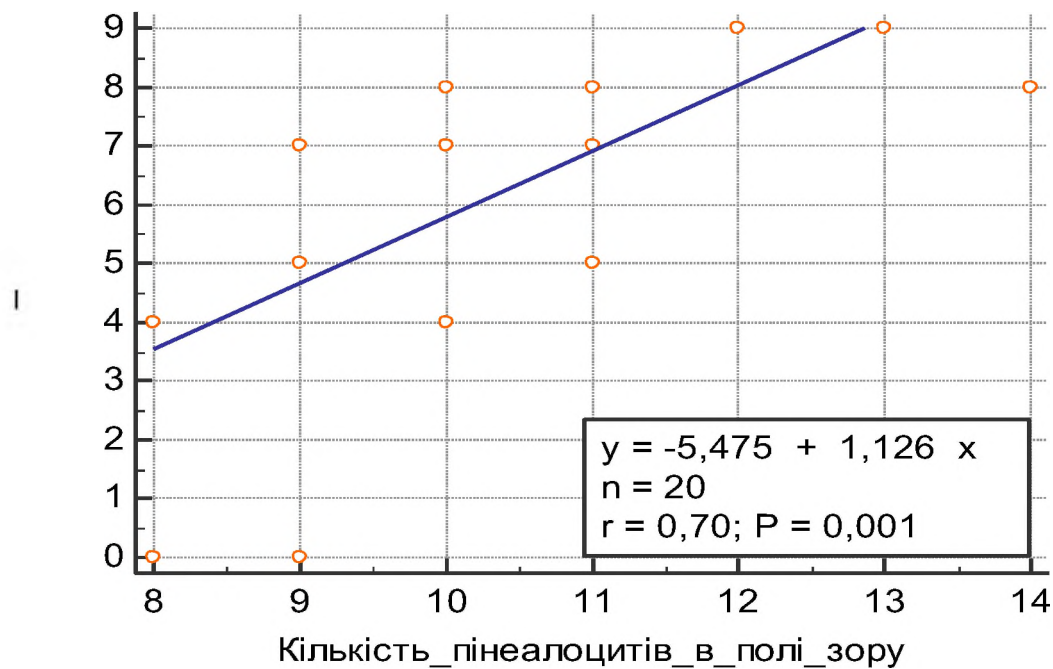
Мал.5.15 Графік лінії регресії між показниками рівня експресії MelanA та площі ядра



Мал.5.16 Графік лінії регресії між показниками рівня експресії S100 та площі ядра



Мал.5.17 Графік лінії регресії між площею ядра та рівнем експресії Sox2.



Мал.5.18 Сильний прямий кореляційний зв'язок між кількістю пінеалоцитів у полі зору та рівнем експресії MelanA.

Отже, у зв'язку з клініко-морфологічним поліморфізмом, лікувальним патоморфозом у сфері вивчення перинатальних порушень функції епіфіза залишається багато питань. Особливо це актуально для новонароджених із дуже та надзвичайно малою масою тіла при народженні.

У нашому дослідженні макроскопічно шишкоподібна залоза в досліджуваній 2 групі мала округлу, іноді шишкоподібну форму, при цьому в 1 групі дітей епіфіз мав переважно півмісячну та конусоподібну форми. Це може пояснюватися особливостями анатомо-фізіологічної будови залози у різних індивідуумів. Форма немає доведеного впливу функцію шишкоподібна залоза.

При мікроскопічному дослідженні паренхіма шишкоподібної залози в обох групах у центральних відділах мала целюлярну будову, а у субкапсулярних відділах псевдотрабекулярну. Привертала увагу менш виражена зрілість паренхіми ближче до периферії органу. Також при мікроскопії залоз привертала увагу ознаки гострого розладу кровообігу у всіх дітей в обох групах спостереження.

У пінеалоцитах обох груп виявляється феномен маргінації хроматину, що є початком форсованого апоптозу. Клітини були представлені переважно незрілими темними пінеалоцитами, у меншій кількості спостерігалися світлі клітини. Однак, у 1 групі новонароджених спостерігалася деяка хаотичність розташування світлих активних пінеалоцитів, у деяких клітинах замість ядерців виявлялися тіні. Ознаки апоптозу пінеалоцитів із деструкцією цитолемі та лізисом клітин спостерігались у дітей обох груп.

При порівнянні груп померлих новонароджених, у дітей 1 групи виявляється тенденція до зростання кількості світлих пінеалоцитів ($p=0,45$), проте їх розміри достовірно менші ($p=0,05$), при цьому площа ядра лише має тенденцію до зменшення ($p=0,2$). ЯЦІ ж значно збільшувався ($p = 0,05$). Порушення між просторовими характеристиками ядра та цитоплазми клітини можуть свідчити про її дисфункцію, напруження та зрив структурного гомеостазу.

При імуногістохімічному дослідженні в обох групах у світлих активних пінеалоцитах виявлялася помірна експресія MelanA (++), а також помірна експресія S100 (++), також спостерігалася пряма кореляційна залежність між експресією цих маркерів і площею ядра, що свідчило про функціональну активність світлих клітин. Функціональна активність клітин також підтверджувалася сильною позитивною кореляцією між MelanA та кількістю клітин у полі зору. SOX2 при цьому експресував переважно в ядрі незрілих темних пінеалоцитів. При цьому в 2 групі достовірного кореляційного зв'язку між експресією цього маркера і площею ядра не було виявлено, а в 1 групі зв'язок мав достовірне значення ($p=0,001$). Маркер NSE активно (++++) експресував у всіх клітинах епіфізів обох досліджуваних груп, що свідчить про їхнє нейтральне походження.

Необхідно зазначити, що у 1 групі спостерігалася більше хаотично розташованих активних світлих пінеалоцитів, що може пояснюватися компенсаторно-приспосувальними механізмами ендокринної системи. Така хаотичність, зменшення площі активних пінеалоцитів та їх осередковий лізис може свідчити про надмірне морфофункціональне перенапруження клітин. Про перехід на аварійний тип секреції може свідчити збільшення експресії SOX2 в незрілих пінеалоцитах. Як маркер стовбурових клітин він може свідчити про прискорення дозрівання епіфіза у екстремально маловагових новонароджених. Побічно на це вказує і збільшення експресії CD34, як маркера васкуляризації.

Форсований апоптоз пінеалоцитів внаслідок деструктивного впливу гіпоксії-ішемії із подальшою реперфузією-гіпероксією, утворенням мікрогематом та нейрозапалення, призводить до виснаження та часткового лізису паренхіматозних клітин епіфіза. Втрата паренхіми шляхом форсованого апоптозу призводить до підвищення функціонального навантаження на кожен окремий пінеалоцит. Це спричиняє прискорення дозрівання пінеалоцитів, швидке виснаження шишкоподібної залози та дезадаптацію.

З даних літератури відомо, що в організмі людини поряд з класичною регуляторною системою «гіпоталамус - гіпофіз - надниркові залози» функціонує дублююча антистресова, більш давня система - епіталамо-епіфізарно-наднирникова [8]. Ця система виконує антистресову роль, що особливо важливо у новонароджених дітей. Досліджувані морфофункціональні зміни в епіфізах померлих недоношених обох груп варто розцінювати як відповідь шишкоподібної залози на несприятливу дію перинатальної гіпоксії та стресу, із подальшим виснаженням та деструкцією пінеалокитів [88].

Отже, шишкоподібна залоза бере участь у реалізації механізмів компенсації. Це вказує на те, що епіфіз є не просто залозою внутрішньої секреції з односпрямованими функціями, але виконує роль ендogenous адаптогену та неспецифічного модулятора, приймаючи функцію екстреної адаптації організму новонародженого до позаутробного існування в умовах оксидативного стресу.

Висновки до Розділу 5

1. Виявлені структурні особливості (велика кількість темних пінеалокитів з мізерною цитоплазмою, множинні незрілі клітини з маленьким темним ядром із безструктурною масою конденсованого хроматину, хаотичне розташування світлих пінеалокитів з вогнищами лізису по периферії, ділянками порушень кровообігу), вказують на морфофункціональну незрілість та форсований апоптоз шишкоподібної залози у померлих передчасно народжених дітей;
2. Порушення між просторовими характеристиками ядра та цитоплазми пінеалокитів (площа пінеалокитів $93,4 \pm 0,4$ мкм²; площа ядер $38,7 \pm 0,3$ мкм²; ЯЦІ $0,4 \pm 0,06$, достовірне зниження площі пінеалокитів ($p=0,05$) внаслідок зменшення площі їх цитоплазми з відповідним зростанням ядерно-цитоплазматичного індексу у дітей з 1 групи

- ($p=0,05$)) можуть свідчити про їх дисфункцію, напруження та зрив структурного гомеостазу;
3. Втрата паренхіми шляхом форсованого апоптозу призводить до підвищення функціонального навантаження на кожен окремий пінеалокцит, що підтверджується збільшенням в обох групах експресії MelanA++ і S100++, а також прямим кореляційним зв'язком між експресією MelanA і площею ядра (1 група $r=0,5$; $p=0,021$; 2 група $r=0,77$, $p=0,001$), S100 і площею ядра (1 група $r=0,49$; $p=0,029$; 2 група $r=0,45$, $p=0,049$), MelanA і кількістю клітин (1 група $r=0,70$; $p=0,001$; 2 група $r=0,70$, $p=0,001$).
 4. Виявлена при імуногістохімічному дослідженні експресія маркерів активації стовбурових клітин (помірна експресія SOX2 в незрілих пінеалокцитах, позитивний кореляційний зв'язок між експресією Sox2 і площею ядра $r=0,87$; $p=0,05$, та помірна експресія CD34 в ендотелії судин) свідчить про те, що позаутробне існування в умовах дистресу обумовлює прискорення диференціювання епіфіза та перехід на аварійний тип секреції.

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1. Klimenko T, Kuzienkova G. Clinical and morphological correlates of pineal gland function in infants with extremely low body weight. *Neonatal. hir. perinat. med.* 2022Aug.8;12(2(44):29-33. doi: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.5.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз сучасної медичної та наукової літератури довів, що у підході до проблеми стійкості ЦНС новонароджених різного терміну гестації до гіпоксії, формуванні хвороб оксидативного стресу, а саме, РДС, БЛД, ретинопатії, порушення слуху та іншої, не приділяється належної уваги реактивності та адаптивності функції шишкоподібної залози. Недостатньо даних про роль епіфізу головного мозку в адаптації дітей та при компенсації патологічних станів. Досить мало уваги приділено вивченню особливостей функції шишкоподібної залози новонароджених з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла при народженні. Все це свідчить про велику кількість невирішених окремих питань зазначеної проблеми. Для розробки нових методів діагностики, терапії та профілактики є необхідним пошук загальнобіологічних закономірностей та особливостей функції епіфізу головного мозку у клініці та патоморфології у передчасно народжених дітей. А прогнозування характеру компенсації при виходжуванні у передчасно народжених дітей на підставі особливостей епіфізарних функцій є одним з важливих шляхів зниження неонатальної захворюваності та смертності.

Враховуючи вище зазначене, нами було проведено дослідження, метою якого стало вдосконалення діагностики і прогнозування клініко-патогенетичних варіантів перебігу патології у передчасно народжених дітей з дуже та надзвичайно малою масою тіла при народженні на підставі вивчення рівня метаболіту мелатоніну, визначення його клінічної інформативності у патогенетичній типізації та семіотиці різноманітних порушень.

Обстежено 96 передчасно народжених новонароджених із терміном гестації 22 - 33 тижні, яких рандомізовано за масою тіла при народженні: до 1 групи спостереження включено 46 дітей з НММТ при народженні (≤ 999 г), до 2 групи спостереження включено 50 передчасно народжених дітей з ДММТ

при народженні (999 - 1499 г). Проводили оцінку клініко-анамнестичних показників: акушерського анамнезу, терміну гестації, статі, ваги тіла при народженні, нозологічної характеристики сформованої патології. Проводили динамічне оцінювання клінічного різноманіття, тяжкості перебігу та варіабельності результатів патології у недоношених новонароджених (асфіксія, гіпоксичне ураження ЦНС, геморагічне ураження ЦНС, респіраторний дистрес-синдром, бронхолегенева дисплазія, ретинопатія недоношених, порушення слуху, вроджена пневмонія, неонатальний сепсис, летальний випадок).

Рівень функціональної активності шишкоподібної залози вивчали за допомогою кількісного визначення рівня 6 – SM в сечі методом імуноферментного аналізу з використанням тесту BÜHLMANN 6-Sulfatoxymelatonin ELISA (BUHLMANN Diagnostics Corp, США), на 1 добу життя та у динаміці на 10-14 добу життя за методикою, що запропонована виробником.

У 20 померлих передчасно народжених дітей з НММТ та ДММТ проводили морфологічне, гістохімічне та імуногістохімічне дослідження шишкоподібної залози.

Отримані результати обробляли за допомогою сучасних методів біологічної статистики із використанням непараметричних показників та багатомірних методів статистичного аналізу.

Виявлено, що на сучасному етапі в перинатальному центрі, де виконувалося дослідження характерними для матерів передчасно народжених дітей з НММТ та ДММТ найбільш характерними під час вагітності були: передчасний розрив плідних оболонок – 37 (38,5 %), загроза переривання вагітності – 23 (23,9 %), тривалий безводний період – 19 (19,7 %), інфекції сечостатевої системи – 17 (17,7 %), багатоплідна вагітність – 16 (16,6 %), але без достовірної різниці залежно від маси тіла дітей при народженні. У матерів дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла при народженні не визначено різниці в частоті патологічних станів під час пологів залежно від

маси тіла дітей, але характерним були: розродження шляхом операції кесарського розтину – 57 (59,5 %), дистрес плоду – 23 (23,9 %).

