

# СИНДРОМ ФЕТАЛЬНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ В ЕКСТРЕМАЛЬНО НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

## ВСТУП

Недоношеність становить комплекс чинників, пов'язаних як з недостатньою тривалістю перебування плода в матці, так і з впливом довілля на органи та системи, що неспроможні повноцінно до нього адаптуватися [1]. Прояви недоношеності стосуються як раннього неонатального, так і малюкового періодів, а її наслідки впливають на все подальше життя [2].

Розглядаючи особливості адаптації недоношеного новонародженого, слід пам'ятати, що у разі спонтанного розродження на неї впливають як незрілість органів та систем, так і особливості гомеостазу, які сприяли передчасній пологовій діяльності. Зокрема, якщо розглядати пологову діяльність як результат реалізації запальної реакції, необхідно враховувати вплив прозапальних чинників на недоношеного новонародженого [3, 4].

Синдром фетальної запальної відповіді (СФЗВ) – патологічна реакція імунної системи плода на інфікування амніона або запалення хоріона. Дискусійним є питання облігатності інфекційного процесу в розвитку СФЗВ [5]. Аналогічна дорослому організму реакція набуває каскадного характеру завдяки викиду цитокінів й uszkodженню органів та тканин [6]. Відмінністю плода від позаутробного організму є доволі повноцінний гематоенцефалічний бар'єр, внаслідок чого прозапальні інтерлейкіни у великій кількості досягають тканини головного мозку. Ушкоджувальна їх дія проявляється мікрогліальною реакцією, тобто порушенням нормального співвідношення нейронів та олігодендроцитів [7]. Отже, що менш розвиненою є система нейронів головного мозку, тобто що меншим є гестаційний термін, то ураження є більш агресивним [8].

E. Jung et al. (2020) продемонстрували зростання ризику бронхолегеневої дисплазії у новонароджених із СФЗВ [9]. N. Hofer et al. (2013) наводять такі діагностичні критерії СФЗВ: вміст інтерлейкіна (ІЛ) типу 6 понад 11 пг/мл в крові, забраній в пуповині під час народження, та гістологічно виявлені фунікуліт і хоріальний везикуліт [10].

**Мета дослідження:** вивчити клінічні особливості перебігу неонатального періоду в недоношених дітей із різними гестаційними термінами на тлі СФЗВ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано перебіг неонатального періоду у 405 недоношених новонароджених, розподілених за такими ознаками:

- I група – 101 новонароджений із гестаційним терміном 24–27 тижнів за пологів, ускладнених передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО);
- II група – 102 новонароджених за дуже ранніх передчасних пологів (ПП) на тлі інтактних мембран;
- III група – 100 новонароджених за ПП у терміні 28–34 тижнів із ПРПО;
- IV група – 102 новонароджених за ПП у терміні 28–34 тижнів із цілими мембранами.

У всіх новонароджених методом імуноферментного аналізу в пуповинній крові було визначено вміст ІЛ-6. Його показники більше ніж 11 пг/мл були підставою для встановлення діагнозу СФЗВ.

У всіх новонароджених залежно від наявності СФЗВ було проаналізовано тривалість респіраторної підтримки загалом, штучної вентиляції легень (ШВЛ), неінвазивної вентиляції легень та потреби у додатковій подачі кисню, наявність перивентрикулярних крововиливів (ПВК), перивентрикулярної лейкомаляції (ПВЛ) та некротичного ентероколіту (НЕК). Тяжкість ПВК визначалася за даними нейросонографії:

- I ступінь – за наявності крововиливу, обмеженого гермінативним матриксом;
- II ступінь – за поширення крововиливу за межі гермінативного матриксу в шлуночок, але без його дилатації;
- III ступінь – за поширення крововиливу в шлуночок головного мозку, що призводить до його дилатації;
- IV ступінь – за поширення крововиливу в паренхіму мозку.

Наявність НЕК визначалася за наявністю здуття живота, порушення толерантності до парентерального годування, домішок крові в калових масах та за рентгенологічними критеріями. Підозру на НЕК констатували за наявності незначного здуття живота й неістотного розширення петель кишечника; явний НЕК – за виявлення домішок крові в калі та горизонтального рівня в розширених петлях кишечника за результатами рентгенологічно-



**В.В. БІЛА**

к. мед. н., доцентка, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та неонатології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, медична директорка КНП «Перинатальний центр м. Києва», м. Київ  
ORCID0000-0002-3139-2313

Контакти:

Біла Вікторія Володимирівна  
Тел. 0673234109  
E-mail: bilaviktoria@ukr.net

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2024.72.53-59>

го дослідження; прогресувальний НЕК – за наявності ознак перитоніту та пневмоперитонеуму [11].

Статистична вірогідність отриманих відмінностей оцінювалася за допомогою критерію Стьюдента, значення  $p < 0,05$  свідчило про суттєвість відмінностей.