Аналіз стану дітей під час пологів показав, що у дітей з НММТ достовірніше спостерігається інтранатальна тяжка асфіксія у порівнянні із дітьми з ДММТ у 3,14 раза (RR = 3,14, 95% ДІ 1,64 - 5,97). Для всіх дітей з НММТ та ДММТ характерними були патологічні стани у неонатальний період: РДС (100 %), ПВІ (100 %), ГІЕ – 71 (73,9 %), анемія недоношених – 44 (45,8 %), ВШК – 39 (40,6%), вроджена пневмонія – 39 (40,6 %), порушення слуху – 29 (30,2 %), ретинопатія недоношених – 27 (28,1 %), неонатальний сепсис – 25 (26,0 %), БЛД – 20 (20,8 %).

Також аналіз клінічних даних встановив, що у передчасно народжених дітей з НММТ у порівнянні з дітьми з ДММТ в неонатальний період достовірно частіше спостерігаються ВШК II ст. у 9 разів (RR = 8,69, 95% ДІ 1,13 – 66,87); ВШК III ст. у 15 разів (RR = 15,21, 95% ДІ 2,08 - 111,19); ПВІ III ст. у 11 разів (RR = 10,86, 95% ДІ 1,44 - 81,63); НЕК у 4 рази (RR = 3,62, 95% ДІ 1,06 - 12,35); ретинопатія недоношених у 3 рази (RR = 3,10, 95% ДІ 1,44 - 6,65). А у дітей з надзвичайно малою масою тіла достовірно частіше спостерігається двобічне порушення слуху (19,5 %) у порівнянні із дітьми з дуже малою масою тіла при народженні (6,0 %), $p=0,04$. Отримано достовірну різницю між показниками кислотно-лужного стану пуповинної крові серед передчасно народжених дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла при народженні, рН пуповинної крові: 6,9 та 7,1 од відповідно в бік ацидозу дітей з НММТ.

Летальні наслідки спостерігалися у 20 дітей серед 96 дітей загальної когорти (летальність – 20,8 %). Але вони мали різницю за частотою залежно від маси тіла при народженні: 39 % та 4 % відповідно до груп, RR = 9,23, 95 % ДІ 2,75 - 37,80, $p= 0,0020$. Основними причинами смерті були внутрішньошлуночковий крововилив у 12 (54,5 %), важка асфіксія у 7 (31,8 %), і некротизуючий ентероколіт у 1 (4,5 %).

Отже, ризик летального наслідку у дитини, яка народилася з НММТ у 9 разів зростає у порівнянні з дитиною, яка народилася з ДММТ, що підтверджена багатьма дослідженнями, які зазначають, що продовження вагітності навіть на кожний день зменшує смертність та інші наслідки передчасного народження [3, 117 - 120].

Аналіз вивчення рівня метаболіту мелатоніну в сечі продемонстрував достовірні розбіжності екскреції метаболіту мелатоніну 6 – SM з сечею залежно від маси тіла при народженні та залежно від доби життя. Так, у дітей з НММТ вміст 6 – SM в сечі у першу добу життя становить 120,0 (7,0 – 501,0) пг/мл, на 10 – 14 добу – 97,5 (15,0 – 501,0) пг / мл. У дітей з ДММТ вміст 6 – SM в сечі у першу добу життя становить 348,5 (10,0 – 531,0) пг/мл, на 10 – 14 добу – 70,5 (6,0 – 501,0) пг / мл. У дітей з НММТ та ДММТ на 10-14 доби життя спостерігається зменшення екскреції 6 – SM з сечею у порівнянні із першою добою життя. У першу добу життя діти з НММТ мають менші значення 6 – SM в сечі у порівнянні з дітьми з ДММТ ($p=0,001$). У 10 -14 добу життя достовірних відмінностей вмісту 6 – SM в сечі у дітей з НММТ та ДММТ не спостерігається.

Також визначено деякі статеві особливості екскреції 6 – SM з сечею у дітей залежно від маси тіла при народженні та доби. У дітей з НММТ визначено тенденцію до збільшення вмісту 6 – SM у першу добу життя у дівчаток (233,0 пг /мл) у порівнянні із хлопчиками (97,5 пг / мл), та без змін на 10 – 14 добу життя: 99, 0 та 98,0 пг/мл відповідно. У дітей з ДММТ у дівчаток вміст 6 – SM в сечі достовірно збільшений (500,0 пг / мл) у порівнянні із хлопчиками (255,0 пг / мл) у першу добу життя ($p=0,0035$), у 10 – 14 доби життя зберігається тенденція до збільшення показника у дівчаток 90,0 пг/мл та 57,0 пг / мл у хлопчиків.

Результати нашого дослідження також свідчать про те, що відбувається зменшення медіани 6 – SM сечі у першу добу життя у дітей з несприятливими наслідками неонатального періоду - 71,5 пг/мл.

Нами встановлено, що діагностично-прогностичною інформативністю для формування патології та летальних наслідків у передчасно народжених дітей з НММТ та ДММТ володіють значення метаболіту мелатоніну (6-сульфатоксимелатонін), що екскретується з сечею у першу добу життя на відміну від його показників у 10 - 14 день життя.

З високим ступенем достовірності, чутливості та специфічності у дітей з НММТ та ДММТ можна прогнозувати ВШК за рівнем 6 – SM сечі у першу добу життя при ≤ 87 пг/мл (чутливість 56,3 %, специфічність 84,0 %, $p = 0,0255$); порушення слуху при > 233 пг/мл (чутливість 100 %, специфічність 63,1 %, $p = 0,0031$).

Діагностично-прогностичною інформативністю для прогнозування летальних наслідків володіє рівень 6 – SM сечі у першу добу ≤ 120 пг /мл (чутливість 72,7 %, специфічність 71,7 %, $p = 0.0001$) для дітей з НММТ та ДММТ (гестаційним віком менш ніж 33 тижні), та ≤ 84 пг /мл (чутливість 84,6 %, специфічність 70,0 %, $p = 0.0001$) для дітей з НММТ.

Відповідаючи на п'яте завдання дослідження, а саме, оптимізувати алгоритм діагностичного і прогностичного моніторингу патології у передчасно народжених дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла при народженні (гіпоксичного ураження ЦНС, РДС, БЛД, ретинопатії недоношених, порушення слуху) на підставі систематизації предикторів компенсаторного впливу епіфізу мозку, можна стверджувати, що діагностично-прогностичною інформативністю для формування патології та летальних наслідків у передчасно народжених дітей володіють значення метаболіту мелатоніну (6-сульфатоксимелатонін), якій екскретується з сечею та лише у першу добу життя на відміну від його показників на 10 - 14 день життя. З високим ступенем достовірності, чутливості та специфічності у дітей з НММТ та ДММТ при народженні можна прогнозувати ВШК, порушення слуху та летальні наслідки. З метою оптимізації алгоритму прогнозування перебігу патології у дітей з НММТ та ДММТ доцільно збирати сечу у першу добу життя, визначати рівень 6 – SM. «Червоним прапорцем» для

діагностики або прогнозування несприятливого перебігу неонатального періоду та/або розвитку ВШК набувають значення $6 - SM \text{ сечі} \leq 84 \text{ пг/мл}$ [99, 100].

Клініко-морфологічні зіставлення шишкоподібної залози у 20 померлих передчасно народжених дітей від перинатальної патології з НММТ та ДММТ дозволили констатувати, що в епіфізі мозку передчасно народжених дітей з НММТ відбувається посилення морфофункціональної активності пінеальних клітин. Це підтверджується морфометричними даними (площа пінеалоцитів $93,4 \pm 0,4 \text{ мкм}^2$, $P=0,05$; площа ядер $38,7 \pm 0,3 \text{ мкм}^2$, $P=0,2$; ЯЦІ $0,4 \pm 0,06$, $P=0,05$; кількість клітин у п/зр $\times 1000$ $10,2 \pm 0,2$, $P=0,45$), даними імуногістохімічного дослідження (збільшення експресії MelanA++ і S100++), а також даними кореляційного дослідження (між експресією MelanA і площею ядра $r=0,5$; $p=0,021$; S100 і площею ядра $r=0,49$; $p=0,029$; MelanA і кількістю клітин $r=0,70$; $p=0,001$, особливо Sox2 і площею ядра $r=0,87$; $p=0,05$). Хаотично розташовані пінеалоцити з вогнищами лізису по периферії, ділянками порушень кровообігу, маргінацією хроматину в ядерцях і форсованим апоптозом можуть свідчити про те, що позаутробне існування в умовах дистресу обумовлює прискорення диференціювання епіфіза і вказує на наявність пошкоджень тканини залози.

Визначено, що у передчасно народжених дітей із дуже малою масою тіла виявляється зрушення у бік активізації функціонального стану шишкоподібної залози. Це підтверджується морфометричними даними (площа пінеалоцитів $118,5 \pm 0,9 \text{ мкм}^2$, площа ядер $39,7 \pm 0,6 \text{ мкм}^2$, ЯЦІ $0,24 \pm 0,01$, кількість клітин п/зр $\times 1000$ $-7,5 \pm 0,3$ екз.), даними імуногістохімічного дослідження (експресія MelanA++ та S100++), а також даними кореляційного дослідження (між експресією MelanA та площею ядра $r=0,77$, $p=0,001$; S100 та площею ядра $r=0,45$, $p=0,049$; MelanA та кількістю клітин $r=0,70$, $p=0,001$).

Наші дані збігаються з даними літератури, які доводять, що в організмі людини поряд з класичною регуляторною системою «гіпоталамус - гіпофіз - надниркові залози» функціонує дублююча антистресова, більш давня система

- епіталамо-епіфізарно-наднирникова [93]. Ця система виконує антистресову роль, що особливо важливо у новонароджених дітей. Досліджувані морфофункціональні зміни в епіфізах померлих недоношених обох груп варто розцінювати як відповідь шишкоподібної залози на несприятливу дію перинатальної гіпоксії та стресу [94]. Отже, шишкоподібна залоза бере участь у реалізації механізмів компенсації. Це вказує на те, що епіфіз є не просто залозою внутрішньої секреції з односпрямованими функціями, але виконує роль ендogenous адаптогену та неспецифічного модулятора. шишкоподібна залоза виконує так звану «тонку настройку» організму новонародженого до умов зовнішнього середовища, що постійно змінюються.

Оскільки результатом багатомірного аналізу визначено діагностично-прогностичну цінність метаболіту мелатоніну сечі у першу добу життя, ми рекомендуємо до загального алгоритму медичної допомоги передчасно народженим дітям для раннього прогнозування перебігу патології у дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла при народженні рекомендовано визначати рівень 6-сульфатоксимелатоніну сечі.

За результатами дослідження прогнозувати розвиток ВШК у дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла при народженні можна при рівні 6-сульфатоксимелатоніну у першу добу життя ≤ 87 пг/мл із чутливістю 56,3 %, специфічністю 84,0 %. Прогнозувати розвиток порушення слуху у дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла при народженні можна при рівні 6-сульфатоксимелатоніну у першу добу життя > 233 пг/мл з чутливістю 100 % та специфічністю 63,1 %. Прогнозувати летальний наслідок можна у дітей з дуже малою масою тіла при рівні 6-сульфатоксимелатоніну у першу добу життя ≤ 120 пг /мл з чутливістю 72,7 % та специфічністю 71,7 %, а у дітей з надзвичайно малою масою тіла при ≤ 84 пг /мл з чутливістю 84,6 % та специфічністю. При прогнозуванні означених патологічних станів та летальних наслідків використовувати дані чутливості методу та специфічності при обговоренні вірогідності подій й хибно негативних результатів як з членами перинатальних команд,

так й з батьками дітей. «Червоним прапорцем» несприятливої події (ВШК або летального наслідку) у дітей дуже малою та надзвичайно малою масою тіла при народженні варто вважати рівень 6-сульфатоксимелатоніну у першу добу життя ≤ 87 пг /мл.

Проведення клініко-біохімічних, патоморфологічних та імуногістохімічних паралелей дозволяє надати етіопатогенетичне обґрунтування використання екзогенного мелатоніну в менеджменті хвороб оксидативного стресу. В різних країнах світу ведеться успішне доклінічне та клінічне випробовування препарату мелатоніну в профілактиці та комплексній терапії неонатальних хвороб оксидативного стресу [71, 107, 108]. Мелатонін також був запропонований як потенційний інструмент для запобігання розвитку БЛД у новонароджених, які проходять штучну вентиляцію легенів [73, 109], як нейропротекторний засіб при передчасній травмі головного мозку [74], а також для лікування новонароджених з некротизуючим ентероколітом [110, 111].

Дослідження довели визначну роль материнського мелатоніну для розвитку плода, запобігання прееклампсії та передчасних пологів [112]. Порушення циркадного ритму пов'язують із підвищеним ризиком ускладнень під час вагітності, мелатонін допомагає регулювати циркадні системи матері та плоду та час народження [113]. Лікування мелатоніном під час нормальної та ускладненої вагітності у тварин було вивчено для широкого діапазону станів і в різні періоди гестаційного періоду, в експерименті мелатонін збільшував тривалість вагітності та вагу дитини при народженні, а також зменшував перинатальне гіпоксичне ураження ЦНС у новонароджених [114, 115, 116], у людини прекоцептуальне введення мелатоніну перед циклом екстракорпорального запліднення покращило результатів вагітності [15, 114].

Доклінічні дослідження показали, що короткочасна терапія мелатоніном має високий профіль безпеки як для тварин, так і для людей [116]. Проте дослідження фармакокінетики та оптимального режиму дозування для мелатоніну у передчасно народжених дітей триває [117, 118]. Впровадження в

клінічну практику залишається проблематичним через невизначеність щодо оптимальної дози, часових інтервалів, шляху введення та відповідних рецептур [119].

В контексті необхідності розширення знання про фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості мелатоніну важливого значення набуває визначення фізіологічного рівня мелатоніну у передчасно народжених дітей *in vivo* порівняно з надфізіологічними концентраціями в крові, які, можливо, необхідні для лікування. Пильну увагу необхідно приділяти фармакокінетичному профілю мелатоніну у передчасно народжених дітей, зважаючи на гестаційний вік, варіації кліренсу препарату через незрілу функцію печінки та нирок, а також взаємодію з іншими препаратами, які рутинно використовуються в менеджменті цих пацієнтів (наприклад, кофеїн) [120]. Для проведення подальших клінічних випробовувань мелатоніну у передчасно народжених дітей першим кроком буде визначення індивідуальних фізіологічних концентрацій мелатоніну відповідно до гестаційного віку, стратифікація на основі пренатальних/материнських факторів ризику та клінічного різноманіття хвороб оксидативного стресу, розглянутих через призму особливостей реактивності та адаптивності функції шишкоподібної залози.

ВИСНОВКИ

У роботі подано нове розв'язання актуальної задачі сучасної педіатрії, а саме: удосконалення діагностики і прогнозу клініко-патогенетичних варіантів перебігу патології у передчасно народжених дітей з дуже та надзвичайно малою масою тіла при народженні на підставі вивчення рівня метаболіту мелатоніну, визначення його клінічної інформативності у патогенетичній типізації та семіотиці різноманітних порушень.

1. Патологія у дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла при народженні характеризувалася наявністю РДС (100 %), ПВІ (100 %), ГІЕ (73,9 %), анемії недоношених 45,8 %, ВШК (40,6%), вродженої пневмонії (40,6 %), порушення слуху (30,2 %), ретинопатії недоношених (28,1 %), неонатального сепсису (26,0 %), БЛД (20,8 %). У дітей з надзвичайно малою масою тіла, що мали більш впливовий оксидативний стрес, частіше в порівнянні з новонародженими з дуже малою масою тіла спостерігаються: ВШК II ст. у 9 разів (RR = 8,69); ВШК III ст. у 15 разів (RR = 15,21); ПВІ III ст. у 11 разів (RR = 10,86); НЕК у 4 рази (RR = 3,62,); ретинопатія недоношених у 3 рази (RR = 3,10), летальний наслідок у 9 разів (RR=9,3).
2. Діти з надзвичайно малою масою тіла у першу добу життя демонструють значно меншу реактивність і адаптивність шишкоподібної залози в порівнянні з дітьми з дуже малою масою тіла: середній рівень 6-сульфатоксимелатоніну сечі 120,0 (7,0 – 501,0) пг/мл та 348,5 (10,0 – 531,0) пг/мл ($p < 0,05$) відповідно.
3. Визначено статевий диморфізм функції шишкоподібної залози у передчасно народжених дітей залежно від маси тіла при народженні та доби життя. У дівчаток з НММТ у першу добу життя вміст 6 – SM був вище в 2,4 раза (233,0 пг /мл) у порівнянні із хлопчиками (97,5 пг/мл), а на 10 – 14 добу життя знижувався і був однаковим. Дівчатка з ДММТ мали достовірно збільшений вміст 6 – SM в сечі (500,0 пг/мл) у порівнянні із хлопчиками (255,0 пг/мл) у першу добу життя ($p = 0,0035$), до 10 – 14 доби

життя спостерігались вищі показники у дівчат в порівнянні з хлопчиками (90,0 пг/мл та 57,0 пг/мл відповідно).

4. При формуванні ВШК у передчасно народжених дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла у першу добу життя діагностично-прогностичну інформативність має рівень 6-сульфатоксимелатоніну ≤ 87 пг/мл (чутливість 56,3 %, специфічність 84,0 %, $p = 0,0255$); при формуванні порушення слуху > 233 пг/мл (чутливість 100 %, специфічність 63,1 %, $p = 0,0031$).
5. У 10 - 14 доби життя рівень 6-сульфатоксимелатоніну сечі складає для дітей з надзвичайно малою масою тіла 97,5 (15,0 – 501,0) пг/мл, для дітей з дуже малою масою тіла 70,5 (6,0 – 501,0) пг/мл ($p > 0,05$), та не виявив діагностично-прогностичної цінності в цьому дослідженні.
6. Прогностичною інформативністю для летальних наслідків у дітей з дуже малою масою тіла володіє рівень 6 – SM сечі у першу добу ≤ 120 пг/мл (чутливість 72,7 %, специфічність 71,7 %, $p = 0.0001$), а для дітей з надзвичайно малою масою тіла ≤ 84 пг /мл (чутливість 84,6 %, специфічність 70,0 %, $p = 0.0001$). Вищезазначені особливості екскреції метаболіту мелатоніна корелювали з патоморфологічними критеріями стійкості та компенсаторних функцій епіфізу мозку.
7. Патоморфологічні та імуногістохімічні дослідження епіфізу мозку у передчасно народжених дітей з дуже та надзвичайно малою масою тіла, що померли від перинатальної патології, вказують на незрілість та форсований апоптоз шишкоподібної залози. Підвищення функціонального навантаження на кожен окремий пінеалоцит, підтверджена збільшенням експресії MelanA++ і S100++, а також прямим кореляційним зв'язком між експресією MelanA і площею ядра, призводить до напруження та зриву структурного гомеостазу.
8. Виявлена при імуногістохімічному дослідженні експресія маркерів активації стовбурових клітин (помірна експресія SOX2 в незрілих пінеалоцитах, позитивний кореляційний зв'язок між експресією Sox2 і площею ядра $r=0,87$; $p=0,05$, та помірна експресія CD34 в ендотелії судин) свідчить про те, що

позаутробне існування в умовах оксидативного стресу обумовлює прискорення диференціювання епіфіза та перехід на аварійний тип секреції із швидким виснаженням його секреторної активності.

9. На підставі науково обґрунтованих взаємозв'язків між нозологічними, антропометричними, гендерними особливостями передчасно народжених дітей із хворобами оксидативного стресу і виявленої діагностично-прогностичної інформативності рівня 6-сульфатоксимелатоніну сечі, морфофункціональних та імуногістохімічних детермінант запропоновано їх використання в менеджменті новонароджених з дуже та надзвичайно малою масою тіла.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Дітям з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла для визначення тяжкості оксидативного стресу при народженні поряд з показниками кислотно-лужного стану пуповинної крові важливим є визначення рівня 6-сульфатоксимелатоніну сечі.
2. Рівень 6-сульфатоксимелатоніну сечі у першу добу життя відображає особливості адаптивності та реактивності функціональної активності шишкоподібної залози і є діагностично-прогностичним предиктором тяжкого ВШК, порушень зору та слуху, летальних наслідків у передчасно народжених дітей з масою тіла ≤ 1499 г.
3. Прогнозувати розвиток ВШК у дітей з надзвичайно малою та дуже малою масою тіла при народженні можна при рівні 6-сульфатоксимелатоніну у першу добу життя ≤ 87 пг/мл із чутливістю 56,3 %, специфічністю 84,0 %.
4. Прогнозувати летальний наслідок у дітей з дуже малою масою тіла дозволяє рівень 6-сульфатоксимелатоніну сечі у першу добу життя ≤ 120 пг /мл з чутливістю 72,7 % та специфічністю 71,7 %, а у дітей з надзвичайно малою масою тіла при ≤ 84 пг /мл з чутливістю 84,6 % та специфічністю.
5. При патоморфологічному та імуногістохімічному дослідженні у померлих новонароджених з НММТ та ДММТ приділяти увагу визначенню ступеню зрілості шишкоподібної залози та ознак форсованого апоптозу, типу секреції та експресії виснаження, що дозволяє зробити висновок про тяжкість оксидативного стресу при народженні.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС, Моїсеєнко РО, Виговська ОВ et al. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 1). *Zdorov'e Rebenka*. 2018;13(2):142-152. doi: 10.22141/2224-0551.13.2.2018.129546.
2. Znamenska TK, Vorobiova OV, Dubinina TY. Strategic directions for reconstruction of the health system newborns and children of ukraine. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2017 Dec 28;7(4(26)):5–12. doi: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.1
3. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonat Med*. 2016;21(2):74-9. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.007.
4. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 рік. library.gov.ua. 2019 [cited 2023 Dec 14]. Available from: <https://library.gov.ua/shhorichna-dopovid-pro-stan-zdorov-ya-naselennya-sanitarno-epidemichnu-sytuatsiyu-ta-rezultaty-diyalnosti-systemy-ohorony-zdorov-ya-ukrayiny-2017-rik/>
5. Bachkangi P., Taylor A. H., Konje, J. C. The effect of ethnicity on preterm birth and its influence on the risk factors for prematurity. *Current Opinion in Gynecology and Obstetrics*. 2019;2(1):180-192.
6. Klawetter S, Greenfield JC, Speer SR, Brown K, Hwang SS. An integrative review: maternal engagement in the neonatal intensive care unit and health outcomes for U.S.-born preterm infants and their parents. *AIMS Public Health*. 2019 May 5;6(2):160-183. doi: 10.3934/publichealth.2019.2.160.
7. Finch-Edmondson M, Morgan C, Hunt RW, Novak I. Emergent Prophylactic, Reparative and Restorative Brain Interventions for Infants Born Preterm With Cerebral Palsy. *Front Physiol*. 2019 Jan 28;10:15. doi: 10.3389/fphys.2019.00015.
8. Boyle AK, Rinaldi SF, Norman JE, Stock SJ. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. *J Reprod Immunol*. 2017 Feb;119:62-66. doi: 10.1016/j.jri.2016.11.008.

9. Дудіна ОО, Дудник СВ, Слабкий ГО. Ретроспективний аналіз стану здоров'я новонароджених в Україні. *Здоров'я нації*. 2018;4(52):21–27.
10. Похилько ВІ, Траверсе ГМ, Цвіренко СМ, Жук ЛА, Передчасно народжені діти: сучасний погляд на постнатальну адаптацію та стан здоров'я у ранньому віці. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016;1(2):22-27.
11. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg*. 2015 Jun;120(6):1337-51. doi: 10.1213/ANE.0000000000000705.
12. Gunn AJ, Thoresen M. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy. *Handb Clin Neurol*. 2019;162:217-237. doi: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00010-2.
13. Shepherd E, Salam RA, Middleton P, Han S, Makrides M, McIntyre S, Badawi N, Crowther CA. Neonatal interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 20;6(6):CD012409. doi: 10.1002/14651858.CD012409.pub2.
14. Belvisi E, Carloni S, Tei M, Maria Gabriella Alagna, Santacroce A, Riccitelli ML, et al. Protective Effects of Melatonin on Free Radical-Induced Oxidative Stress. *Journal of Pediatric Biochemistry*. 2016 Oct 25;06(2):103-9. doi: 10.1055/s-0036-1593813.
15. Tarocco A, Caroccia N, Morciano G, Wieckowski MR, Ancora G, Garani G, Pinton P. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell Death Dis*. 2019;10(4):317. doi: 10.1038/s41419-019-1556-7
16. Paprocka J, Kijonka M, Rzepka B, Sokół M. Melatonin in hypoxic-ischemic brain injury in term and preterm babies. *Int J Endocrinol*, Beata Rzepka, and Maria Sokół. 2019:9626715. doi: 10.1155/2019/9626715
17. Шунько ЄЄ, Суліма ОГ, Кончаковська ТВ. Респіраторний дистрес-синдром новонароджених. У: Тяжка ОВ, редактор. *Педіатрія*. П'яте видання Оновлене [Internet]. Вінниця : Нова Книга; 2018 [cited 2023 Dec 14]. с. 289-297. Available from: <https://nk.in.ua/pdf/1622r.pdf>

18. Znamenska TK, Dobryansky DO, Vorobiova OV. Treatment of respiratory distress-syndrome in preterm newborns with the use of exogenous surfactant (poractant alfa): clinical guidelines. *Neonatol. hir. perinat. med.* 2019 Mar 29;9(1(31)):93–104 doi: 10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.14
19. Boel L, Hixson T, Brown L, Sage J, Kotecha S, Chakraborty M. Non-invasive respiratory support in preterm infants. *Paediatr Respir Rev.* 2022 Sep;43:53-59. doi: 10.1016/j.prrv.2022.04.002.
20. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med.* 2018 Feb 20;16(1):36.
21. Abman SH, Bancalari E, Jobe A. The Evolution of Bronchopulmonary Dysplasia after 50 Years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Feb 15;195(4):421-424. doi: 10.1164/rccm.201611-2386ED.
22. Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *J Clin Med.* 2017 Jan 6;6(1):4. doi: 10.3390/jcm6010004.
23. Gonchar MO, Senatorova GS, Logvinova OL, Muratov GR. Bronchopulmonary dysplasia in children: contemporary diagnosis, consequences and their treatment (update 2017). *Zdorov'ye Rebenka.* 2017;12(7):803-811. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116186
24. Hirvonen M, Ojala R, Korhonen P, Haataja P, Eriksson K, Gissler M, Luukkaala T, Tammela O. Visual and Hearing Impairments After Preterm Birth. *Pediatrics.* 2018 Aug;142(2):e20173888. doi: 10.1542/peds.2017-3888.
25. Клименко ТМ, Мельничук ОП. About prediction of hearing impairment in infants with extremely low birth weight. *ScienceRise.* 2016 Apr 29;4(3 (21)):64. Doi: 10.15587/2313-8416.2016.67694
26. Wilkinson D, Shepherd E, Wallace EM. Melatonin for women in pregnancy for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 29;3(3):CD010527. doi: 10.1002/14651858.CD010527.pub2.

27. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol.* 2018 Sep-Oct;63(5):618-637. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.04.002.
28. Quinn GE. Retinopathy of prematurity blindness worldwide: phenotypes in the third epidemic. *Eye Brain.* 2016;19 (8):31-36.
29. Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS, Ranjan R, Narendran V, Kalpana N. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World J Clin Pediatr.* 2016; 8;5(1):5-46.
30. Klymenko T, Kuzenkova A. New definitions in the management of neonates with oxidative stress diseases. *Neonatology.* 2020 Oct.22;10(3(37):72-80. doi: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.10
31. Tsang JKW, Liu J, Lo ACY. Vascular and Neuronal Protection in the Developing Retina: Potential Therapeutic Targets for Retinopathy of Prematurity. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 3;20(17):4321. doi: 10.3390/ijms20174321.
32. Paltsev MA, Polyakova VO, Kvetnoy IM, Anderson G, Kvetnaia TV, Linkova NS, Paltseva EM, Rubino R, De Cosmo S, De Cata A, Mazzoccoli G. Morphofunctional and signaling molecules overlap of the pineal gland and thymus: role and significance in aging. *Oncotarget.* 2016 Mar 15;7(11):11972-83. doi: 10.18632/oncotarget.7863.
33. Polyakova VO, Linkova NS, Kvetnoy IM, Khavinson VKh. Functional unity of the thymus and pineal gland and study of the mechanisms of aging. *Bull Exp Biol Med.* 2011 Sep;151(5):627-30. doi: 10.1007/s10517-011-1400-2.
34. Vaughan MK, Reiter RJ. Transient hypertrophy of the ventral prostate and coagulating glands and accelerated thymic involution following pinealectomy in the mouse. *Tex Rep Biol Med.* 1971 Winter;29(4):579-86.
35. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology, and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol.* 2004;25:177–195. doi: 10.1016/j.yfrne.2004.08.001.
36. Csaba G, Baráth P. Morphological changes of thymus and the thyroid gland after postnatal extirpation of pineal body. *Endocrinol Exp.* 1975 Jan;9(1):59-67.

37. Haynes BF, Sempowski GD, Wells AF, Hale LP. The human thymus during aging. *Immunol Res.* 2000;22(2-3):253-61. doi: 10.1385/IR:22:2-3:253.
38. Sparks DL. Anatomy of a new paired tract of the pineal gland in humans. *Neurosci. Lett.* 1998;248:179–182. doi: 10.1016/S0304-3940(98)00365-6.
39. Koshy S, Vettivel SK. Varying appearances of calcification in human pineal gland: A light microscopic study. *J. Anat. Soc. India.* 2001;50:17–18.
40. Gheban BA, Rosca IA, Crisan M. The morphological and functional characteristics of the pineal gland. *Med Pharm Rep.* 2019 Jul;92(3):226-234. doi: 10.15386/mpr-1235.
41. Reiter RJ. Melatonin: Lowering the High Price of Free Radicals. *News Physiol Sci.* 2000 Oct;15:246-250. doi: 10.1152/physiologyonline.2000.15.5.246.
42. Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules.* 2018 Jan 31;23(2):301. doi: 10.3390/molecules23020301. PMID: 29385085; PMCID: PMC6017004.
43. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* 2015 Apr-Jun;61(2-3):77-84. doi: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002.
44. Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules.* 2018 Jan 31;23(2):301. doi: 10.3390/molecules23020301.
45. Khavinson VK, Kopylov AT, Vaskovsky BV, Ryzhak GA, Lin'kova NS. Identification of Peptide AEDG in the Polypeptide Complex of the Pineal Gland. *Bull Exp Biol Med.* 2017 Nov;164(1):41-43. doi: 10.1007/s10517-017-3922-8.
46. Majidinia M, Reiter RJ, Shakouri SK, Yousefi B. The role of melatonin, a multitasking molecule, in retarding the processes of ageing. *Ageing Res Rev.* 2018 Nov;47:198-213. doi: 10.1016/j.arr.2018.07.010.
47. Goncharova ND, Vengerin AA, Khavinson VKh, Lapin BA. Pineal peptides restore the age-related disturbances in hormonal functions of the pineal gland and the pancreas. *Exp Gerontol.* 2005 Jan-Feb;40(1-2):51-7. doi: 10.1016/j.exger.2004.10.004.

48. Cipolla-Neto J, Amaral FGD. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev.* 2018 Dec 1;39(6):990-1028. doi: 10.1210/er.2018-00084.
49. Naranjo MC, Guerrero JM, Rubio A, Lardone PJ, Carrillo-Vico A, Carrascosa-Salmoral MP, Jiménez-Jorge S, Arellano MV, Leal-Noval SR, Leal M, Lissen E, Molinero P. Melatonin biosynthesis in the thymus of humans and rats. *Cell Mol Life Sci.* 2007 Mar;64(6):781-90. doi: 10.1007/s00018-007-6435-1.
50. Tan DX, Reiter Russel J. Mitochondria: the birth place, battle ground and the site of melatonin metabolism in cells. *Melatonin Research.* 2019 Feb 28;2(1):44–66. doi: 10.32794/mr11250011
51. UNICEF. Neonatal mortality - UNICEF DATA [Internet]. UNICEF DATA. 2019. Available from: <https://data.unicef.org/topic/child-survival/neonatal-mortality/>.
52. Matyas M, Zaharie G. Antioxidants at Newborns [Internet]. www.intechopen.com. IntechOpen; 2019 [cited 2023 Dec 14]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/66207>.
53. Saugstad OD. The oxygen radical disease in neonatology. *Indian J Pediatr.* 1989;56(5):585-93. doi: 10.1007/BF02722373.
54. Hsu CN, Huang LT, Tain YL. Perinatal use of melatonin for offspring health: focus on cardiovascular and neurological diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22). doi: 10.3390/ijms20225681.
55. Cipolla-Neto J, Amaral FGD. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev.* 2018;39(6):990-1028. doi: 10.1210/er.2018-00084.
56. Brzęczek M, Słonka K, Hyla-Klekot L. Melatonin - a pleiotropic hormone. *Pediatr Med Rodzinna.* 2016;12(2):127-33. doi: 10.15557/PiMR.2016.0011.
57. Esposito S, Laino D, D'Alonzo R, Mencarelli A, Di Genova L, Fattorusso A, Argentiero A, Mencaroni E. Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin. *J Transl Med.* 2019;17(1):77. doi: 10.1186/s12967-019-1835-1.
58. Zhdanova IV. Melatonin as a hypnotic: pro. *Sleep Med Rev.* 2005;9(1):51-65. doi: 10.1016/j.smrv.2004.04.003.

59. Stefani LC, Muller S, Torres IL, Razzolini B, [et all]. A phase II, randomized, double-blind, placebo controlled, dose–response trial of the melatonin effect on the pain threshold of healthy subjects. *PLOS ONE*. 2013;8(10):e74107. doi: 10.1371/journal.pone.0074107
60. Hussain SA, Al-Khalifa II, Jasim NA, Gorial FI. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res*. 2011;50(3):267-71. doi: 10.1111/j.1600-079X.2010.00836.x, PMID 21158908.
61. Vidor LP, Torres IL, Custódio de Souza IC, Fregni F, Caumo W. Analgesic and sedative effects of melatonin in temporomandibular disorders: a double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *J Pain Symptom Manag*. 2013;46(3):422-32. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.08.019, PMID 23195393.
62. Mistraletti G, Umbrello M, Sabbatini G, Miori S, Taverna M, [et all]. Melatonin reduces the need for sedation in ICU patients: a randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81(12):1298-310.
63. Amaral FGD, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab*. 2018 Aug;62(4):472-479. doi: 10.20945/2359-3997000000066.
64. Yates J. Perspective: the long-term effects of light exposure on establishment of newborn circadian rhythm. *J Clin Sleep Med*. Oct 15 2018;14(10):1829-30. doi: 10.5664/jcsm.7426
65. Kennaway DJ, Stamp GE, Goble FC. Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(2):367-9. doi: 10.1210/jcem.75.2.1639937.
66. Merchant N, Azzopardi D, Counsell S, Gressens P, Dierl A, [et all]. Melatonin As A Novel neuroprotectant in preterm Infants - A Double Blinded Randomised Controlled Trial (MINT Study). *Arch Dis Child*. 2014;99(Suppl 2):A43.2-A43. doi: 10.1136/archdischild-2014-307384.125.
67. Biran V, Decobert F, Bednarek N, Boizeau P, Benoist JF, Claustrat B, et al. Melatonin Levels in Preterm and Term Infants and Their Mothers. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 27;20(9):2077. doi: 10.3390/ijms20092077.

68. Parikh P, Juul SE. Neuroprotective strategies in neonatal brain injury. *J Pediatr*. 2018;192:22-32. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.031.
69. Lekic T, Manaenko A, Rolland W, Virbel K, Hartman R, Tang J, Zhang JH. Neuroprotection by melatonin after germinal matrix hemorrhage in neonatal rats. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;111:(201-6). doi: 10.1007/978-3-7091-0693-8_34.
70. Robertson NJ, Faulkner S, Fleiss B, Bainbridge A, Andorka C, Price D, et al. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model. *Brain*. 2013 Nov 26;136(1):90–105. doi: 10.1093/brain/aws285.
71. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awny M, El-Gohary T, Elbatch M, Hamisa M, El-Mashad AR. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol*. 2015;35(3):186-91. doi: 10.1038/jp.2014.186.
72. Ozsurekci Y, Aykac K. Oxidative Stress Related Diseases in Newborns. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:2768365. doi: 10.1155/2016/2768365.
73. Gitto E, Reiter RJ, Cordaro S, Mariangela La Rosa, Pietro Chiurazzi, Trimarchi G, et al. Oxidative and Inflammatory Parameters in Respiratory Distress Syndrome of Preterm Newborns: Beneficial Effects of Melatonin. *Am J Perinatol*. 2004 May;21(4):209-16. doi: 10.1055/s-2004-828610.
74. Gitto E, Reiter RJ, Sabatino G, Buonocore G, Romeo C, Gitto P, et al. Correlation among cytokines, bronchopulmonary dysplasia and modality of ventilation in preterm newborns: improvement with melatonin treatment. *J Pineal Res*. 2005;39(3):287-93. doi: 10.1111/j.1600-079X.2005.00251.x.
75. González-Candia A, Candia AA, Figueroa EG, Feixes E, Gonzalez-Candia C, Aguilar SA, et al. Melatonin long-lasting beneficial effects on pulmonary vascular reactivity and redox balance in chronic hypoxic ovine neonates. *J Pineal Res*. 2020;68(1):e12613. doi: 10.1111/jpi.12613.
76. Rysavy MA, Li L, Bell EF, Das A, Hintz SR, Stoll BJ, et al. Between-Hospital Variation in Treatment and Outcomes in Extremely Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*. 2015 May 7;372(19):1801–11. doi: 10.1056/NEJMoa1410689.

77. Ofman G, Tipple TE. Antioxidants & bronchopulmonary dysplasia: beating the system or beating a dead horse? *Free Radic Biol Med.* 2019;142:138-45. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.038
78. Mohamed Shawky Elfaragy, Ali D, Al-Ashmawy GM. Melatonin Supplementation as Adjuvant Therapy for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Neonates. *Iranian Journal of Neonatology IJN.* 2020 May 1;11(2):85–90. doi: 10.22038/ijn.2020.41849.1692.
79. Beharry KD, Valencia GB, Lazzaro DR, Aranda JV. Pharmacologic interventions for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol.* 2016;40(3):189-202. doi: 10.1053/j.semperi.2015.12.006
80. Doganlar ZB, Güçlü H, Öztopuz Ö, Türkön H, Dogan A, Uzun M, et al. The role of melatonin in oxidative stress, DNA damage, apoptosis and angiogenesis in fetal eye under preeclampsia and melatonin deficiency stress. *Curr Eye Res.* 2019;44(10):1157-69. doi: 10.1080/02713683.2019.1619778.
81. Yue X, Lu X, Hu Y, Yang B, Tsui C-K, Shanshan Y, Lu L, Liang X. Melatonin attenuated retinal neovascularization and neuroglial dysfunction by inhibition of HIF-1 α -VEGF pathway in oxygen-induced retinopathy mice. *J Pineal Res.* 2018;64(4):e12473. doi: 10.1111/jpi.12473.
82. Miller SL, Yawno T, Alers NO, Castillo-Melendez M, Supramaniam VG, VanZyl N, et al. Antenatal antioxidant treatment with melatonin to decrease newborn neurodevelopmental deficits and brain injury caused by fetal growth restriction. *J Pineal Res.* 2014 Apr;56(3):283-94. doi: 10.1111/jpi.12121.
83. Palmer KR, Mockler JC, Davies-Tuck ML, Miller SL, Goergen SK, Fahey MC, et al. Protect-me: a parallel-group, triple blinded, placebo-controlled randomised clinical trial protocol assessing antenatal maternal melatonin supplementation for fetal neuroprotection in early-onset fetal growth restriction. *BMJ Open.* 2019;9(6):e028243. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028243.
84. Tauman R, Zisapel N, Laudon M, Nehama H, Sivan Y. Melatonin production in infants. *Pediatr Neurol.* 2002 May;26(5):379-82. doi: 10.1016/s0887-8994(01)00417-9.