Дизайн дослідження погоджено на засіданні Комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень НМУ імені О.О. Богомольця (протокол №185 від 27.05.2024). Матері всіх недоношених новонароджених дали згоду на участь у дослідженні.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Одним із критичних розладів у недоношених новонароджених є дихальні патології, що зумовлено незрілістю легеневої тканини в екстремально недоношені терміни. У всіх новонароджених у процесі дослідження встановлено середню тривалість інвазивної вентиляції, неінвазивної вентиляції, підвищеної подачі кисню, потребу у поновленні допоміжної вентиляції. Результати цієї частини аналізу наведено в таблиці 1.

Тривалість інвазивної вентиляції легень була більшою в екстремально недоношених новонароджених, що пов'язано з більшою незрілістю легеневої тканини в ці терміни. Між групами не було відмінностей за такою тривалістю – у тих новонароджених, які потребували інвазивної вентиляції, у групі ПРПО вона в середньому тривала 8,9 днів, у групі початку пологів на тлі інтактних мембран – 8,3 днів. Крім того, що потреба у ШВЛ серед недоношених із гестаційним терміном 28–34 тижні була менш поширеною, тривалість її також була меншою – 3,4 днів в групі ПРПО та 2,9 днів в групі початку пологів на тлі інтактних мембран.

Тривалість неінвазивної вентиляції була довшою у новонароджених усіх груп. Екстремально недоношені потребували її в середньому протягом 47,9 днів в групі ПРПО, 48,6 днів – у групі початку пологів на тлі цілих мембран. Недоношені за ранніх ПП – 10,9 та 8,7 днів відповідно в III і IV групах.

Неінвазивна дихальна підтримка є сучасним способом реанімації недоношених, що забезпечує збагачення крові киснем без механічного втручання в легеневе дерево. Її застосовують за різними параметрами, постачаючи для вдиху чисте повітря чи повітря з підвищеним вмістом кисню. Можливість насичення крові киснем у кожному разі визначається зрілістю легеневої тканини та її здатністю до

повноцінного функціонування, тому важливо було оцінити тривалість потреби в подачі підвищеного об'єму кисню під час неінвазивної вентиляції. В екстремально недоношених новонароджених протягом 34,9 та 37,8 днів в I та II групах відповідно зберігалась потреба збагачення вдихуваного повітря киснем, що складало близько половини всього часу, потрібного для допоміжної вентиляції. Новонароджені за ранніх ПП потребували додаткової подачі кисню протягом 3,7 днів в групі III та 2,9 днів в групі IV, що не перевищувало третини всього часу допоміжної вентиляції легень.

Отже, у новонароджених за ранніх ПП найчастіше для підтримки сатурації вистачало неінвазивних методів вентиляції, а також вони швидше демонстрували дозрівання легеневої тканини, ніж екстремально недоношені новонароджені. Утім важливо було оцінити вплив СФЗВ на процес адаптації дихальної функції в обох категоріях новонароджених, результати такого аналізу наведено в таблицях 2 та 3.

Наявність СФЗВ суттєво змінила тривалість респіраторної підтримки – ШВЛ у тих новонароджених, які її потребували, на тлі СФЗВ тривала в середньому 12,4 днів, без СФЗВ – 7,1 днів, неінвазивна вентиляція – 20,4 та 14,5 днів (відмінність в обох випадках мала статистичну вірогідність). Увагу на себе звертає також потрібна тривалість додаткової подачі кисню за неінвазивної вентиляції новонародженим цієї групи – на тлі СФЗВ вона в середньому становила 14,9 днів, тобто більше ніж половину всієї тривалості респіраторної допомоги. У новонароджених без лабораторних проявів СФЗВ повітря для неінвазивної вентиляції збагачували киснем протягом 6,6 днів, тобто менше ніж половини часу всієї респіраторної підтримки. Такі відмінності в новонароджених з однаковим гестаційним терміном свідчать, що СФЗВ негативно впливає на дозрівання легеневої тканини.

В екстремально недоношених новонароджених за пологів, що розпочалися на тлі цілого плодового міхура, спостерігався аналогічний розподіл залежно від наявності СФЗВ. Тривалість ШВЛ в асоціації із СФЗВ зростала від 6,2 до 10,2 днів, неінвазивної вентиляції – від 40,5 до 52,4 днів. На тлі СФЗВ потреба додаткової подачі кисню зберігалась протягом 39,4 днів, тобто теж майже половину часу всієї респіраторної підтримки, без ознак СФЗВ – лише 26,6 днів, що становить менше ніж третину всієї тривалості допоміжної вентиляції. Ця тривалість була найменшою серед екстремально недоношених новонароджених, тобто попри переважну відсут-

Таблиця 1. Респіраторна підтримка в недоношених новонароджених

Ознака	I група	II група	III група	IV група
Народилось дітей, n	101	102	100	102
Через 7 днів, n	94	94	99	100
Через 28 днів, n	85	85	97	99
Тривалість ШВЛ, дні	8,9 ± 3,8 <sup>1</sup>	8,3 ± 2,1 <sup>1</sup>	3,4 ± 1,4	2,9 ± 0,9
Тривалість неінвазивної вентиляції, дні	47,9 ± 8,7 <sup>1</sup>	48,6 ± 4,5 <sup>1</sup>	10,9 ± 1,9	8,7 ± 0,9
Тривалість неінвазивної вентиляції з підвищеним вмістом кисню, дні	30,0 ± 4,9 <sup>1,2</sup>	37,8 ± 3,7	3,7 ± 2,8	2,9 ± 1,9

<sup>1</sup>  $p \leq 0,05$ , якщо порівнювати з групою III та IV;

<sup>2</sup>  $p \leq 0,05$ , якщо порівнювати з групою II.