85. Teng R.J. Oxidative Stress in Neonatal Lung Diseases. In: Chakraborti S., Chakraborti T., Das S., Chattopadhyay D., editors. Oxidative Stress in Lung Diseases. Springer; Singapore: 2019. Perez M, Robbins ME, Revhaug C, Saugstad OD. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. Free Radic Biol Med. 2019 Oct;142:61-72. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035.
86. Perrone S, Tataranno ML, Buonocore G. Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia. J Clin Neonatol. 2012 Jul;1(3):109-14. doi: 10.4103/2249-4847.101683.
87. Khan OA, Garcia-Sosa R, Hageman JR, Msall M, Kelley KR. Core Concepts: Neonatal Neurological Examination. NeoReviews. 2014 Aug 1;15(8):e316–24. doi: 10.1542/neo.15-8-e316.
88. «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні». Наказ МОЗ України від 28.03.2014 № 225.-Київ:2014.-79 с. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0225282-14#Text>.
89. «Про затвердження медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні». Наказ МОЗ України від 29.08.2006 № 584.-Київ: 2006.-28с. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0584282-06#Text>
90. «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей"». Наказ МОЗ України від 05.05.2021 р. №873.- Київ:2021.-28 с. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0873282-21#Text>
91. «Про затвердження Протоколу з лікування дітей з ретинопатією». Наказ МОЗ України від 21.09.2009 №683.-Київ: 2009.-6 с. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0683282-09#Text>
92. «Про затвердження Порядку скринінгу слуху дітей» Наказ МОЗ України від 09.06.2021 №1144.-Київ:2021.-5с. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-21#Text>

93. Klimenko T, Kuzienkova G. Clinical and morphological correlates of pineal gland function in infants with extremely low body weight. *Neonatology*. 2022 Aug;12(2(44)):29-33. doi: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.5
94. Клименко ТМ, Кварацхелія ТМ, Губіна-Вакулик Г.І. Клініко-морфологічні кореляти функції епіфізу мозку у недоношених новодрождених. *Здоров'я Дитини*. 2008;3: 108-112.
95. Kleinschmidt-DeMasters BK, Prayson RA. An algorithmic approach to the brain biopsy-part I. *Arch Pathol Lab Med*. 2006 Nov;130(11):1630-8. doi: 10.5858/2006-130-1630-AAATTB.
96. Клименко ТМ, Сороколат ЮВ, Карапетян ОЮ, Кононович МИ, Кузенкова АА. Роль полового диморфізма и состояния артериального протока в формировании заболеваний, протекающих в условиях оксидативного стресса, у преждевременно рожденных детей. *Georgian Medical News*. 2022 Jan 1 (322):109 – 114.
97. Menon R. Preterm birth: a global burden on maternal and child health. *Pathog Glob Health*. 2012;106(3):139-140. doi:10.1179/204777312X13462106637729
98. The State of the Science of Preterm Birth: Assessing Contemporary Screening and Preventive Strategies. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2020 Apr/Jun;34(2):E3. doi: 10.1097/JPN.0000000000000490.
99. Sebastiani G, Elisabet Navarro-Tapia, Almeida-Toledano L, Mariona Serra-Delgado, Anna Lucia Paltrinieri, Garcia-Algar O, et al. Effects of Antioxidant Intake on Fetal Development and Maternal/Neonatal Health during Pregnancy. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Mar 28;11(4):648. doi: 10.3390/antiox11040648.
100. Ream MA, Lehwald L. Neurologic Consequences of Preterm Birth. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Jun 16;18(8):48. doi: 10.1007/s11910-018-0862-2.
101. Allen KA, Brandon DH. Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. *Newborn Infant Nurs Rev*. 2011 Sep 1;11(3):125-133. doi: 10.1053/j.nainr.2011.07.004.

102. Yıldız EP, Ekici B, Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2017 May;17(5):449-459. doi: 10.1080/14737175.2017.1259567.
103. Solevåg AL, Schmölzer GM, Cheung PY. Novel interventions to reduce oxidative-stress related brain injury in neonatal asphyxia. *Free Radic Biol Med.* 2019 Oct;142:113-122. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.028.
104. Albrecht M, Zitta K, Groenendaal F, van Bel F, Peeters-Scholte C. Neuroprotective strategies following perinatal hypoxia-ischemia: Taking aim at NOS. *Free Radic Biol Med.* 2019 Oct;142:123-131. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.02.025.
105. Kuzienkova GA, Klymenko TM. Urinary Melatonin Metabolite in Premature Infants with Extremely and Very Low Birth Weight. *Ukrain's'kij žurnal medicini biologii ta sportu.* 2022 Nov 21;7(5):107-13. doi: 10.26693/jmbs07.05.107.
106. Kuzienkova H. Sex-related differences in the levels of urine 6-sulfatoxymelatonin in very low birth weight infants. *Inter Collegas.* 2022 Sep;30;9(1):31-5. doi: 10.35339/ic.9.1.31-35.
107. D'Angelo G, Chimenz R, Reiter RJ, Gitto E. Use of Melatonin in Oxidative Stress Related Neonatal Diseases. *Antioxidants.* 2020; 9(6):477. doi: 10.3390/antiox9060477
108. Cardinali DP. An Assessment of Melatonin's Therapeutic Value in the Hypoxic-Ischemic Encephalopathy of the Newborn. *Frontiers in Synaptic Neuroscience.* 2019;11:34. doi: 10.3389/fnsyn.2019.00034
109. Gharehbaghi MM, Yeganedoust S, Shaseb E, Fekri M. Evaluation of melatonin efficacy in prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm newborn infants. *Turk J Pediatr.* 2022;64(1):79-84. doi: 10.24953/turkjped.2021.1334.
110. Lembo C, Buonocore G, Perrone S. Oxidative Stress in Preterm Newborns. *Antioxidants.* 2021 Oct 23;10(11):1672. doi.org/10.3390/antiox10111672
111. Ma F, Hao H, Gao X, Cai Y, Zhou J, Liang P, Lv J, He Q, Shi C, Hu D, Chen B, Zhu L, Xiao X, Li S. Melatonin ameliorates necrotizing enterocolitis by

- preventing Th17/Treg imbalance through activation of the AMPK/SIRT1 pathway. *Theranostics*. 2020 Jun 19;10(17):7730-7746. doi: 10.7150/thno.45862.
112. van den Berg CB, Chaves I, Herzog EM, Willemsen SP, van der Horst GTJ, Steegers-Theunissen RPM. Early- and late-onset preeclampsia and the DNA methylation of circadian clock and clock-controlled genes in placental and newborn tissues. *Chronobiol Int*. 2017;34(7):921-932. doi: 10.1080/07420528.2017.1326125.
113. McCarthy R, Jungheim ES, Fay JC, Bates K, Herzog ED, England SK. Riding the Rhythm of Melatonin Through Pregnancy to Deliver on Time. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Sep 13;10:616. doi: 10.3389/fendo.2019.00616.
114. Khan ZA, Mondal G, Sharma C, Falak S, Ansari A, Chatteraj A. Role of Melatonin in Preterm Birth. *Chronobiology in Medicine*. 2020 Dec 31;2(4):148–54. doi: 10.33069/cim.2020.0024
115. Lee JY, Song H, Dash O, Park M, Shin NE, McLane MW, et al. Administration of melatonin for prevention of preterm birth and fetal brain injury associated with premature birth in a mouse model. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2019 Jun 18;82(3). doi: 10.1111/aji.13151
116. Ji Yeon Lee, Li S, Shin N, Quan Na, Dong J, Jia B, et al. Melatonin for prevention of placental malperfusion and fetal compromise associated with intrauterine inflammation-induced oxidative stress in a mouse model. *Journal of Pineal Research*. 2019 Jul 10;67(3). 1 doi: 0.1111/jpi.12591
117. Foley HM, Steel AE. Adverse events associated with oral administration of melatonin: A critical systematic review of clinical evidence. *Complementary Therapies in Medicine*. 2019 Feb;42:65–81. doi: 0.1016/j.ctim.2018.11.003
118. Merchant N, Azzopardi D, Counsell SJ, Gressens P, A Dierl, I Gozar, et al. O-057 Melatonin As A Novel Neuroprotectant In Preterm Infants – A Double Blinded Randomised Controlled Trial (mint Study). *Archives of Disease in Childhood*. 2014 Oct 1;99(Suppl 2):A43.2-A43. doi: 10.1136/archdischild-2014-307384.125

119. Balduini W, Weiss MD, Carloni S, Rocchi M, Sura L, Rossignol C, et al. Melatonin pharmacokinetics and dose extrapolation after enteral infusion in neonates subjected to hypothermia. *Journal of Pineal Research*. 2019 Mar 18;66(4). doi: 10.1111/jpi.12565
120. Silke Häusler, Robertson NJ, Klervi Golhen, John, Tucker KL, Felder TK. Melatonin as a Therapy for Preterm Brain Injury: What Is the Evidence? *Antioxidants*. 2023 Aug 17;12(8):1630–0. doi: 10.3390/antiox12081630

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

2. Klimenko T, Kuzienkova G. Clinical and morphological correlates of pineal gland function in infants with extremely low body weight. *Neonatology*. 2022 Aug;12(2(44)):29-33. doi: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.5.
3. Клименко ТМ, Сороколат ЮВ, Карапетян ОЮ, Кононович МИ, Кузенкова АА. Роль полового диморфізма и состояния артериального протока в формировании заболеваний, протекающих в условиях оксидативного стресса, у преждевременно рожденных детей. *Georgian Medical News*. 2022 Jan 1 (322):109 – 114.
4. Kuzienkova H. Sex-related differences in the levels of urine 6-sulfatoxymelatonin in very low birth weight infants. *Inter Collegas*. 2022 Sep;30;9(1):31-5. doi: 10.35339/ic.9.1.31-35.
5. Kuzienkova GA, Klymenko TM. Urinary Melatonin Metabolite in Premature Infants with Extremely and Very Low Birth Weight. *Ukrains'kij žurnal medicini biologii ta sportu*. 2022 Nov 21;7(5):107-13. doi: 10.26693/jmbs07.05.107.

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Кузенкова Г.А. «Роль епіфізу головного мозку в компенсації перинатальної патології у передчасно народжених дітей». Усна доповідь та тези представлені на: Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю Харківської медичної академії післядипломної освіти «Медицина ХХІ століття» (м. Харків, 29 листопада 2019). Тези опубліковано в збірнику Медицина ХХІ століття: матеріали наук.- практ. конф. молодих вчених з міжнародною участю (Харків, 29 листопада 2019 р.) / за заг. ред. Т.А. Руденко – Х.: ХМАПО, 2019. – С. 43
7. Клименко Т.М., Кузенкова Г.А. «Сучасні методи діагностики функціонального стану епіфізу у передчасно народжених дітей». Усна доповідь представлена на: II Полтавські перинатальні читання: Перинатальна

- допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я України: проблеми і перспективи (м. Полтава, 27-28 листопада 2020).
8. Клименко Т.М., Кузенкова Г.А. «Нові дефініції ведення дітей, що перенесли хвороби окислювального стресу в неонатальному періоді». Усна доповідь представлена на: Науково-практичній онлайн-конференції з міжнародною участю пам'яті академіка В.Г. Майданника: Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування дитячих хвороб (м. Київ, 22-23 квітня 2021
 9. Клименко Т.М., Кузенкова Г.А. «Особливості функціонального стану епіфізу у новонароджених з екстремально низькою масою тіла». Усна доповідь представлена на: XXIII Всеукраїнська науково-практична конференція: Актуальні питання педіатрії (Сидельниковські читання) (м. Київ, 15-17 вересня 2021).
 10. Клименко Т.М., Кузенкова Г.А. «Про необхідність корекції функції епіфізу у новонароджених з хворобами окислювального стресу». Усна доповідь представлена на: I науково-практична конференція з міжнародною участю: Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти (м. Львів 19-20 жовтня 2021).
 11. «Клінічне значення функції епіфізу у недоношених новонароджених з перинатальними геморагічними ураженнями ЦНС». Стендова доповідь представлена на: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю: Педіатричні здобутки сьогодення (м. Харків, 13-14 січня 2022)
 12. Клименко Т.М., Кузенкова Г.А. «Нові дефініції ведення передчасно народжених дітей із хворобами окислювального стресу». Усна доповідь представлена на: III Національний конгрес Актуальні питання перинатальної неврології (м. Київ, 19-21 жовтня 2023).
 13. Клименко Т.М., Кузенкова Г.А. «Діагностична та прогностична значимість функції шишкоподібної залози у передчасно народжених дітей з дуже та надзвичайно малою масою тіла при народженні». Усна доповідь представлена на: Науково-практична онлайн конференція з міжнародною

участю V Полтавські перинатальні читання ім. Максимовича-Амбодика: «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення» (м. Полтава, 17-18 листопада 2023 року)

Видання, що додатково відображають наукові результати дисертації

14. Klymenko T, Kuzenkova A. New definitions in the management of neonates with oxidative stress diseases. Neonatol. h̄r. perinat. med. 2020Oct.22;10(3(37):72-80. doi:10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.10.