**Таблиця 2.** Респіраторна підтримка екстремально недоношених новонароджених залежно від наявності СФЗВ

Респіраторна підтримка	I група – із СФЗВ	I група – без СФЗВ	II група – із СФЗВ	II група – без СФЗВ
Народилось дітей, n	78	23	80	22
Через 7 днів, n	73	21	74	20
Через 28 днів, n	67	18	68	17
Тривалість ШВЛ, дні	12,4 ± 0,6 <sup>1</sup>	7,1 ± 3,9	10,2 ± 0,7 <sup>1</sup>	6,2 ± 1,4
Тривалість неінвазивної вентиляції, дні	52,4 ± 7,1 <sup>1</sup>	40,5 ± 9,4	50,3 ± 6,4 <sup>1</sup>	42,1 ± 0,9
Тривалість неінвазивної вентиляції з підвищенням вмістом кисню, дні	34,9 ± 6,3 <sup>1</sup>	26,6 ± 6,7	40,3 ± 3,6 <sup>1</sup>	35,1 ± 2,9

<sup>1</sup> p ≤ 0,05, якщо порівнювати новонароджених із СФЗВ та без СФЗВ.

**Таблиця 3.** Респіраторна підтримка новонароджених із гестаційним терміном 28–34 тижні залежно від наявності СФЗВ

Респіраторна підтримка	III група – із СФЗВ	III група – без СФЗВ	IV група – із СФЗВ	IV група – без СФЗВ
Народилось дітей, n	40	60	4	98
Через 7 днів, n	39	60	4	9
Через 28 днів, n	38	59	3	96
Тривалість ШВЛ, дні	5,8 ± 0,5 <sup>1</sup>	2,0 ± 0,7	3,4 ± 0,6	2,0 ± 0,4
Тривалість неінвазивної вентиляції, дні	23,5 ± 0,7	20,0 ± 0,9	14,7 ± 0,9	16,3 ± 0,7
Тривалість неінвазивної вентиляції з підвищенням вмістом кисню, дні	5,7 ± 0,6 <sup>1</sup>	1,9 ± 1,2	3,6 ± 0,8	2,8 ± 0,8

<sup>1</sup> p ≤ 0,05, якщо порівнювати новонароджених із СФЗВ та без СФЗВ.

**Таблиця 4.** Ураження нервової системи в недоношених новонароджених

Ознака	I група (n = 101)	II група (n = 102)	III група (n = 100)	IV група (n = 102)
ПВК I–II ступенів	46 (45,5%) <sup>1</sup>	41 (47,1%) <sup>1</sup>	13 (13,0%)	16 (15,7%)
ПВК III–IV ступенів	24 (23,8%) <sup>1</sup>	26 (25,5%) <sup>1</sup>	7 (7,0%)	8 (7,8%)
ПВЛ	6 (5,9%) <sup>1</sup>	5 (4,9%) <sup>1</sup>	1 (1,0%)	1 (1,0%)

<sup>1</sup> p ≤ 0,05, якщо порівнювати з групою III та IV.

ність повного курсу респіраторної підтримки, пологи на тлі цілого плодового міхура без СФЗВ є найбільш сприятливими умовами для дозрівання легеневої тканини.

У новонароджених із гестаційним терміном 28–34 тижні також було виявлено пролонгування потреби у респіраторній підтримці залежно від наявності СФЗВ у плода.

Новонароджені за ранніх ПП рідше потребували інвазивної вентиляції, ніж екстремально недоношені. Як інвазивна, так і неінвазивна вентиляція в таких новонароджених тривала менше. Якщо новонароджені за пологів із ПРПО в ці терміни рідше потребували ШВЛ, то в разі виникнення такої потреби вона в них тривала довше, ніж у новонароджених за пологів на тлі інтактних мембран. Розподіл з урахуванням лабораторного прояву СФЗВ засвідчив, що у новонароджених із ПРПО та СФЗВ інвазивна вентиляція тривала довше (5,8 дня), ніж у новонароджених без запальної реакції (2,0 дня). У новонароджених за ранніх ПП на тлі цілих плодкових оболонок такої закономірності виявлено не було (3,4 та 2,0 дня відповідно).

В обох групах недоношених новонароджених із гестаційним терміном 28–34 тижні тривалість неінвазивної вентиляції не залежала від наявності СФЗВ, але відмінності було виявлено в тривалості потреби у збагаченні киснем вдиху-

ваного повітря. У новонароджених за ПРПО наявність СФЗВ збільшувала потребу в додатковій подачі кисню з 1,9 до 5,8 дня; у дітей, народжених за пологів на тлі цілих інтактних мембран такої закономірності не виявлено. Тобто і в цій віковій категорії СФЗВ негативно впливає на дозрівання легеневої тканини.

Для подальшої оцінки стану новонароджених було проаналізовано частоту уражень нервової системи на різних гестаційних термінах (табл. 4).

ПВК є типовим ускладненням недоношеності, патофізіологічним підґрунтям якого є існування гермінативного матриксу – скупчення розширених судин в основі четвертого мозкового шлуночка. Гермінативний матрикс є обов'язковою умовою інтенсивного кровопостачання головного мозку, що розвивається. Система розгалужених судин знає зворотного розвитку від 32-го тижня вагітності, саме тому новонароджені з меншим гестаційним терміном мають ризик розриву цих судин та формування крововиливів у порожнину IV шлуночка або навколо нього.

Причини травмування судин гермінативного матриксу можуть бути механічними – стискання голівки в пологах, та судинними – підвищена ламкість судинної стінки через запальний процес.

# ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

Очікуваною та легко пояснюваною є більша частота ПВК в екстремально недоношених новонароджених – важкий чи легкий їх ступінь був виявлений у 69,3% новонароджених групи I та у 65,7% дітей групи II. Недоношені діти, народжені за ранніх ПП, мали це ускладнення набагато рідше – 20% у групі ПРПО та 23,5% у групі пологів на тлі цілих оболонок. У всіх новонароджених домінували ПВК I та II ступенів, тяжчі форми констатовано в кожного четвертого екстремально недоношеного новонародженого та не більше ніж у 8% недоношених дітей, народжених за ранніх ПП.

ПВЛ – це одне ураження нервової системи, що ускладнює недоношеність і пов'язане з особливостями внутрішньоутробного розвитку. Розподіл басейну судин у потиличній частині головного мозку створює трикутну зону тимчасового збідненого кровопостачання, яка існує до 30–32 тижнів вагітності. Коливання артеріального тиску під час народження та сатурації після народження формують тут зону ішемії, що в процесі подальшого розвитку заміщується сполучною тканиною з формуванням кіст. ПВЛ є дуже поширеним ускладненням недоношеності та разом із ПВК створює морфологічний субстрат усіх віддалених порушень неврологічного розвитку. Сучасний підхід до ведення ПП передбачає методику нейропротекції та стабілізації оксигенації крові в пологовій залі, тому наразі частота ПВЛ є критично меншою. Серед екстремально недоношених новонароджених ПВЛ сформувалась у 5,9% у I групі та в 4,9% у групі II, після ранніх ПП – в одиничних випадках.

Враховуючи роль запального процесу у формуванні ПВК та ПВЛ, було проаналізовано залежність їх частоти від СФЗВ, виявленого в новонародженого. Результати наведено в таблицях 5 та 6.

З огляду на дані таблиці 5, СФЗВ суттєво впливає на ускладнення недоношеності з боку нервової системи в екстремально недоношених новонароджених. Так, у новонароджених із лабораторним критерієм запального процесу загальна частота ПВК сягнула 76,2% на тлі ПРПО та 75,0% за пологів на тлі цілого плодового міхура; діти без лабораторних ознак СФЗВ мали це ускладнення в 39,1% та 31,8% відповідно. Відмінності зберігаються і за умови врахування тяжкості крововиливу – як ПВК I–II ступенів, так і III–IV ступенів у новонароджених із

СФЗВ були діагностовані вдвічі частіше. Низька частота ПВЛ загалом не дає можливості виявити її залежність від СФЗВ.

На відміну від екстремально недоношених новонароджених, діти, народжені протягом гестаційного терміну 28–34 тижні, не лише набагато рідше мали ураження нервової системи, але й не демонстрували залежності частоти й тяжкості цих ускладнень від активності запального процесу (табл. 6).

Між новонародженими із СФЗВ та без не виявлено відмінностей у частоті шлуночкових крововиливів та лейкомаляції, тобто в цій гестаційній категорії СФЗВ додатково не впливає на ураження нервової системи.

НЕК є поширеним ускладненням недоношеності, що виникає внаслідок ішемічного ураження епітелію кишечника як в інтранатальному періоді, так і після народження через нестабільність оксигенації. Запровадження технологій стабілізації дихання на пульсувальній пуповині, зокрема введення екзогенного сурфактанта, дозволило суттєво зменшити частоту цього ускладнення. НЕК негативно впливає на процес адаптації недоношених новонароджених до ентерального годування, а перфоративні форми, особливо в дітей з екстремально низькою масою тіла, є однією з причин неонатальної смертності. У таблиці 7 надано інформацію про частоту НЕК в групах новонароджених.

Різні стадії прогресування НЕК були поширенішими в групах екстремально недоношених новонароджених, що можна пояснити їхньою більш вираженою незрілістю. Загалом 85% із них мали прояви НЕК, переважно на стадії підозри – 37,6% у групі ПРПО та 40,6% у групі пологів на тлі інтактних мембран, серед новонароджених за ранніх ПП лише 23,0 та 20,6% відповідно. 38,6% новонароджених групи I та 36,3% дітей групи II мали явний НЕК на зворотній чи незворотній стадіях, а в групах дітей, народжених за ранніх ПП – лише 15,0 та 14,7% відповідно. Водночас найбільш вагомою була відмінність за частотою хірургічного НЕК, який було зафіксовано у 8 дітей I групи та в 7 малюків групи II, і лише одна дитина, народжена за ранніх ПП, мала таку стадію захворювання.

Вплив СФЗВ на розвиток НЕК показано в таблицях 8 та 9.

В екстремально недоношених новонароджених за пологів на тлі ПРПО загальна частота НЕК становила 85%. Якщо

Таблиця 5. Ураження нервової системи екстремально недоношених новонароджених залежно від наявності СФЗВ

Ознака	I група – із СФЗВ (n = 78)	I група – без СФЗВ (n = 23)	II група – із СФЗВ (n = 80)	II група – без СФЗВ (n = 22)
ПВК I–II ступенів	39 (50,0%) <sup>1</sup>	7 (30,4%)	38 (47,5%) <sup>1</sup>	3 (13,6%)
ПВК III–IV ступенів	22 (28,%) <sup>1</sup>	2 (8,6%)	22 (27,5%) <sup>1</sup>	4 (18,2%)
ПВЛ	5 (6,4%)	1 (4,3%)	4 (5,0%)	1 (4,5%)

<sup>1</sup> p ≤ 0,05, якщо порівнювати новонароджених із СФЗВ та без СФЗВ.

Таблиця 6. Ураження нервової системи новонароджених за ранніх ПП залежно від СФЗВ

Ураження нервової системи	III група – із СФЗВ (n = 40)	III група – без СФЗВ (n = 60)	IV група – із СФЗВ (n = 4)	IV група – без СФЗВ (n = 98)
ПВК I–II ступенів	7 (17,5%)	8 (13,3%)	1 (25,0%)	15 (15,3%)
ПВК III–IV ступенів	2 (5,0%)	5 (8,3)	-	8 (8,2%)
ПВЛ	-	1 (1,7%)	1 (25,0%)	-

розподілити їх за наявності запальної реакції пуповинної крові, то 91% дітей із СФЗВ мали прояви НЕК, без СФЗВ – лише 56,5%. Для стадії підозри на НЕК відмінностей між новонародженими не виявлено – третина дітей як із СФЗВ, так і без нього, мала такі ознаки. Натомість серед новонароджених із СФЗВ 43,6% мали явний НЕК, а 9,0% – хірургічну його стадію, серед дітей без СФЗВ – лише 21,7% та 4,3%.

Аналогічний розподіл спостерігався і в екстремально недоношених дітей, народжених за пологів на тлі інтактних мембран – кожен третій із них незалежно від запального статусу пуповинної крові мав прояв НЕК та підозру на НЕК, але явний НЕК виявляли значно частіше на тлі СФЗВ – у 40% новонароджених, ніж без СФЗВ – у 22,7%. Так само частіше (7,5 проти 4,5%) було констатовано хірургічні форми НЕК. Таким чином, СФЗВ сприяє більш частим та тяжким проявам НЕК в екстремально недоношених новонароджених.

Такої закономірності для недоношених дітей, народжених за ранніх ПП, не виявлено. Крім того, що прояви НЕК на всіх стадіях у дітей цієї групи спостерігались загалом рідше, ніж в екстремально недоношених, на його частоту та тяжкість СФЗВ не впливав (табл. 9).

Новонароджені в гестаційному терміні 28–34 тижні на тлі ПРПО як із СФЗВ, так і без нього, мали однакову частоту проявів НЕК – 40,0% та 36,7% відповідно. Розподіл за стадією прогресування також не виявив залежності від СФЗВ в обох категоріях пологів на цьому терміні.

## ОБГОВОРЕННЯ

Впливу СФЗВ на адаптацію та виходжування недоношених новонароджених присвячено багато досліджень [12]. Цей синдром є визнаним чинником ризику перинатальної смертності та неонатальної захворюваності [13].

Е. Ozalkaya et al. (2016) обчислили математичну залежність між пуповинною концентрацією ІЛ-6 і частотою ранньої неонатальної смертності та поліорганної недостатності [14]. С. Wolfsberger et al. (2020) довели, що СФЗВ в недоношеного новонародженого зменшує сатурацію периферійної крові на 5- та 10-й хвилинах життя, якщо порівнювати з недоношеними з такими ж гестаційними термінами, але без запальної реакції [15]. D. Rallis et al. (2017) наводять дані про відсутність відмінностей в оксигенації тканин головного мозку в недоношених новонароджених за наявності сепсису та без нього. Утім від 7-го дня життя новонароджені з сепсисом демонструють нижчі показники насичення киснем головного мозку, ніж діти з тим самим гестаційним терміном, але без системності запальної реакції [16].

L. Goncalves et al. (2022) зазначають найпоширеніші зміни в головному мозку, що їх виявляють сонографічно в новонароджених із СФЗВ, які представлені кістозними змінами тканини таламуса, базальних гангліїв, мозочка, вогнищами некрозу білої речовини [17]. N. Parikh et al. (2016) описали МРТ-ознаки, властиві новонародженим із СФЗВ, а саме дифузне зменшення інтенсивності сигналу, що є наслідком

Таблиця 7. НЕК у недоношених новонароджених

Стадія НЕК	I група (n = 101)	II група (n = 102)	III група (n = 100)	IV група (n = 102)
Підозра на НЕК	38 (37,6%) <sup>1</sup>	41 (40,6%) <sup>1</sup>	23 (23,0%)	21 (20,6%)
Явний НЕК, зворотній	29 (28,7%) <sup>1</sup>	22 (21,6%) <sup>1</sup>	9 (9,0%)	10 (9,8%)
Явний НЕК, незворотній	10 (9,9%) <sup>1</sup>	15 (14,7%) <sup>1</sup>	6 (6,0%)	5 (4,9%)
Прогресувальний НЕК	8 (7,9%) <sup>1</sup>	7 (6,9%)	–	1 (1,0%)

<sup>1</sup> p ≤ 0,05, якщо порівнювати з групою III та IV.

Таблиця 8. НЕК в екстремально недоношених новонароджених залежно від наявності СФЗВ

Стадія НЕК	I група – із СФЗВ (n = 78)	I група – без СФЗВ (n = 23)	II група – із СФЗВ (n = 80)	II група – без СФЗВ (n = 22)
Підозра на НЕК	31 (39,7%)	7 (30,4%)	29 (36,3%)	7 (31,8%)
Явний НЕК, зворотній	25 (32,1%) <sup>1</sup>	4 (5,1%)	19 (23,8%) <sup>1</sup>	3 (13,6%)
Явний НЕК, незворотній	9 (11,5%) <sup>1</sup>	1 (4,3%)	13 (16,3%) <sup>1</sup>	2 (9,1%)
Прогресувальний НЕК	7 (9,0%) <sup>1</sup>	1 (4,3%)	6 (7,5%) <sup>1</sup>	1 (4,5%)

<sup>1</sup> p ≤ 0,05, якщо порівнювати новонароджених із СФЗВ та без СФЗВ.

Таблиця 9. НЕК у новонароджених за ранніх ПП залежно від СФЗВ

Стадія НЕК	III група – із СФЗВ (n = 40)	III група – без СФЗВ (n = 60)	IV група – із СФЗВ (n = 4)	IV група – без СФЗВ (n = 98)
Підозра на НЕК	10 (25,0%)	13 (21,6%)	1 (25,0%)	20 (20,5%)
Явний НЕК, зворотній	3 (7,5%)	6 (10,0%)	–	10 (10,2%)
Явний НЕК, незворотній	3 (7,5%)	3 (5,0%)	–	5 (5,1%)
Прогресувальний НЕК	–	–	–	1 (1,0%)

збільшення активності астроцитів і мікроглії на тлі драматичного зменшення кількості аксонів [18].

Одним із сучасних заходів запобігання ураженням нервової системи в недоношених новонароджених є інтранатальна магнезіальна терапія [19]. Її ефективність підтверджена численними дослідженнями [20], а її застосування рекомендоване провідними керівництвами світу [21, 22]. Механізми протективної дії сульфату магнію лише припускаються, зокрема, в аспекті СФЗВ можна розглянути вплив іонів магнію на прогресування системної запальної реакції. Так, M. Nakagawa et al. (2001) вивчали прогресування запальної реакції за допомогою експерименту на мишах після введення їм ендотоксину. У групи мишей, які від народження мали збіднену на магній дієту, тривалість циркуляції та концентрація провідних прозапальних ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 була більшою як в сироватці, так і в альвеолярній тканині [23].

I. Mir et al. (2024) досліджували поширеність та тяжкість НЕК у 800 недоношених новонароджених із гестаційним терміном менше ніж 33 тижні. Вони показали не лише зв'язок між цими двома явищами, але і залежність від тяжкості обох станів [24].

P. Carg et al. (2023) провели ретроспективний аналіз гістологічних ознак хоріоамніоніту та тяжкості НЕК і встановили, що запальна інфільтрація хоріона більш поширена у новонароджених із хірургічними формами НЕК, ніж з явним НЕК [25].

## ВИСНОВКИ

Отже, клінічний перебіг неонатального періоду в екстремально недоношених новонароджених має низку рис, пов'язаних не лише з морфофункціональною незрілістю, а й з іншими чинниками. Наявність системної запальної реакції в екстремально недоношених новонароджених асоціюється з довшим періодом інвазивної та неінвазивної вентиляції, а також із більш тривалою потребою у збагаченні киснем вдихуваного повітря. СФЗВ в екстремально недоношених новонароджених збільшує частоту та тяжкість внутрішньошлуночкових крововиливів і НЕК.

## Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Genevieve L, Taylor T, O'Shea T. Extreme prematurity: Risk and resiliency. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2022;52(2):101132. DOI: 10.1016/j.cppeds.2022.101132
- Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol*. 2020 Jun;40(6):833–843. DOI:10.1038/s41372-019-0563-y
- Загородня О, Моцюк Ю, Амерханова Т. Пологова діяльність як прояв системної запальної реакції (Огляд літератури). *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2023;4:79–84. Zahorodnia O, Motsiuk, Yu, Amerkhanova, T. Labor activity as a manifestation of systemic inflammatory reaction (Literature review). *Reproductive health of woman*. 2023; N4:79–84 DOI:10.30841/2708-8731.4.2023.285769
- Яроцька Ю, Загородня О. Морфологія плаценти — від теорії до практики *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021;9-10: 67–72. Yarotska Yu, Zahorodnia O. Placenta morphology — from theory to practice. *Reproductive Health of Woman*. 2021;9-10:67–72. DOI:10.30841/2708-8731.9-10.2021.252595
- Giovannini E, Bonasoni M, Pascali J, et al. Infection Induced Fetal Inflammatory Response Syndrome (FIRS): State-of-the-Art and Medico-Legal Implications—A Narrative Review. *Microorganisms*. 2023. Apr 12;11(4):1010. DOI:10.3390/microorganisms11041010
- Yap V, Perlman JM. Mechanisms of brain injury in newborn infants associated with the fetal inflammatory response syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020 Aug;25(4):101110. DOI:10.1016/j.siny.2020.101110.
- Xiong Y, Wintermark P. Therapeutic interventions for fetal inflammatory response syndrome (FIRS). *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020 Aug;25(4):101112. DOI:10.1016/j.siny.2020.101112.
- Volpe J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. 2009 Jan;8(1):110–24. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70294-1.
- Jung E, Romero R, Yeo L, et al. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020 Aug;25(4):101146. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101146.
- Hofer N, Kothari R, Morris N, et al. The fetal inflammatory response syndrome is a risk factor for morbidity in preterm neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Dec;209(6):542.e1–542.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.030.
- Мавруполо Т. Некротичний ентероколіт новонароджених — практичні проблеми сьогодення. *Практикум з неонатології та медицини плода*. 2014. 3:4–10. Mavrupolo T. Necrotic enterocolitis of newborns — practical problems of today. *Workshop on neonatology and fetal medicine*. 2014. 3:4–10.
- Ebenebe C, Boiger A, Perez A, et al. Interleukin-6 elevation in healthy neonates. *J Perinatol*. 2020 Feb;40(2):294–8. DOI: 10.1038/s41372-019-0550-3
- Francis F, Bhat V, Mondal N. Fetal inflammatory response syndrome (FIRS) and outcome of preterm neonates — a prospective analytical study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Feb;32(3):488–492. DOI: 10.1080/14767058.2017.1384458.
- Ozalkaya E, Karatekin G, Topcuoglu S, et al. Morbidity in preterm infants with fetal inflammatory response syndrome. *Pediatr Int*. 2016 Sep; 58:850–6. DOI: 10.1111/ped.12895
- Wolfsberger C, Bruckner M, Baik-Schneditz B, et al. Fetal Inflammatory Response Syndrome and Cerebral Oxygenation During Immediate Postnatal Transition in Preterm Neonates. *Front. Pediatr*. 2020 Jul;8(20). DOI: 10.3389/fped.2020.00401
- Rallis D, Karagianni P, Milona E, et al. Evaluation of cerebral oxygenation in neonates with sepsis with near-infrared spectroscopy. *Am J Perinatol*. 2016 Apr;34(5):419–27. DOI: 10.1055/s-0036-1592348
- Goncalves L.F, Cornejo P, Towbin R. Neuroimaging findings associated with the fetal inflammatory response syndrome. *Semin. Fetal Neonatal Med*. 2020 Aug;25(4):101143. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101143.
- Parikh N.A, Pierson C.R, Rusin J.A. Neuropathology Associated With Diffuse Excessive High Signal Intensity Abnormalities on Magnetic Resonance Imaging in Very Preterm Infants. *Pediatr. Neurol*. 2016 Dec;65:78–85. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.07.006.
- Ufkes S, Kennedy E, Poppe T, et al. Prenatal Magnesium Sulfate and Functional Connectivity in Offspring at Term-Equivalent Age. *JAMA Netw Open*. 2024;7(5):e2413508. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.13508
- Crowther C, Middleton P, Voysey M, et al. AMICABLE Group. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: an individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2017 Oct 4;14(10):e1002398. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002398
- Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol*. 2010 Mar;115(3):669–671. DOI:10.1097/AOG.0b013e3181d4ffa5.

22. Quality statement 6: magnesium sulfate for women between 24+0 and 29+6 weeks of pregnancy. National Institute for Care and Excellence. [Internet]. Updated August 2, 2019. [Accessed April 17, 2024]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs135/chapter/Quality-statement-6-Magnesium-sulfate-for-women-between-240-and-296-weeks-of-pregnancy>

23. Nakagawa M, Oono H, Nishio A. Enhanced production of IL-1beta and IL-6 following endotoxin challenge in rats with dietary magnesium deficiency. *J Vet Med Sci.* 2001 Apr;63(4):467-9. DOI: 10.1292/jvms.63.467.

24. Mir I, Sánchez-Rosado M, Reis J, et al. Impact of fetal inflammatory response on the severity of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatr Res.* 2024 Apr;95(5):1308–1315. DOI: 10.1038/s41390-023-02942-2.

25. Garg P, Paschal J, Ansari M, et al. Association of Placental Pathologic Findings with the Severity of Necrotizing Enterocolitis in Preterm infants – A Matched Case-Control Study. *Fetal Pediatr Pathol.* 2023 Apr;42(2):187–97. DOI: 10.1080/15513815.2022.2110340.

## СИНДРОМ ФЕТАЛЬНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ В ЕКСТРЕМАЛЬНО НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

**В.В. Біла**, к. мед. н., доцентка, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та неонатології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, медична директорка КНП «Перинатальний центр м. Києва», м. Київ

**Обґрунтування.** Синдром фетальної запальної відповіді (СФЗВ) – патологічна реакція імунної системи плода на інфікування амніона або запалення хоріона, що суттєво підвищує ризик неонатальної смертності та захворюваності.

**Мета дослідження:** вивчити клінічні особливості перебігу неонатального періоду в недоношених дітей із різними гестаційними термінами на тлі СФЗВ.

**Матеріал та методи.** Було проаналізовано перебіг неонатального періоду в 405 недоношених новонароджених, розподілених на групи залежно від гестаційного терміну та наявності передчасного розриву плодових оболонок. У всіх новонароджених методом імуноферментного аналізу в пуповинній крові визначався вміст інтерлейкіна типу 6. Його рівень більше ніж 11 пг/мл був підставою для встановлення діагнозу СФЗВ. У всіх новонароджених залежно від наявності СФЗВ проаналізовано тривалість респіраторної підтримки загалом, штучної вентиляції легень, неінвазивної вентиляції легень та потреби у додатковій подачі кисню, наявність перивентрикулярних крововиливів і некротичного ентероколіту.

**Результати.** Екстремально недоношені новонароджені із СФЗВ мали більшу тривалість як інвазивної, так і неінвазивної вентиляції, новонароджені за ранніх передчасних пологів із СФЗВ довше потребували неінвазивної вентиляції лише у випадку передчасного розриву плодових оболонок. В екстремально недоношених новонароджених на тлі СФЗВ збільшувалась тривалість потреби у додатковій подачі кисню, у новонароджених за ранніх передчасних пологів така закономірність була виявлена лише у разі передчасного розриву плодових оболонок. Лише у недоношених дітей, народжених за дуже ранніх передчасних пологів на тлі СФЗВ, виявлено подвійне зростання частоти крововиливів у шлуночки головного мозку та випадків некротичного ентероколіту.

**Висновки.** Наявність СФЗВ в екстремально недоношених новонароджених асоціюється з більшою тривалістю інвазивної та неінвазивної вентиляції, а також із більш тривалою потребою у збагаченні киснем вдихуваного повітря. СФЗВ в екстремально недоношених новонароджених збільшує частоту та тяжкість перивентрикулярних крововиливів і некротичного ентероколіту.

**Ключові слова:** синдром фетальної запальної відповіді, екстремально недоношені новонароджені, передчасні пологи, перивентрикулярні крововиливи, некротичний ентероколіт, респіраторна підтримка.

## FETAL INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME IN EXTREMELY PREMATURE NEWBORNS

**V.V. Bila**, PhD, associate professor, head of the Department of Obstetrics, Gynaecology and Neonatology, Institute of Postgraduate Education of the O.O. Bogomolets National Medical University, medical director of the KNP "Kyiv City Perinatal Centre", Kyiv

**Background.** Fetal inflammatory response syndrome (FIRS) is a pathological reaction of the fetal immune system to infection of the amnion or inflammation of the chorion, which significantly increases the risk of neonatal mortality and morbidity.

**Objective of the study:** to study the clinical features of the course of the neonatal period in premature babies with different gestational periods against the background of FIRS.

**Material and methods.** The course of the neonatal period was analyzed in 405 premature newborns, divided depending on the gestational age and the presence of premature rupture of the fetal membranes. The content of IL-6 in umbilical cord blood was determined in all newborns by enzyme-linked immunosorbent assay. Its value greater than 11 pg/ml was the basis for establishing a diagnosis of FIRS. The duration of respiratory support in general, artificial lung ventilation, non-invasive lung ventilation, and the need for additional oxygen, periventricular hemorrhages, and necrotizing enterocolitis were analyzed in all newborns depending on the presence of FIRS.

**Results.** Extremely premature newborns with FIRS have a longer duration of both invasive and non-invasive ventilation, newborns from early preterm births with FIRS required non-invasive ventilation longer only in case of premature rupture of the fetal membranes. In extremely premature newborns with FIRS the duration of the additional oxygen supply increases, in newborns from early premature births this pattern was only in the case of premature rupture of the fetal membranes. Only in premature babies from very early premature births with FIRS a doubling of the frequency of hemorrhages in the ventricles of the brain and necrotizing enterocolitis was found.

**Conclusions.** FIRS in extremely premature newborns is associated with a longer duration of invasive and non-invasive ventilation, as well as with a longer need for oxygen enrichment of inhaled air. FIRS in extremely premature newborns increase the frequency and severity of intraventricular hemorrhages and necrotizing enterocolitis.

**Keywords:** fetal inflammatory response syndrome, extremely premature newborns, premature birth, periventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, respiratory support.