ДОДАТОК Б

Variable	1_доба
Classification variable	ПГІ_ЦНС

Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)	0,693
Standard Error ^a	0,109
95% Confidence interval ^b	0,499 to 0,847
z statistic	1,772
Significance level P (Area=0.5)	0,0764
^a Youden index J	0,4921
Associated criterion	>245
Sensitivity	71,43
Specificity	77,78

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥10	100,00	83,9 - 100,0	0,00	0,0 - 33,6	1,00	
>10	100,00	83,9 - 100,0	11,11	0,3 - 48,2	1,12	0,00
>22	95,24	76,2 - 99,9	11,11	0,3 - 48,2	1,07	0,43
>53,5	90,48	69,6 - 98,8	11,11	0,3 - 48,2	1,02	0,86
>58	90,48	69,6 - 98,8	33,33	7,5 - 70,1	1,36	0,29
>87	85,71	63,7 - 97,0	33,33	7,5 - 70,1	1,29	0,43
>90	80,95	58,1 - 94,6	33,33	7,5 - 70,1	1,21	0,57
>117	76,19	52,8 - 91,8	33,33	7,5 - 70,1	1,14	0,71
>123	71,43	47,8 - 88,7	33,33	7,5 - 70,1	1,07	0,86
>170	71,43	47,8 - 88,7	44,44	13,7 - 78,8	1,29	0,64
>233	71,43	47,8 - 88,7	66,67	29,9 - 92,5	2,14	0,43

>245	71,43	47,8 - 88,7	77,78	40,0 - 97,2	3,21	0,37
>279	61,90	38,4 - 81,9	77,78	40,0 - 97,2	2,79	0,49
>307	57,14	34,0 - 78,2	77,78	40,0 - 97,2	2,57	0,55
>335	52,38	29,8 - 74,3	77,78	40,0 - 97,2	2,36	0,61
>364	47,62	25,7 - 70,2	77,78	40,0 - 97,2	2,14	0,67
>373	42,86	21,8 - 66,0	77,78	40,0 - 97,2	1,93	0,73
>392	42,86	21,8 - 66,0	88,89	51,8 - 99,7	3,86	0,64
>419	38,10	18,1 - 61,6	88,89	51,8 - 99,7	3,43	0,70
>437	33,33	14,6 - 57,0	88,89	51,8 - 99,7	3,00	0,75
>492	28,57	11,3 - 52,2	88,89	51,8 - 99,7	2,57	0,80
>501	0,00	0,0 - 16,1	100,00	66,4 - 100,0		1,00

Рис.А 1. Результати ROC-аналізу взаємозв'язку б – SM сечі у 1 добу та ГІЕ

Variable	10_14_доба
Classification variable	ПГІ_ЦНС
Area under the ROC curve (AUC)	0,640
Standard Error ^a	0,136
95% Confidence interval ^b	0,445 to 0,806
z statistic	1,032
Significance level P (Area=0.5)	0,3023
Youden index J	0,4127
Associated criterion	>45
Sensitivity	85,71
Specificity	55,56

Criterion values and coordinates of the ROC curve [\[Hide\]](#)

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥6	100,00	83,9 - 100,0	0,00	0,0 - 33,6	1,00	
>6	100,00	83,9 - 100,0	22,22	2,8 - 60,0	1,29	0,00
>12	95,24	76,2 - 99,9	22,22	2,8 - 60,0	1,22	0,21
>15	95,24	76,2 - 99,9	33,33	7,5 - 70,1	1,43	0,14
>28	90,48	69,6 - 98,8	33,33	7,5 - 70,1	1,36	0,29
>40	90,48	69,6 - 98,8	44,44	13,7 - 78,8	1,63	0,21
>42	85,71	63,7 - 97,0	44,44	13,7 - 78,8	1,54	0,32
>45	85,71	63,7 - 97,0	55,56	21,2 - 86,3	1,93	0,26
>48	80,95	58,1 - 94,6	55,56	21,2 - 86,3	1,82	0,34
>53,5	76,19	52,8 - 91,8	55,56	21,2 - 86,3	1,71	0,43
>55	71,43	47,8 - 88,7	55,56	21,2 - 86,3	1,61	0,51
>57	61,90	38,4 - 81,9	55,56	21,2 - 86,3	1,39	0,69
>59	57,14	34,0 - 78,2	66,67	29,9 - 92,5	1,71	0,64
>90	52,38	29,8 - 74,3	66,67	29,9 - 92,5	1,57	0,71

>98	33,33	14,6 - 57,0	66,67	29,9 - 92,5	1,00	1,00
>106	28,57	11,3 - 52,2	66,67	29,9 - 92,5	0,86	1,07
>130	23,81	8,2 - 47,2	66,67	29,9 - 92,5	0,71	1,14
>136	23,81	8,2 - 47,2	77,78	40,0 - 97,2	1,07	0,98
>182	19,05	5,4 - 41,9	77,78	40,0 - 97,2	0,86	1,04
>188	19,05	5,4 - 41,9	88,89	51,8 - 99,7	1,71	0,91
>303	14,29	3,0 - 36,3	88,89	51,8 - 99,7	1,29	0,96
>307	9,52	1,2 - 30,4	88,89	51,8 - 99,7	0,86	1,02
>405	4,76	0,1 - 23,8	88,89	51,8 - 99,7	0,43	1,07
>501	0,00	0,0 - 16,1	100,00	66,4 - 100,0		1,00

Рис.А 2. Результати ROC-аналізу взаємозв'язку 6 – SM сечі на 10-14 день та ГІЕ

Variable	6 __SM__pg_mL						
Classification variable	ВШК_1_доба						
Area under the ROC curve (AUC)							0,696
Standard Error ^a							0,0879
95% Confidence interval ^b							0,533 to 0,830
z statistic							2,233
Significance level P (Area=0.5)							0,0255
Youden index J							0,4025
Associated criterion							≤87
Sensitivity							56,25
Specificity							84,00
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR	

<7	0,00	0,0 - 20,6	100,00	86,3 - 100,0		1,0 0
≤7	6,25	0,2 - 30,2	100,00	86,3 - 100,0		0,9 4
≤10	6,25	0,2 - 30,2	96,00	79,6 - 99,9	1,5 6	0,9 8
≤15	18,75	4,0 - 45,6	96,00	79,6 - 99,9	4,6 9	0,8 5
≤22	18,75	4,0 - 45,6	92,00	74,0 - 99,0	2,3 4	0,8 8
≤42	18,75	4,0 - 45,6	88,00	68,8 - 97,5	1,5 6	0,9 2
≤51	25,00	7,3 - 52,4	88,00	68,8 - 97,5	2,0 8	0,8 5
≤53,5	31,25	11,0 - 58,7	88,00	68,8 - 97,5	2,6 0	0,7 8
≤58	37,50	15,2 - 64,6	84,00	63,9 - 95,5	2,3 4	0,7 4
≤68	43,75	19,8 - 70,1	84,00	63,9 - 95,5	2,7 3	0,6 7
≤79	50,00	24,7 - 75,3	84,00	63,9 - 95,5	3,1 2	0,6 0
≤87	56,25	29,9 - 80,2	84,00	63,9 - 95,5	3,5 2	0,5 2
≤90	56,25	29,9 - 80,2	80,00	59,3 - 93,2	2,8 1	0,5 5
≤117	56,25	29,9 - 80,2	76,00	54,9 - 90,6	2,3 4	0,5 8

≤ 120	62,50	35,4 - 84,8	76,00	54,9 - 90,6	2,6 0	0,4 9
≤ 123	62,50	35,4 - 84,8	72,00	50,6 - 87,9	2,2 3	0,5 2
≤ 170	62,50	35,4 - 84,8	68,00	46,5 - 85,1	1,9 5	0,5 5
≤ 233	68,75	41,3 - 89,0	60,00	38,7 - 78,9	1,7 2	0,5 2
$\leq 233,5$	68,75	41,3 - 89,0	56,00	34,9 - 75,6	1,5 6	0,5 6
≤ 245	75,00	47,6 - 92,7	56,00	34,9 - 75,6	1,7 0	0,4 5
≤ 279	75,00	47,6 - 92,7	48,00	27,8 - 68,7	1,4 4	0,5 2
≤ 307	81,25	54,4 - 96,0	48,00	27,8 - 68,7	1,5 6	0,3 9
≤ 335	81,25	54,4 - 96,0	44,00	24,4 - 65,1	1,4 5	0,4 3
≤ 364	81,25	54,4 - 96,0	40,00	21,1 - 61,3	1,3 5	0,4 7
≤ 373	87,50	61,7 - 98,4	40,00	21,1 - 61,3	1,4 6	0,3 1
≤ 392	87,50	61,7 - 98,4	36,00	18,0 - 57,5	1,3 7	0,3 5
≤ 419	87,50	61,7 - 98,4	32,00	14,9 - 53,5	1,2 9	0,3 9
≤ 437	87,50	61,7 - 98,4	28,00	12,1 - 49,4	1,2 2	0,4 5

≤492	87,50	61,7 - 98,4	24,00	9,4 - 45,1	1,1	0,5
					5	2
≤501	100,00	79,4 - 100,0	0,00	0,0 - 13,7	1,0	
					0	

Рис.А 3. Результати ROC-аналізу взаємозв'язку б – SM сечі у 1 добу та ВШК

Variable	10_14_доба
Classification variable	ВШК
Area under the ROC curve (AUC)	0,584
Standard Error ^a	0,127
95% Confidence interval ^b	0,391 to 0,760
z statistic	0,661
Significance level P (Area=0.5)	0,5083
^a Youden index J	0,2112
Associated criterion	>130
Sensitivity	42,86
Specificity	78,26

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥6	100,00	59,0 - 100,0	0,00	0,0 - 14,8	1,00	
>6	100,00	59,0 - 100,0	8,70	1,1 - 28,0	1,10	0,00
>12	100,00	59,0 - 100,0	13,04	2,8 - 33,6	1,15	0,00
>15	85,71	42,1 - 99,6	13,04	2,8 - 33,6	0,99	1,10
>28	85,71	42,1 - 99,6	17,39	5,0 - 38,8	1,04	0,82
>40	85,71	42,1 - 99,6	21,74	7,5 - 43,7	1,10	0,66
>42	85,71	42,1 - 99,6	26,09	10,2 - 48,4	1,16	0,55
>45	85,71	42,1 - 99,6	30,43	13,2 - 52,9	1,23	0,47
>48	71,43	29,0 - 96,3	30,43	13,2 - 52,9	1,03	0,94

>53,5	71,43	29,0 - 96,3	34,78	16,4 - 57,3	1,10	0,82
>55	71,43	29,0 - 96,3	39,13	19,7 - 61,5	1,17	0,73
>57	71,43	29,0 - 96,3	47,83	26,8 - 69,4	1,37	0,60
>59	57,14	18,4 - 90,1	52,17	30,6 - 73,2	1,19	0,82
>90	57,14	18,4 - 90,1	56,52	34,5 - 76,8	1,31	0,76
>98	42,86	9,9 - 81,6	69,57	47,1 - 86,8	1,41	0,82
>106	42,86	9,9 - 81,6	73,91	51,6 - 89,8	1,64	0,77
>130	42,86	9,9 - 81,6	78,26	56,3 - 92,5	1,97	0,73
>136	28,57	3,7 - 71,0	78,26	56,3 - 92,5	1,31	0,91
>182	28,57	3,7 - 71,0	82,61	61,2 - 95,0	1,64	0,86
>188	28,57	3,7 - 71,0	86,96	66,4 - 97,2	2,19	0,82
>303	14,29	0,4 - 57,9	86,96	66,4 - 97,2	1,10	0,99
>307	0,00	0,0 - 41,0	86,96	66,4 - 97,2	0,00	1,15
>405	0,00	0,0 - 41,0	91,30	72,0 - 98,9	0,00	1,10
>501	0,00	0,0 - 41,0	100,00	85,2 - 100,0		1,00

Рис.А 4. Результати ROC-аналізу взаємозв'язку б – SM сечі на 10-14 день та ВШК

Variable	1_доба					
Classification variable	БЛД					
Area under the ROC curve (AUC)	0,615					
Standard Error ^a	0,193					
95% Confidence interval ^b	0,450 to 0,762					
z statistic	0,594					
Significance level P (Area=0.5)	0,5525					
Youden index J	0,4257					
Associated criterion	>307					
Sensitivity	75,00					
Specificity	67,57					
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+L R	- LR
≥7	100,00	39,8 - 100,0	0,00	0,0 - 9,5	1,0 0	
>7	100,00	39,8 - 100,0	2,70	0,07 - 14,2	1,0 3	0,0 0
>10	100,00	39,8 - 100,0	5,41	0,7 - 18,2	1,0 6	0,0 0
>15	75,00	19,4 - 99,4	8,11	1,7 - 21,9	0,8 2	3,0 8
>22	75,00	19,4 - 99,4	10,81	3,0 - 25,4	0,8 4	2,3 1
>42	75,00	19,4 - 99,4	13,51	4,5 - 28,8	0,8 7	1,8 5
>51	75,00	19,4 - 99,4	16,22	6,2 - 32,0	0,9 0	1,5 4

>53,5	75,00	19,4 - 99,4	18,92	8,0 - 35,2	0,9 3	1,3 2
>58	75,00	19,4 - 99,4	24,32	11,8 - 41,2	0,9 9	1,0 3
>68	75,00	19,4 - 99,4	27,03	13,8 - 44,1	1,0 3	0,9 3
>79	75,00	19,4 - 99,4	29,73	15,9 - 47,0	1,0 7	0,8 4
>87	75,00	19,4 - 99,4	32,43	18,0 - 49,8	1,1 1	0,7 7
>90	75,00	19,4 - 99,4	35,14	20,2 - 52,5	1,1 6	0,7 1
>117	75,00	19,4 - 99,4	37,84	22,5 - 55,2	1,2 1	0,6 6
>120	75,00	19,4 - 99,4	40,54	24,8 - 57,9	1,2 6	0,6 2
>123	75,00	19,4 - 99,4	43,24	27,1 - 60,5	1,3 2	0,5 8
>170	75,00	19,4 - 99,4	45,95	29,5 - 63,1	1,3 9	0,5 4
>233	75,00	19,4 - 99,4	54,05	36,9 - 70,5	1,6 3	0,4 6
>233,5	75,00	19,4 - 99,4	56,76	39,5 - 72,9	1,7 3	0,4 4
>245	75,00	19,4 - 99,4	59,46	42,1 - 75,2	1,8 5	0,4 2
>279	75,00	19,4 - 99,4	64,86	47,5 - 79,8	2,1 3	0,3 9

>307	75,00	19,4 - 99,4	67,57	50,2 - 82,0	2,3 1	0,3 7
>335	50,00	6,8 - 93,2	67,57	50,2 - 82,0	1,5 4	0,7 4
>364	50,00	6,8 - 93,2	70,27	53,0 - 84,1	1,6 8	0,7 1
>373	50,00	6,8 - 93,2	72,97	55,9 - 86,2	1,8 5	0,6 9
>392	50,00	6,8 - 93,2	75,68	58,8 - 88,2	2,0 6	0,6 6
>419	50,00	6,8 - 93,2	78,38	61,8 - 90,2	2,3 1	0,6 4
>437	50,00	6,8 - 93,2	81,08	64,8 - 92,0	2,6 4	0,6 2
>492	25,00	0,6 - 80,6	81,08	64,8 - 92,0	1,3 2	0,9 3
>501	0,00	0,0 - 60,2	100,0 0	90,5 - 100,0		1,0 0

Рис.А 5. Результати ROC-аналізу взаємозв'язку б – SM сечі у 1 добу та БЛД

Variable	10_14_доба
Classification variable	БЛД
Area under the ROC curve (AUC)	0,630
Standard Error ^a	0,192
95% Confidence interval ^b	0,435 to 0,798
z statistic	0,674

Significance level P (Area=0.5)		0,5002				
Youden index J		0,3333				
Associated criterion		≤55				
Sensitivity		66,67				
Specificity		66,67				
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
<6	0,00	0,0 - 70,8	100,00	87,2 - 100,0		1,00
≤6	0,00	0,0 - 70,8	92,59	75,7 - 99,1	0,00	1,08
≤12	33,33	0,8 - 90,6	92,59	75,7 - 99,1	4,50	0,72
≤15	33,33	0,8 - 90,6	88,89	70,8 - 97,6	3,00	0,75
≤28	33,33	0,8 - 90,6	85,19	66,3 - 95,8	2,25	0,78
≤40	33,33	0,8 - 90,6	81,48	61,9 - 93,7	1,80	0,82
≤42	33,33	0,8 - 90,6	77,78	57,7 - 91,4	1,50	0,86
≤45	33,33	0,8 - 90,6	74,07	53,7 - 88,9	1,29	0,90
≤48	33,33	0,8 - 90,6	70,37	49,8 - 86,2	1,12	0,95
≤53,5	33,33	0,8 - 90,6	66,67	46,0 - 83,5	1,00	1,00

≤55	66,67	9,4 - 99,2	66,67	46,0 - 83, 5	2,0 0	0,5 0
≤57	66,67	9,4 - 99,2	59,26	38,8 - 77, 6	1,6 4	0,5 6
≤59	66,67	9,4 - 99,2	51,85	31,9 - 71, 3	1,3 8	0,6 4
≤90	66,67	9,4 - 99,2	48,15	28,7 - 68, 1	1,2 9	0,6 9
≤98	66,67	9,4 - 99,2	33,33	16,5 - 54, 0	1,0 0	1,0 0
≤106	66,67	9,4 - 99,2	29,63	13,8 - 50, 2	0,9 5	1,1 3
≤130	100,00	29,2 - 100, 0	29,63	13,8 - 50, 2	1,4 2	0,0 0
≤136	100,00	29,2 - 100, 0	25,93	11,1 - 46, 3	1,3 5	0,0 0
≤182	100,00	29,2 - 100, 0	22,22	8,6 - 42,3	1,2 9	0,0 0
≤188	100,00	29,2 - 100, 0	18,52	6,3 - 38,1	1,2 3	0,0 0
≤303	100,00	29,2 - 100, 0	14,81	4,2 - 33,7	1,1 7	0,0 0
≤307	100,00	29,2 - 100, 0	11,11	2,4 - 29,2	1,1 2	0,0 0
≤405	100,00	29,2 - 100, 0	7,41	0,9 - 24,3	1,0 8	0,0 0
≤501	100,00	29,2 - 100, 0	0,00	0,0 - 12,8	1,0 0	

Рис.А 6. Результати ROC-аналізу взаємозв'язку 6 – SM сечі на 10 – 14 деньта
БЛД

Variable	1_доба
Classification variable	Ретинопатія_недоношених
Area under the ROC curve (AUC)	0,509
Standard Error ^a	0,110
95% Confidence interval ^b	0,321 to 0,695
z statistic	0,0840
Significance level P (Area=0.5)	0,9330
Youden index J	0,1667
Associated criterion	>245
Sensitivity	66,67
Specificity	50,00

Criterion values and coordinates of the ROC curve [\[Hide\]](#)

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥10	100,00	73,5 - 100,0	0,00	0,0 - 18,5	1,00	
>10	100,00	73,5 - 100,0	5,56	0,1 - 27,3	1,06	0,00
>22	91,67	61,5 - 99,8	5,56	0,1 - 27,3	0,97	1,50
>53,5	91,67	61,5 - 99,8	11,11	1,4 - 34,7	1,03	0,75
>58	83,33	51,6 - 97,9	16,67	3,6 - 41,4	1,00	1,00
>87	75,00	42,8 - 94,5	16,67	3,6 - 41,4	0,90	1,50
>90	75,00	42,8 - 94,5	22,22	6,4 - 47,6	0,96	1,12
>117	75,00	42,8 - 94,5	27,78	9,7 - 53,5	1,04	0,90
>123	75,00	42,8 - 94,5	33,33	13,3 - 59,0	1,12	0,75
>170	75,00	42,8 - 94,5	38,89	17,3 - 64,3	1,23	0,64
>233	66,67	34,9 - 90,1	44,44	21,5 - 69,2	1,20	0,75

>245	66,67	34,9 - 90,1	50,00	26,0 - 74,0	1,33	0,67
>279	50,00	21,1 - 78,9	50,00	26,0 - 74,0	1,00	1,00
>307	50,00	21,1 - 78,9	55,56	30,8 - 78,5	1,12	0,90
>335	50,00	21,1 - 78,9	61,11	35,7 - 82,7	1,29	0,82
>364	41,67	15,2 - 72,3	61,11	35,7 - 82,7	1,07	0,95
>373	33,33	9,9 - 65,1	61,11	35,7 - 82,7	0,86	1,09
>392	33,33	9,9 - 65,1	66,67	41,0 - 86,7	1,00	1,00
>419	25,00	5,5 - 57,2	66,67	41,0 - 86,7	0,75	1,12
>437	25,00	5,5 - 57,2	72,22	46,5 - 90,3	0,90	1,04
>492	16,67	2,1 - 48,4	72,22	46,5 - 90,3	0,60	1,15
>501	0,00	0,0 - 26,5	100,00	81,5 - 100,0		1,00

Рис.А 7. Результати ROC-аналізу взаємозв'язку 6 – SM сечі у 1 добу та ретинопатії недоношених

Variable	10_14_доба
Classification variable	Ретинопатія_недоношених
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,637
Standard Error ^a	0,103
95% Confidence interval ^b	0,442 to 0,803
z statistic	1,324
Significance level P (Area=0.5)	0,1854
Youden index J	0,4444
Associated criterion	≤130
Sensitivity	100,00
Specificity	44,44

Criterion values and coordinates of the ROC curve [Hidel](#)

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
<6	0,00	0,0 - 26,5	100,00	81,5 - 100,0		1,00
≤6	0,00	0,0 - 26,5	88,89	65,3 - 98,6	0,00	1,12
≤12	8,33	0,2 - 38,5	88,89	65,3 - 98,6	0,75	1,03
≤15	16,67	2,1 - 48,4	88,89	65,3 - 98,6	1,50	0,94
≤28	25,00	5,5 - 57,2	88,89	65,3 - 98,6	2,25	0,84
≤40	25,00	5,5 - 57,2	83,33	58,6 - 96,4	1,50	0,90
≤42	25,00	5,5 - 57,2	77,78	52,4 - 93,6	1,12	0,96
≤45	25,00	5,5 - 57,2	72,22	46,5 - 90,3	0,90	1,04
≤48	33,33	9,9 - 65,1	72,22	46,5 - 90,3	1,20	0,92
≤53,5	41,67	15,2 - 72,3	72,22	46,5 - 90,3	1,50	0,81
≤55	41,67	15,2 - 72,3	66,67	41,0 - 86,7	1,25	0,88
≤57	50,00	21,1 - 78,9	61,11	35,7 - 82,7	1,29	0,82
≤59	58,33	27,7 - 84,8	55,56	30,8 - 78,5	1,31	0,75

≤90	58,33	27,7 - 84,8	50,00	26,0 - 74,0	1,17	0,83
≤98	83,33	51,6 - 97,9	44,44	21,5 - 69,2	1,50	0,38
≤106	91,67	61,5 - 99,8	44,44	21,5 - 69,2	1,65	0,19
≤130	100,00	73,5 - 100,0	44,44	21,5 - 69,2	1,80	0,00
≤136	100,00	73,5 - 100,0	38,89	17,3 - 64,3	1,64	0,00
≤182	100,00	73,5 - 100,0	33,33	13,3 - 59,0	1,50	0,00
≤188	100,00	73,5 - 100,0	27,78	9,7 - 53,5	1,38	0,00
≤303	100,00	73,5 - 100,0	22,22	6,4 - 47,6	1,29	0,00
≤307	100,00	73,5 - 100,0	16,67	3,6 - 41,4	1,20	0,00
≤405	100,00	73,5 - 100,0	11,11	1,4 - 34,7	1,12	0,00
≤501	100,00	73,5 - 100,0	0,00	0,0 - 18,5	1,00	

Рис.А 8. Результати ROC-аналізу взаємозв'язку б – SM сечі на 10 -14 добу та ретинопатії недоношених

Variable	1_доба
Classification variable	Порушення_слуху
Area under the ROC curve (AUC)	0,761
Standard Error ^a	0,0882
95% Confidence interval ^b	0,571 to 0,897
z statistic	2,957
Significance level P (Area=0.5)	0,0031
^a Youden index J	0,6316
Associated criterion	>233
Sensitivity	100,00
Specificity	63,16

Criterion values and coordinates of the ROC curve [\[Hide\]](#)

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥10	100,00	71,5 - 100,0	0,00	0,0 - 17,6	1,00	
>10	100,00	71,5 - 100,0	5,26	0,1 - 26,0	1,06	0,00
>22	100,00	71,5 - 100,0	10,53	1,3 - 33,1	1,12	0,00
>53,5	100,00	71,5 - 100,0	15,79	3,4 - 39,6	1,19	0,00
>58	100,00	71,5 - 100,0	26,32	9,1 - 51,2	1,36	0,00
>87	100,00	71,5 - 100,0	31,58	12,6 - 56,6	1,46	0,00
>90	100,00	71,5 - 100,0	36,84	16,3 - 61,6	1,58	0,00
>117	100,00	71,5 - 100,0	42,11	20,3 - 66,5	1,73	0,00
>123	100,00	71,5 - 100,0	47,37	24,4 - 71,1	1,90	0,00
>170	100,00	71,5 - 100,0	52,63	28,9 - 75,6	2,11	0,00
>233	100,00	71,5 - 100,0	63,16	38,4 - 83,7	2,71	0,00
>245	90,91	58,7 - 99,8	63,16	38,4 - 83,7	2,47	0,14
>279	72,73	39,0 - 94,0	63,16	38,4 - 83,7	1,97	0,43
>307	72,73	39,0 - 94,0	68,42	43,4 - 87,4	2,30	0,40
>335	63,64	30,8 - 89,1	68,42	43,4 - 87,4	2,02	0,53
>364	63,64	30,8 - 89,1	73,68	48,8 - 90,9	2,42	0,49
>373	54,55	23,4 - 83,3	73,68	48,8 - 90,9	2,07	0,62
>392	54,55	23,4 - 83,3	78,95	54,4 - 93,9	2,59	0,58
>419	45,45	16,7 - 76,6	78,95	54,4 - 93,9	2,16	0,69
>437	36,36	10,9 - 69,2	78,95	54,4 - 93,9	1,73	0,81
>492	27,27	6,0 - 61,0	78,95	54,4 - 93,9	1,30	0,92
>501	0,00	0,0 - 28,5	100,00	82,4 - 100,0		1,00

Рис.А 9. Результати ROC-аналізу взаємозв'язку б – SM сечі у 1 добу та порушення слуху

Variable	10_14_доба	
Classification variable	Порушення слуху	
Area under the ROC curve (AUC)	0,505	
Standard Error ^a	0,107	
95% Confidence interval ^b	0,317 to 0,691	
z statistic	0,0447	
Significance level P (Area=0.5)	0,9643	
Youden index J	0,3158	
Associated criterion	>182	
Sensitivity	0,00	
Specificity	68,42	

Criterion values and coordinates of the ROC curve [\[Hide\]](#)

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥6	100,00	71,5 - 100,0	0,00	0,0 - 17,6	1,00	
>6	100,00	71,5 - 100,0	10,53	1,3 - 33,1	1,12	0,00
>12	100,00	71,5 - 100,0	15,79	3,4 - 39,6	1,19	0,00
>15	100,00	71,5 - 100,0	21,05	6,1 - 45,6	1,27	0,00
>28	90,91	58,7 - 99,8	21,05	6,1 - 45,6	1,15	0,43
>40	90,91	58,7 - 99,8	26,32	9,1 - 51,2	1,23	0,35
>42	90,91	58,7 - 99,8	31,58	12,6 - 56,6	1,33	0,29
>45	90,91	58,7 - 99,8	36,84	16,3 - 61,6	1,44	0,25
>48	81,82	48,2 - 97,7	36,84	16,3 - 61,6	1,30	0,49
>53,5	72,73	39,0 - 94,0	36,84	16,3 - 61,6	1,15	0,74
>55	63,64	30,8 - 89,1	36,84	16,3 - 61,6	1,01	0,99
>57	63,64	30,8 - 89,1	47,37	24,4 - 71,1	1,21	0,77
>59	54,55	23,4 - 83,3	52,63	28,9 - 75,6	1,15	0,86
>90	45,45	16,7 - 76,6	52,63	28,9 - 75,6	0,96	1,04

>98	27,27	6,0 - 61,0	63,16	38,4 - 83,7	0,74	1,15
>106	27,27	6,0 - 61,0	68,42	43,4 - 87,4	0,86	1,06
>130	18,18	2,3 - 51,8	68,42	43,4 - 87,4	0,58	1,20
>136	9,09	0,2 - 41,3	68,42	43,4 - 87,4	0,29	1,33
>182	0,00	0,0 - 28,5	68,42	43,4 - 87,4	0,00	1,46
>188	0,00	0,0 - 28,5	73,68	48,8 - 90,9	0,00	1,36
>303	0,00	0,0 - 28,5	78,95	54,4 - 93,9	0,00	1,27
>307	0,00	0,0 - 28,5	84,21	60,4 - 96,6	0,00	1,19
>405	0,00	0,0 - 28,5	89,47	66,9 - 98,7	0,00	1,12
>501	0,00	0,0 - 28,5	100,00	82,4 - 100,0		1,00

Рис.А 10. Результати ROC-аналізу взаємозв'язку 6 – SM сечі у 10 - 14 та порушення слуху

Variable	6_SM					
Classification variable	1_died					
Area under the ROC curve (AUC)	0,759					
Standard Error ^a	0,0611					
95% Confidence interval ^b	0,652 to 0,846					
z statistic	4,234					
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001					
Youden index J	0,4439					
Associated criterion	≤120					
Sensitivity	72,73					
Specificity	71,67					
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
<7	0,00	0,0 - 15,4	100,00	94,0 - 100,0		1,00
≤7	4,55	0,1 - 22,8	100,00	94,0 - 100,0		0,95
≤8	9,09	1,1 - 29,2	100,00	94,0 - 100,0		0,91
≤10	9,09	1,1 - 29,2	96,67	88,5 - 99,6	2,73	0,94
≤15	18,18	5,2 - 40,3	96,67	88,5 - 99,6	5,45	0,85

≤16	22,73	7,8 - 45,4	96,67	88,5 - 99,6	6,8 2	0,8 0
≤18	27,27	10,7 - 50,2	96,67	88,5 - 99,6	8,1 8	0,7 5
≤22	27,27	10,7 - 50,2	93,33	83,8 - 98,2	4,0 9	0,7 8
≤42	31,82	13,9 - 54,9	93,33	83,8 - 98,2	4,7 7	0,7 3
≤50	36,36	17,2 - 59,3	93,33	83,8 - 98,2	5,4 5	0,6 8
≤51	40,91	20,7 - 63,6	93,33	83,8 - 98,2	6,1 4	0,6 3
≤54	40,91	20,7 - 63,6	91,67	81,6 - 97,2	4,9 1	0,6 4
≤55	40,91	20,7 - 63,6	90,00	79,5 - 96,2	4,0 9	0,6 6
≤58	40,91	20,7 - 63,6	85,00	73,4 - 92,9	2,7 3	0,7 0
≤60	40,91	20,7 - 63,6	81,67	69,6 - 90,5	2,2 3	0,7 2
≤63	45,45	24,4 - 67,8	81,67	69,6 - 90,5	2,4 8	0,6 7
≤65	45,45	24,4 - 67,8	80,00	67,7 - 89,2	2,2 7	0,6 8
≤68	50,00	28,2 - 71,8	80,00	67,7 - 89,2	2,5 0	0,6 3
≤70	50,00	28,2 - 71,8	78,33	65,8 - 87,9	2,3 1	0,6 4

≤75	54,55	32,2 - 75,6	78,33	65,8 - 87,9	2,5 2	0,5 8
≤79	59,09	36,4 - 79,3	78,33	65,8 - 87,9	2,7 3	0,5 2
≤84	63,64	40,7 - 82,8	78,33	65,8 - 87,9	2,9 4	0,4 6
≤87	63,64	40,7 - 82,8	75,00	62,1 - 85,3	2,5 5	0,4 8
≤111	68,18	45,1 - 86,1	75,00	62,1 - 85,3	2,7 3	0,4 2
≤117	68,18	45,1 - 86,1	71,67	58,6 - 82,5	2,4 1	0,4 4
≤120	72,73	49,8 - 89,3	71,67	58,6 - 82,5	2,5 7	0,3 8
≤123	72,73	49,8 - 89,3	68,33	55,0 - 79,7	2,3 0	0,4 0
≤130	72,73	49,8 - 89,3	66,67	53,3 - 78,3	2,1 8	0,4 1
≤160	72,73	49,8 - 89,3	65,00	51,6 - 76,9	2,0 8	0,4 2
≤170	72,73	49,8 - 89,3	61,67	48,2 - 73,9	1,9 0	0,4 4
≤200	77,27	54,6 - 92,2	61,67	48,2 - 73,9	2,0 2	0,3 7
≤233	81,82	59,7 - 94,8	55,00	41,6 - 67,9	1,8 2	0,3 3
≤234	86,36	65,1 - 97,1	55,00	41,6 - 67,9	1,9 2	0,2 5

≤245	86,36	65,1 - 97,1	53,33	40,0 - 66,3	1,8 5	0,2 6
≤254	90,91	70,8 - 98,9	53,33	40,0 - 66,3	1,9 5	0,1 7
≤265	90,91	70,8 - 98,9	51,67	38,4 - 64,8	1,8 8	0,1 8
≤279	90,91	70,8 - 98,9	45,00	32,1 - 58,4	1,6 5	0,2 0
≤320	90,91	70,8 - 98,9	43,33	30,6 - 56,8	1,6 0	0,2 1
≤335	90,91	70,8 - 98,9	40,00	27,6 - 53,5	1,5 2	0,2 3
≤364	90,91	70,8 - 98,9	36,67	24,6 - 50,1	1,4 4	0,2 5
≤373	90,91	70,8 - 98,9	33,33	21,7 - 46,7	1,3 6	0,2 7
≤392	90,91	70,8 - 98,9	30,00	18,8 - 43,2	1,3 0	0,3 0
≤406	90,91	70,8 - 98,9	28,33	17,5 - 41,4	1,2 7	0,3 2
≤419	90,91	70,8 - 98,9	25,00	14,7 - 37,9	1,2 1	0,3 6
≤437	90,91	70,8 - 98,9	21,67	12,1 - 34,2	1,1 6	0,4 2
≤466	90,91	70,8 - 98,9	20,00	10,8 - 32,3	1,1 4	0,4 5
≤480	95,45	77,2 - 99,9	20,00	10,8 - 32,3	1,1 9	0,2 3

≤ 492	95,45	77,2 - 99,9	16,67	8,3 - 28,5	1,1 5	0,2 7
≤ 499	95,45	77,2 - 99,9	15,00	7,1 - 26,6	1,1 2	0,3 0
≤ 501	100,00	84,6 - 100,0	6,67	1,8 - 16,2	1,0 7	0,0 0
≤ 504	100,00	84,6 - 100,0	5,00	1,0 - 13,9	1,0 5	0,0 0
≤ 511	100,00	84,6 - 100,0	3,33	0,4 - 11,5	1,0 3	0,0 0
≤ 512	100,00	84,6 - 100,0	1,67	0,04 - 8,9	1,0 2	0,0 0
≤ 523	100,00	84,6 - 100,0	0,00	0,0 - 6,0	1,0 0	

Рис.А 11. Результати ROC-аналізу взаємозв'язку 6 – SM сечі та летальних наслідків загальної когорти

Variable	1 група
Classification variable	Died
Area under the ROC curve (AUC)	0,798
Standard Error ^a	0,0714
95% Confidence interval ^b	0,654 to 0,902
z statistic	4,177
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Youden index J	0,5462
Associated criterion	≤84
Sensitivity	70,00
Specificity	84,62

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
<7	0,00	0,0 - 16,8	100,00	86,8 - 100,0		1,00
≤7	5,00	0,1 - 24,9	100,00	86,8 - 100,0		0,95
≤8	10,00	1,2 - 31,7	100,00	86,8 - 100,0		0,90
≤15	20,00	5,7 - 43,7	100,00	86,8 - 100,0		0,80
≤16	25,00	8,7 - 49,1	100,00	86,8 - 100,0		0,75
≤18	30,00	11,9 - 54,3	100,00	86,8 - 100,0		0,70
≤22	30,00	11,9 - 54,3	92,31	74,9 - 99,1	3,90	0,76
≤42	35,00	15,4 - 59,2	92,31	74,9 - 99,1	4,55	0,70
≤50	40,00	19,1 - 63,9	92,31	74,9 - 99,1	5,20	0,65
≤51	45,00	23,1 - 68,5	92,31	74,9 - 99,1	5,85	0,60
≤58	45,00	23,1 - 68,5	84,62	65,1 - 95,6	2,92	0,65
≤63	50,00	27,2 - 72,8	84,62	65,1 - 95,6	3,25	0,59
≤68	55,00	31,5 - 76,9	84,62	65,1 - 95,6	3,58	0,53
≤75	60,00	36,1 - 80,9	84,62	65,1 - 95,6	3,90	0,47

≤79	65,00	40,8 - 84,6	84,62	65,1 - 95,6	4,22	0,41
≤84	70,00	45,7 - 88,1	84,62	65,1 - 95,6	4,55	0,35
≤87	70,00	45,7 - 88,1	76,92	56,4 - 91,0	3,03	0,39
≤111	75,00	50,9 - 91,3	76,92	56,4 - 91,0	3,25	0,33
≤117	75,00	50,9 - 91,3	69,23	48,2 - 85,7	2,44	0,36
≤120	80,00	56,3 - 94,3	69,23	48,2 - 85,7	2,60	0,29
≤200	85,00	62,1 - 96,8	69,23	48,2 - 85,7	2,76	0,22
≤233	90,00	68,3 - 98,8	53,85	33,4 - 73,4	1,95	0,19
≤279	90,00	68,3 - 98,8	38,46	20,2 - 59,4	1,46	0,26
≤335	90,00	68,3 - 98,8	30,77	14,3 - 51,8	1,30	0,33
≤373	90,00	68,3 - 98,8	23,08	9,0 - 43,6	1,17	0,43
≤392	90,00	68,3 - 98,8	15,38	4,4 - 34,9	1,06	0,65
≤480	95,00	75,1 - 99,9	15,38	4,4 - 34,9	1,12	0,33
≤492	95,00	75,1 - 99,9	7,69	0,9 - 25,1	1,03	0,65
≤501	100,00	83,2 - 100,0	0,00	0,0 - 13,2	1,00	

Рис.А 12. Результати ROC-аналізу взаємозв'язку б – SM сечі та летальних наслідків НММТ

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 12:05:08 19.12.2023

Назва файлу з підписом: Дисертація_КУЗЕНКОВА_ХНМУ_2023.pdf.p7s

Розмір файлу з підписом: 11.7 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Дисертація_КУЗЕНКОВА_ХНМУ_2023.pdf

Розмір файлу без підпису: 11.7 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Кузенкова Ганна Аркадіївна

П.І.Б.: Кузенкова Ганна Аркадіївна

Країна: Україна

РНОКПП: 3130406666

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 12:05:04 19.12.2023

Сертифікат виданий: КНЕДП ТОВ "ДЕПОЗИТ САЙН"

Серійний номер: 6FA97849F1B2570D04000000E8DA000073AE0200

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в CMS-файлі (CAdES)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований