

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЖДАНОВИЧ РОЗАЛІЯ ІЛЬНУРІВНА

УДК 618.33-022.3:578.825]-08-035:612.822

ДИСЕРТАЦІЯ

**НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ
ВНУТРІШНЬОУТРОБНОМУ ІНФІКУВАННІ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ
ІНФЕКЦІЄЮ**

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 228 Педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Р. І. Жданович

Науковий керівник: **Хайтович Микола Валентинович**, доктор медичних
наук, професор

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного

підпису

ПРОТОКОЛ створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 15:40:09 21.10.2024

Назва файлу з підписом: Жданович_дис_докт_фінл.pdf.p7s

Розмір файлу з підписом: 2,4 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Жданович_дис_докт_фінл.pdf

Розмір файлу без підпису: 2,3 МБ

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

підтверджено

Підписувач: ЖДАНОВИЧ РОЗАЛІЯ ІЛЬНУРІВНА

П.І.Б.: ЖДАНОВИЧ РОЗАЛІЯ ІЛЬНУРІВНА

Кордони: Україна

РНОКПП: 3121912548

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 15:40:05

21.10.2024

Сертифікат видання: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер: 5E984D526F82F38F04000000B0688B0119B18505

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в одному файлі (CAdES enveloped)

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

Сертифікат: Кваліфікований

Київ – 2024

Версія від: 2024.04.15 13:00

АНОТАЦІЯ

Жданович Р. І. Нейропротекція у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 228 «Педіатрія». Київ: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, 2024.

Зміст анотації

Дисертаційна робота присвячена проблемі порушень центальної нервової системи при внутрішньоутробному герпесвірусному інфікуванні. Медико-соціальна значущість проблеми обумовлена широкою поширеністю вірусів простого герпесу, високою частотою нервових порушень, обумовлених герпесвірусами, психо-моторними та когнітивним порушеннями розвитку, провідним місцем порушень ЦНС у тяжкій інвалідизації, що стає важким тягарем для сім'ї та суспільства.

Метою роботи є удосконалення методів нейропротекції у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією з урахуванням клініко-етіологічних чинників.

Завдання:

1. Провести клініко-статистичний аналіз частоти та характеру порушень ЦНС, особливостей неонатальної адаптації та катамнезу (перший рік життя) дітей при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією
2. Встановити механізми порушень ЦНС новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією (плацентарні порушення, зміни імунологічного статусу).
3. Виділити фактори ризику порушень ЦНС у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією.

4. Розробити та впровадити диференційований відносно виявлених факторів ризику комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти порушень ЦНС у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією.

Застосовувались наступні методи дослідження: опитування, загальноклінічні, інструментальні (стан гемодинаміки мозкових структур за даними НСГ), оцінювання нейро-моторного розвитку, статистичні.

Згідно дизайну дослідження комплексно обстежено 120 новонароджених, з них 90 дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією (основна група). 90 дітей основної групи розділили на 2 підгрупи: підгрупа 1 - 40 дітей зі стійкими клінічно вираженими порушеннями ЦНС, які підтверджені НСГ-ознаками пошкодження мозкових структур, що виявлені або залишались при повторному обстеженні на 5-7 добу життя та підгрупа 2, яку склали 50 новонароджених без клінічних проявів порушень ЦНС, у яких або не виявлено суттєвих порушень при НСГ дослідженні (31 дитина), або спостерігалися транзиторні зміни, які не зберігались до повторного обстеження (19 дітей). Контрольну групу склали 30 дітей від матерів без герпесвірусної інфекції. Була отримана інформована згода вагітних та батьків обстежених дітей. Дизайн дослідження схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень НМУ імені О. О. Богомольця.

Встановлено, що частота виражених порушень ЦНС у новонароджених від матерів з герпесвірусною інфекцією склала 44,4 %. Розвиток таких порушень тісно пов'язаний з акушерсько-гінекологічним анамнезом та перебігом вагітності. Найбільш негативними чинниками є загострення або перший епізод інфекції при вагітності, а також часті рецидиви в анамнезі. Певну роль відіграє паритет, викидні та медичні аборти в анамнезі, коморбідність з інфекціями сечо-статевої сфери, іншими інфекціями групи TORCH, загроза передчасних пологів, плацентарна недостатність, дистрес та

затримка розвитку плода при даній вагітності. Значимими негативними чинниками є передчасні пологи та застосування кесаревого розтину.

Стан дітей основних груп при народженні був незадовільним, у 15,0 % дітей з порушеннями ЦНС відмічена тяжка асфіксія при народженні, 47,5 % - мали низьку масу тіла, причому 20,0 % - дуже низьку та екстремально низьку.

Клінічні прояви неврологічних порушень відзначались поліморфізмом: зміни м'язового тону (77,5 % проти 40,0 % у дітей без виражених порушень ЦНС, $p < 0,05$), нестійкі фізіологічні рефлексії (80,0 % і 56,0 %, $p < 0,05$), порушення рухової активності та синдром нервово-рефлекторної збудливості. У 7,5 % відмічались судоми, а у 2,5 % – кома. На тлі неврологічних порушень у новонароджених основних груп розвивались і інші дизадаптаційні синдроми, найчастішими з яких були гастроінтестинальний синдром (50,0 %) та респіраторний дистрес-синдром (45,0 %), у 7,5 % - тяжкий ступінь РДС, у 30,0 % - геморагічний синдром. У 25,0 % дітей діагностовано пневмонію.

При проведенні нейросонографії головного мозку виявлені наступні зміни його структур УЗД ознаки вазогенного набряку мозку (72,5 % та 47,5 % при першому та другому обстеженні), перивентрикулярна лейкомаляція (17,5 % та 25,0 %), кісти та кальцифікати, міжшлуночкова асиметрія, розширення бокових шлуночків, в основному задній ріг ($15,27 \pm 0,72$ мм проти $11,33 \pm 0,31$ мм, $p < 0,05$), більша ширина судинного сплетіння, внутрішньо-шлуночкові крововиливи (80,0 % та 70,0 %).

Виявлені порушення гемодинаміки за показниками доплерометрії у басейні середньої мозкової артерії новонароджених (достовірно зменшення швидкості кровотоку та зростання індексів резистентності) на тлі набряку мозку є субстратом для розвитку неврологічних порушень.

Проведені катамнестичні дослідження 60 дітей з внутрішньоутробним інфікуванням (підгрупа 1 - 30 дітей, підгрупа 2 - 30 дітей) протягом 1 року життя виявили високу загальну захворюваність. На тлі високої частоти

порушень ЦНС, зниження рефлексів та м'язевого тонуусу відмічався високий рівень інфекційних та гнійно-запальних захворювань, дисбактеріозів та алергій, висока частота анемії. Виявлено суттєве відставання статики та рухових функцій (Денверська шкала) та психо-моторного розвитку (шкала Гріффітс). Випадків малюкової смерті у обстежених новонароджених не відмічено. Перинатальні порушення ЦНС призвели до інвалідизації 2 (4,1 %) дітей.

Встановлено, що утробний розвиток дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами та вираженими порушеннями ЦНС, проходить у умовах постійної антигенної агресії на тлі пригнічення клітинного імунітету матері: зниження відсотка Т-лімфоцитів та Т-хелперів при зростанні долі НК-клітин і, як результат – зниження імунорегуляторного співвідношення CD4+/CD8+. Також у вагітних відмічається цитокіновий дисбаланс у прозапальний бік (зростання прозапальних ІЛ-6 та ІЛ-8 при недостатньому підвищенні концентрації протизапального ІЛ-10), що підтверджено достовірним підвищенням співвідношення ІЛ-6/ ІЛ-10.

У дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами та вираженими порушеннями ЦНС відзначалося значне зниження кількості Т-лімфоцитів та Т-хелперів при підвищенні Т-кілерів, що свідчить про недостатність клітинної відповіді. При цьому встановлено прозапальний дисбаланс цитокінів (підвищення рівня в крові інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-8 при зниженні ІЛ-10, що підтверджено суттєвим підвищенням співвідношення ІЛ-6/ ІЛ-10.

З метою встановлення морфологічних та імуногістохімічних особливостей структур плаценти при герпесному інфікуванні вагітної жінки та їх поєднанні, були досліджені плаценти від жінок з даними інфекціями: основна група – 20 плацент від жінок, інфікованих герпесвірусами та 20 плацент від жінок з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група). Інфікованість матері герпесвірусами супроводжується характерними плацентарними порушеннями, які негативно впливають на стан плода і

новонародженого. Виявлено ознаки запалення в міжворсинчастому просторі, ворсинчастому хоріоні, на внутрішній оболонці судин стовбурових та проміжних ворсин, гігантоклітинний метаморфоз клітин синцитіотрофобласта з наявністю в ядрах клітин внутрішньоклітинних включень. Продуктивне запалення в стінках стовбурових, середнього калібру та термінальних ворсин призводило до звуження та облітерації прозору судин. У 10 % плацент ці зміни співпадали з виразною затримкою розвитку плаценти, склерозом великої кількості ворсин і зниженням рівня компенсаторних реакцій.

Високий рівень експресії прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 в стромі ворсин (2-3 бали) та ендотелії (2 бали) судин плацент може відображати надмірну запальну реакцію, що має пошкоджуючий вплив ЦНС плода.

Проведені комплексні дослідження дозволили встановити можливий патогенетичний механізм порушень ЦНС у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією. Узагальнений патогенетичний механізм можна описати наступним чином: герпесвірусна інфекція у вагітної жінки, особливо при її загостренні, частому рецидивуванні, обумовлює негативні зрушення в організмі жінки (порушення імунітету, судинні та плацентарні порушення), сукупний вплив яких призводить до внутрішньоутробного страждання плода, обумовлюючи порушення стану дитини при народженні (асфіксія, незрілість та недоношеність, імунні та судинні зрушення), що при зриві адаптаційно-захисних механізмів обумовлює структурні порушення мозку та значимі порушення ЦНС.

Для аналізу і побудови алгоритму прогнозування стійких порушень ЦНС у новонароджених з внутрішньоутробним герпесвірусним інфікуванням відібрано 27 показників-кандидатів на фактор ризику, для яких розрахована частота наявності/відсутності кожної ознаки по підгрупах 1 та 2 (P1 та P2); прогностичний коефіцієнт (ПК) наявності/відсутності ознаки; –

інформативність наявності/відсутності ознаки (Інв); інформативність ознаки (І). Проаналізувавши показники, відібрали найбільш інформативні та видалили взаємозалежні. Залишилось 10 показників, на основі яких побудували диференційно-прогностичну таблицю (ДПТ), на базі якої працює запропонований алгоритм прогнозування, що полягає в підрахунку суми прогностичних коефіцієнтів і порівняння її з порогами.

Проведені комплексні дослідження створили теоретичне підґрунтя для розробки патогенетично обґрунтованого трьохетапного (преконцепційний етап – до вагітності, антенатальний – при вагітності, постнатальний – від народження до одного року) комплекс нейропротекції для новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами, диференційований відносно ступеня тяжкості виявлених порушень з включенням прогнозування. Запропонований комплекс полягає в наступному. На преконцепційному етапі – при плануванні вагітності обстеження жінок на інфекції групи TORCH, при наявності ГВІ протівірусне та протирецидивне лікування, санація вогнищ сечо-статевої інфекції. При вагітності моніторинг стану плода, виявлення маркерів плацентарних порушень, санація вогнищ інфекції, профілактика передчасних пологів (з урахуванням нейропротективних властивостей препаратів магнію).

При народженні дитини – для оцінки ступеня ризику пошкоджень ЦНС ускладнень збір анамнезу жінки, оцінка клінічного стану дитини, проведення обстежень новонародженого: нейросонографічне дослідження структур головного мозку, доплерометричне дослідження гемодинаміки головного мозку, оцінка стану клітинного імунітету та цитокінового профілю, виявлення факторів ризику та проведення прогнозування. При визначенні високого ризику – початок ранньої профілактики (протягом перших 48 годин життя, враховуючи наявність терапевтичного вікна) порушень ЦНС шляхом призначення низьких доз рекомбінантного еритропоєтину людини внутрішньовенно 400 МО через день 7 ін'єкцій, при покращенні нейросонографічної картини та відсутності клінічних ознак порушень на

другому обстеженні (5-7 доба життя) – припинення лікування еритропоетином. При прогнозованому низькому ризику – оцінка клінічного стану та НСГ на 5-7 добу, в разі виявленні порушень – 3 ін'єкції еритропоетину через день. Всім дітям з внутрішньоутробним інфікуванням – бажано повторне НСГ-обстеження у віці один місяць та півроку, динамічне оцінювання психомоторного розвитку. При виявленні відхилень психомоторного розвитку – раннє (з трьох місяців) застосування методик сенсорної інтеграції.

Для перевірки ефективності застосування розробленого комплексу нейропротекції на постнатальному етапі відібрано 60 новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами, які після проведеного прогнозування віднесені у групу високого ризику суттєвих порушень ЦНС. Методом рандомізації (випадковим чином) діти розділені на 2 групи: основна – 30 новонароджених, яким додатково до ведення згідно протоколів МОЗ України, застосовували новий комплекс нейропротекції, і порівняння – 30 дітей, медичний супровід яких здійснювався у відповідності до протоколів МОЗ України. За клінічними проявами обидві групи до початку лікування не розрізнялись.

НСГ-ознаки порушень структур головного мозку у віці 1 рік лишались лише у 2 дітей основної групи у вигляді кіст і розширення лікворних просторів (табл. 5.8), тоді як нейросонографічна картина дітей групи порівняння майже не змінилась відносно такої у 6 місяців (порушення відмічались у 23,3 % дітей).

За статикою та моторним розвитком згідно Денверської шкали відставання у розвитку на 2-4 місяці встановлено у переважної більшості дітей (70,0 %) групи порівняння, тоді як у основній групі лише у 6 (20,0 %) лишилась незначна затримка на 1-2 місяці. Відповідно суттєво зниженою відносно основної групи була і оцінка психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс ($112,7 \pm 7,6$ балу проти $146,4 \pm 7,1$ балу відповідно, $p < 0,05$).

Зміни психомоторного розвитку в динаміці лікування згідно шкали Гріффітс відбувались наступним чином. Початкова оцінка у дітей обох груп була майже на нижній межі норми, яка встановлена на рівні 5 балів (4,6 та 4,8 балу у дітей основної групи та групи порівняння), у піврічному віці оцінка дітей основної групи, хоч і була дещо нижчою відносно норми, проте на 20 балів перевищувала результат розрахунків у групі порівняння (65,4 та 45,8 балу відповідно), у віці 1 рік ця відмінність стала ще більш очевидною і склала 34 бали, що підтверджує ефективність запропонованого комплексу нейропротекції у новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами.

Випадків малюкової смерті у обстежених дітей не відмічено. Перинатальні порушення ЦНС призвели до інвалідизації 2 (6,7 %) дітей групи порівняння. Побічних ефектів або ускладнень запропонованої терапії не спостерігали.

Отже, застосування комплексу лікувально-профілактичних заходів з метою нейропротекції у новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами, що включає проведення при народженні дитини прогнозування ризику порушень ЦНС, у дітей з високим ризиком - нейропротективне раннє лікування низькими дозами рекомбінантного еритропоєтину та раннє застосування сенсорно-моторної інтеграції, дозволяє покращити нейрокогнітивні та психомоторні здібності дітей до 1 року життя згідно Денверської шкали та шкали Гріффітс, що дозволяє рекомендувати даний комплекс до впровадження в педіатричну практику.

Ключові слова: діти, новонароджені, захворюваність, ураження головного мозку, нейророзвиток, вагітність, перинатальна патологія, психомоторний розвиток, катамнестичне спостереження, внутрішньошлуночкові крововиливи, перинатальна допомога, рецидиви запалення, пневмонія, герпесвірусна інфекція, інвалідність

ANNOTATION

Zhdanovych R. I. Neuroprotection in newborns with intrauterine herpesvirus infection. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Pediatry). Bogomoets Medical University, of Ukraine of MH Ukraine; Kyiv, 2024.

Annotation content

The dissertation is devoted to the problem of central nervous system disorders in intrauterine herpesvirus infection. The medical and social significance of the problem is due to the widespread prevalence of herpes simplex viruses, the high frequency of nervous disorders caused by herpes viruses, psychomotor and cognitive developmental disorders, the leading place of CNS disorders in severe disability, which becomes a heavy burden for the family and society.

The aim of the work is to improve methods of neuroprotection in newborns with intrauterine herpesvirus infection, taking into account clinical and etiological factors.

Task:

1. To conduct a clinical and statistical analysis of the frequency and nature of CNS disorders, features of neonatal adaptation and catamnesis (first year of life) of children with intrauterine herpesvirus infection
2. To establish the mechanisms of disorders of the central nervous system of newborns during intrauterine infection with herpesvirus infection (placental disorders, changes in immunological status).
3. Identify risk factors for CNS disorders in newborns with intrauterine herpesvirus infection.
4. To develop and implement a complex of therapeutic and preventive measures, differentiated in relation to identified risk factors, aimed at reducing the frequency of CNS disorders in newborns with intrauterine herpesvirus infection.

The following research methods were used: survey, general clinical, instrumental (hemodynamic state of brain structures according to NSH data), assessment of neuro-motor development, statistical.

According to the research design, 120 newborns were comprehensively examined, including 90 children with intrauterine herpesvirus infection (the main group). 90 children of the main group were divided into 2 subgroups: subgroup 1 - 40 children with persistent clinically pronounced disorders of the central nervous system, which were confirmed by NSG-signs of damage to brain structures that were detected or remained during repeated examination on the 5-7th day of life, and subgroup 2, which consisted of 50 newborns without clinical manifestations of disorders of the central nervous system, in which either no significant disorders were detected during the NSH examination (31 children), or transient changes were observed that did not persist until re-examination (19 children). The control group consisted of 30 children from mothers without herpes virus infection. Informed consent was obtained from pregnant women and parents of examined children. The research design was approved by the Commission on Bioethical Expertise and Ethics of Scientific Research of O.O. Bogomolets National Medical University.

It was established that the frequency of pronounced disorders of the central nervous system in newborns from mothers with herpes virus infection was 44.4%. The development of such disorders is closely related to the obstetric and gynecological anamnesis and the course of pregnancy. The most negative factors are an exacerbation or the first episode of infection during pregnancy, as well as frequent relapses in the anamnesis. A certain role is played by parity, miscarriages and medical abortions in the anamnesis, comorbidity with genitourinary infections, other infections of the TORCH group, the threat of premature birth, placental insufficiency, distress and retardation of fetal development in this pregnancy. Premature birth and the use of cesarean section are significant negative factors.

The condition of children of the main groups at birth was unsatisfactory, 15.0% of children with central nervous system disorders had severe asphyxia at birth, 47.5% had low body weight, and 20.0% had very low and extremely low weight.

Clinical manifestations of neurological disorders were characterized by polymorphism: changes in muscle tone (77.5% vs. 40.0% in children without severe central nervous system disorders, $p < 0.05$), unstable physiological reflexes (80.0% and 56.0%, $p < 0.05$), impaired motor activity and neuro-reflex excitability syndrome. Convulsions were noted in 7.5%, and coma in 2.5%. Against the background of neurological disorders, other maladjustment syndromes developed in the newborns of the main groups, the most frequent of which were gastrointestinal syndrome (50.0%) and respiratory distress syndrome (45.0%), in 7.5% - a severe degree of RDS, in 30.0% - hemorrhagic syndrome. 25.0% of children were diagnosed with pneumonia.

Neurosonography of the brain revealed the following changes in its ultrasound structures: signs of vasogenic cerebral edema (72.5% and 47.5% at the first and second examinations), periventricular leukomalacia (17.5% and 25.0%), cysts and calcifications, interventricular asymmetry, expansion of the lateral ventricles, mainly the posterior horn (15.27 ± 0.72 mm vs. 11.33 ± 0.31 mm, $p < 0.05$), wider choroid plexus, intraventricular hemorrhages (80.0% and 70.0%).

Identified hemodynamic disorders according to Doppler measurements in the basin of the middle cerebral artery of newborns (significant decrease in blood flow rate and increase in resistance indices) against the background of brain edema are a substrate for the development of neurological disorders.

Catamnestic studies of 60 children with intrauterine infection (subgroup 1 - 30 children, subgroup 2 - 30 children) within 1 year of life revealed a high overall morbidity. Against the background of a high frequency of CNS disorders, a decrease in reflexes and muscle tone, a high level of infectious and purulent-inflammatory diseases, dysbacteriosis and allergies, and a high frequency of anemia were noted. A significant lag in statics and motor functions (Denver scale) and psycho-motor development (Griffiths scale) was revealed. There were no cases of infant death in the examined newborns. Perinatal disorders of the central nervous system led to the disability of 2 (4.1%) children.

It was established that the fetal development of children with intrauterine infection with herpesviruses and marked disorders of the central nervous system takes

place under conditions of constant antigenic aggression against the background of suppression of the mother's cellular immunity: in the form of a decrease in the percentage of T-lymphocytes and T-helpers with an increase in the share of NK cells and, as a result, a decrease in immunoregulatory CD4+/CD8+ ratio. Cytokine imbalance in the pro-inflammatory direction is also noted in pregnant women (increase in pro-inflammatory IL-6 and IL-8 with insufficient increase in the concentration of anti-inflammatory IL-10), which is confirmed by a significant increase in the IL-6/IL-10 ratio.

In children with intrauterine infection with herpesviruses and severe disorders of the central nervous system, a significant decrease in the number of T-lymphocytes and T-helpers with an increase in T-killers was noted, which indicates insufficient cellular response. At the same time, a pro-inflammatory imbalance of cytokines was established (an increase in the level of interleukins IL-6 and IL-8 in the blood with a decrease in IL-10, which was confirmed by a significant increase in the IL-6/IL-10 ratio).

In order to establish the morphological and immunohistochemical features of the placenta structures during herpes infection of a pregnant woman and their combination, placentas from women with these infections were examined: the main group - 20 placentas from women infected with herpes viruses and 20 placentas from women with a physiological course of pregnancy (control group) . Infection of the mother with herpesviruses is accompanied by characteristic placental disorders that negatively affect the condition of the fetus and newborn. Signs of inflammation were revealed in the intervillous space, the villous chorion, on the inner membrane of the vessels of the stem and intermediate villi, giant cell metamorphosis of syncytiotrophoblast cells with the presence of intracellular inclusions in the cell nuclei. Productive inflammation in the walls of trunk, medium-caliber and terminal villi led to the narrowing and obliteration of transparent vessels. In 10% of the placentas, these changes coincided with a pronounced delay in the development of the placenta, sclerosis of a large number of villi and a decrease in the level of compensatory reactions.

A high level of expression of the pro-inflammatory cytokine interleukin-6 in the stroma of villi (2-3 points) and endothelium (2 points) of placental vessels may reflect an excessive inflammatory reaction that has a damaging effect on the fetal CNS.

The conducted complex studies made it possible to establish a possible pathogenetic mechanism of central nervous system disorders in newborns with intrauterine herpesvirus infection. The generalized pathogenetic mechanism can be described as follows: herpesvirus infection in a pregnant woman, especially in case of exacerbation, frequent recurrence, causes negative changes in the woman's body (immunity disorders, vascular and placental disorders), the combined effect of which leads to intrauterine suffering of the fetus, causing a violation of the child's condition at birth (asphyxia, immaturity and prematurity, immune and vascular changes), which, in the event of disruption of adaptive and protective mechanisms, causes structural disorders of the brain and significant disorders of the central nervous system.

To analyze and build an algorithm for predicting persistent disorders of the central nervous system in newborns with intrauterine herpesvirus infection, 27 candidate risk factor indicators were selected, for which the frequency of presence/absence of each symptom in subgroups 1 and 2 (P1 and P2) was calculated; predictive coefficient (PC) of the presence/absence of the feature; – informativeness of presence/absence of feature (Inv); – informativeness of feature (I). After analyzing the indicators, the most informative ones were selected and interdependent ones were deleted. There remained 10 indicators, on the basis of which a differential prognostic table (DPT) was built, on the basis of which the proposed forecasting algorithm works, which consists in calculating the sum of prognostic coefficients and comparing it with thresholds.

The conducted complex studies created a theoretical basis for the development of a pathogenetically justified three-stage (preconceptional stage - before pregnancy, antenatal stage - during pregnancy, postnatal - from birth to one year) complex of neuroprotection for newborns with intrauterine infection with herpes viruses, differentiated according to the degree of severity of the detected violations, including

forecasting. The proposed complex consists of the following. At the preconception stage - when planning a pregnancy, women are examined for infections of the TORCH group, in the presence of GVI, antiviral and antirelapse treatment, remediation of foci of genitourinary infection. During pregnancy, monitoring of the condition of the fetus, detection of markers of placental disorders, remediation of foci of infection, prevention of premature birth (taking into account the neuroprotective properties of magnesium preparations).

At the birth of a child - to assess the degree of risk of damage to the central nervous system of complications, taking the woman's history, assessing the child's clinical condition, conducting examinations of the newborn: neurosonographic examination of brain structures, Doppler hemodynamic examination of the brain, assessment of the state of cellular immunity and cytokine profile, identification of risk factors and prognosis . When determining a high risk - the beginning of early prevention (within the first 48 hours of life, taking into account the presence of a therapeutic window) of CNS disorders by prescribing low doses of recombinant human erythropoietin subcutaneously 400 IU every day of 7 injections, with improvement of the neurosonographic picture and the absence of clinical signs of disorders on the second examinations (5-7 days of life) - stopping treatment with erythropoietin. With a predicted low risk – assessment of the clinical condition and NSG for 5-7 days, in case of detection of violations – 3 injections of erythropoietin every other day. For all children with intrauterine infection, it is desirable to repeat the NSG examination at the age of one month and six months, dynamic assessment of psychomotor development. When psychomotor development abnormalities are detected, early (from three months) application of sensory integration techniques.

To check the effectiveness of the application of the developed complex of neuroprotection at the postnatal stage, 60 newborns with intrauterine infection with herpesviruses were selected, who, after the prognosis, were assigned to the group of high risk of significant disorders of the central nervous system. By the method of randomization (randomly), the children were divided into 2 groups: the main group - 30 newborns who, in addition to treatment according to the protocols of the Ministry

of Health of Ukraine, were given a new complex of neuroprotection, and the comparison - 30 children whose medical support was carried out in accordance with the protocols of the Ministry of Health of Ukraine. Clinical manifestations of both groups did not differ before the start of treatment.

NSG signs of disorders of brain structures at the age of 1 year remained only in 2 children of the main group in the form of cysts and expansion of the cerebrospinal fluid spaces (Table 5.8), while the neurosonographic picture of the children of the comparison group almost did not change compared to that at 6 months (disorders were noted in 23.3% of children).

According to the statics and motor development according to the Denver scale, a developmental delay of 2-4 months was found in the vast majority of children (70.0%) of the comparison group, while in the main group only 6 (20.0%) had a slight delay of 1- 2 months. Accordingly, the assessment of psychomotor development according to the Griffiths scale was significantly reduced relative to the main group (112.7 ± 7.6 points vs. 146.4 ± 7.1 points, respectively, $p < 0.05$).

Changes in psychomotor development in the dynamics of treatment according to the Griffiths scale occurred as follows. The initial assessment of the children of both groups was almost at the lower limit of the norm, which is set at the level of 5 points (4.6 and 4.8 points in the children of the main group and the comparison group), at the age of six months, the assessment of the children of the main group, although it was slightly lower relative to the norm, but by 20 points it exceeded the result of calculations in the comparison group (65.4 and 45.8 points, respectively), at the age of 1 year this difference became even more obvious and amounted to 34 points, which confirms the effectiveness of the proposed complex of neuroprotection in newborns with intrauterine infection with herpesviruses.

There were no cases of infant death in the examined children. Perinatal disorders of the central nervous system led to the disability of 2 (6.7%) children of the comparison group. Side effects or complications of the proposed therapy were not observed.

Therefore, the application of a complex of therapeutic and preventive measures aimed at neuroprotection in newborns with intrauterine herpesvirus infection, which includes predicting the risk of CNS disorders at birth, in children with a high risk - early neuroprotective treatment with low doses of recombinant erythropoietin and early use of sensory-motor integration, allows to improve the neurocognitive and psychomotor abilities of children up to 1 year of age according to the Denver scale and the Griffiths scale, which makes it possible to recommend this complex for implementation in pediatric practice.

Key words: children, newborns, morbidity, brain damage, neurodevelopment, pregnancy, perinatal pathology, psychomotor development, catamnetic observation, intraventricular hemorrhages, perinatal care, relapses of inflammation, pneumonia, herpes virus infection, disability

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Знаменська Т. К., **Жданович Р. І.**, Килимник Т. М., Журавель А. О., Луценко Т. М., Дзядик Т. В. Патоморфологічні особливості внутрішніх органів новонароджених від матерів з інфекцією статевих органів. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2011. 2 (1): 118-120. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nkhrm_2011_1_2_29. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*. **У науковому фаховому виданні України.**

2. Жданович О.І., Знаменська Т.К., **Жданович Р.І.** Особливості фармакотерапії у новонароджених та недоношених дітей. Современная педиатрия. 2014. 5 (61): 59–62. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, оформлення і підготовка статті до друку)*. **У науковому фаховому виданні України.**

3. Жданович А. И., Коломийченко Т.В., Жданович Р. И. Иммунологический статус новорожденных от матерей с TORCH-инфекцией. Імунологія та алергологія. Наука і практика. 2015. 2: 103-107. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*. **У науковому фаховому виданні України.**

4. Жданович О. І., Коломийченко Т.В., Жданович Р. І. Профілактика пошкоджень ЦНС при вродженій пневмонії у новонароджених. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 1 (35). 2015: 18-21. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*. **У науковому фаховому виданні України.**

5. Жданович Р.І. Особливості стану імунітету у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2022. 2 (50): 21-25.

(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку). У науковому фаховому виданні України.

6. Khaitovych MV, Zhdanovych RI. (2024). Neuroprotection in intrauterine herpesvirus infection. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(139): 93-100. doi: 10.15574/SP.2024.139.93. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку). У науковому фаховому виданні України, що рецензується в Scopus.*

Список публікацій, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

Тези виступів на конференціях

1. Жданович Р.І. Диференційована медикаментозна профілактика негативного впливу на ЦНС при пневмонії у новонароджених. Конференція молодих вчених України "Перинатальна медицина". Київ 24.04.2015. С.15-16.
2. Жданович Р.І. Комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зменшення наслідків негативного впливу на ЦНС при пневмонії у новонароджених. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених НМАПО ім. Шупика."Науково-практична діяльність молодих вчених медиків: досягнення і перспективи розвитку". 20 .05.2016 С.53
3. Жданович О.І., Воробей Л.І., Коломійченко Т.В., **Жданович Р.І.** Перинатальні аспекти порушень раннього неонатального періоду у дітей при Covid-19, перенесеному матір'ю при вагітності. Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії», Київ, 27-28 жовтня 2022. С. 15-17
4. Жданович О.І., Коханов І.В., Семенченко О.І., **Жданович Р.І.** Перинатальні наслідки посттравматичного стресового розладу. Матеріали

Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» 5-6 жовтня 2023 року, Ужгород. С.15-16.

ЗМІСТ

Перелік скорочень, умовних позначень, символів, одиниць та термінів	23
Вступ.....	24
Розділ 1 Сучасні погляди на проблему перинатальних порушень ЦНС при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією (огляд літератури)	31
1.1 Внутрішньоутробне герпесвірусне інфікування: етіологія, перебіг, наслідки	31
1.2 Порушення ЦНС плода при інфікуванні матері, механізми розвитку	38
1.3 Особливості імунітету при герпесвірусній інфекції та його роль у пошкодженні ЦНС	41
1.4 Методи нейропротекції	46
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	57
Розділ 3 Особливості перинатального періоду та розвитку протягом першого року життя при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією залежно від стану ЦНС	72
3.1 Особливості антенатального розвитку при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією	73
3.2 Клінічні особливості неонатальної адаптації дітей при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією	79
3.3. Результати нейросонографічного обстеження структур головного мозку та мозкової гемодинаміки в динаміці неонатального періоду у дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією	85
3.4 Розвиток дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами протягом 1 року життя	89
Розділ 4 Патогенетичні механізми порушень ЦНС при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією	99

(морфологічні особливості плаценти, стан імунітету	
4.1 Особливості формування імунного статусу новонароджених з внутрішньоутробним герпесвірусним інфікуванням	99
4.2 Морфологічні та імуногістохімічні особливості структур плаценти при герпесвірусній інфекції	105
Розділ 5 Комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти порушень ЦНС у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією з включенням оцінки ступеня ризику	114
5.1 Прогнозування стійких порушень ЦНС у новонароджених з внутрішньоутробним герпесвірусним інфікуванням .	115
5.2 Патогенетичне обґрунтування, розробка та перевірка ефективності комплексу заходів нейропротекції у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією	122
Розділ 6. Аналіз і узагальнення результатів дослідження	136
Висновки	163
Практичні рекомендації	165
Список використаних джерел	166
Додатки	182

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ТА ТЕРМІНІВ

ВШК	– внутрішньо шлунковий крововилив
ВУІ	– внутрішньоутробне інфікування
ГВІ	– герпесвірусна інфекція
ВПГ	– вірус простого герпесу
ДПТ	– диференційно-прогностична таблиця
ДВЗ	– дисеміноване внутрішньосудинне згортання
I	– інформативність ознаки
I _{нв}	– інформативність наявності/відсутності ознаки
НСГ	– нейросонографія
СІ	– сенсорна інтеграція
СПК	– суми прогностичних коефіцієнтів
ПК	– прогностичний коефіцієнт
ЦМВ	– цитомегаловірус
ЦНС	– центральна нервова система
TORCH	– «Т» — Токсоплазмоз (англ. <i>Toxoplasmosis</i>); «О» — Інші інфекції (англ. <i>Other</i>); «R» — Краснуха (англ. <i>Rubella</i>); «С» — Цитомегаловірус (англ. <i>CMV-infection</i>); «Н» —вірус простого герпесу (англ. <i>Herpes simplex infection</i>)

ВСТУП

Актуальність теми.

Проблема внутрішньоутробного інфікування і внутрішньоутробної інфекції плода (ВУІ) є однією з провідних в акушерській практиці та перинатології у зв'язку з високим рівнем інфікування вагітних, , небезпекою порушення розвитку плоду та народження хворої дитини. Наявність інфекції у матері є фактором ризику ВУІ плоду, але не завжди означає його захворювання [84].

Під внутрішньоутробним інфікуванням розуміють процес внутрішньоутробного проникнення мікроорганізмів до плода, у якому відсутні ознаки інфекційної хвороби плода. Як правило, інфекційний процес торкається плаценти, в якій розвиваються плацентит, хоріоамніоніт і т.д. [103].

Можливий спектр збудників внутрішньоутробної інфекції дуже різноманітний і широкий. Це бактерії (грампозитивні та грамнегативні, аеробні та анаеробні, внутрішньоклітинні мікроорганізми - мікоплазми, хламідії), гриби, найпростіші, віруси. Найчастіше спостерігається поєднання збудників - бактеріально-вірусна змішана інфекція.

Два з найпоширеніших вірусів людини в усьому світі – це вірус простого герпесу типу 1 і типу 2 (ВПГ-1 і ВПГ-2, відповідно) з рівнями поширеності в усьому світі приблизно 67% і 13% відповідно. Для ВПГ1 і 2 типу характерні короткий цикл репродукції з цитопатичним ефектом у клітинах інфікованих культур та патогенність для більшості господарів. Зазвичай ці збудники персистують у центральній нервовій системі, підтримуючи латентну інфекцію, яка нерідко проявляється як періодично рецидивуюче захворювання [74, 143].

Останнім часом все більший інтерес у фахівців з різних галузей практичної охорони здоров'я та медичної науки викликає проблема безсимптомної активації латентних інфекцій, найбільш небезпечний стан у період вагітності. Відомо, що серед вагітних переважають атипіві форми

перебігу вірусної інфекції, котрим характерно виділення вірусу за відсутності клінічно виражених симптомів. Хронічні форми ГВІ рідко призводять до вад розвитку плода в порівнянні з гострими (первинними) формами перебігу інфекції, але частота патології вагітності (невиношування, плацентарна недостатність) корелює з такою при гострих формах ГВІ [4, 9, 22, 24, 28, 78].

Інфекція вірусу простого герпесу (ВПГ) зустрічається нечасто у новонароджених, незважаючи на повсюдне поширення вірусу у дорослих. Захворювання новонароджених ВПГ зустрічається приблизно у 1500 немовлят на рік у Сполучених Штатах [114], але останні дослідження свідчать про збільшення захворюваності протягом останніх кількох років [87].

Вплив інфекцій і запальних процесів під час вагітності на мозок плода, що розвивається, залишається не повністю визначеним із важливими клінічними та дослідницькими прогалинами. Накопичені докази того, що пренатальний вплив різноманітних вірусних і бактеріальних інфекцій — або просто запалення — може непомітно змінити розвиток мозку плода, що призведе до нейропсихіатричних наслідків для дитини в подальшому житті. Як інфекції під час вагітності, так і запалення можуть призвести до прямого пошкодження нейронів і нервових клітин-попередників або до непрямого пошкодження через активацію мікроглії та астроцитів, що може спровокувати вироблення цитокінів і окислювальний стрес [44].

Імунна система, яка в нормі приймає участь у підтримці гомеостазу, може бути пусковим механізмом патологічних станів, обумовлених надмірною реакцією або недостатністю відповіді на агресію, які визначають як імунопатологічні процеси. Зокрема, останнім часом обговорюється роль імунної системи у пошкодженні головного мозку [71, 83].

Розвиток плода в умовах материнської інфекції визнано пов'язують з порушенням когнітивного розвитку, поганими інтелектуальними здібностями, а також з порушеннями розвитку нервової системи та психічних проблем в дитинстві та у старшому віці [116].

Накопичені докази, що інфекційно-запальні процеси при вагітності негативно впливають на мозок плода та нейропсихіатричні наслідки для дитини в подальшому житті [44].

Перинатальне пошкодження головного мозку – складний, багатофакторний процес, на який впливають генетичні, епігенетичні, метаболічні, пренатальні, перинатальні та постнатальні фактори [137]. Ця складність унеможливорює розробку монотерапії, оскільки малоімовірно, що одне втручання буде ефективне у всіх випадках [95]. Зростає інтерес до комплексного підходу з кількома втручаннями [93].

Подальший розвиток методів нейропротекції у новонароджених не втрачає своєї актуальності, що обумовлено високою частотою патології ЦНС у новонароджених внаслідок недоношеності, гіпоксично-ішемічного пошкодження, внутрішньоутробного інфікування, зокрема герпесвірусного. Пропонуються різноманітні методи нейропротекції у новонароджених та дітей раннього віку як медикаментозні, так і різноманітні фізичного впливу (охоронний режим при недоношеності, гіпотермія при тяжкій гіпоксії/асфіксії, раннє застосування методик сенсорної інтеграції та інше.).

Мета дослідження – удосконалення методів нейропротекції у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією з урахуванням клініко-етіологічних чинників.

Завдання:

1. Провести клініко-статистичний аналіз частоти та характеру порушень ЦНС, особливостей неонатальної адаптації та катамнезу (перший рік життя) дітей при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією
2. Встановити механізми порушень ЦНС новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією (плацентарні порушення, зміни імунологічного статусу).
3. Виділити фактори ризику порушень ЦНС у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією.

4. Розробити та впровадити диференційований відносно виявлених факторів ризику комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти порушень ЦНС у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією.

Об'єкт дослідження – порушення ЦНС новонародженого при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусами.

Предмет дослідження – перинатальний період, розвиток протягом першого року життя при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусами, психо-моторний, когнітивний розвиток, стан імунітету, стан плаценти, заходи нейропротекції.

Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні, лабораторні, імунологічні, морфологічні, імуногістохімічні, статистичні, оцінка психомоторного розвитку (Денверська шкала і шкала Гріффітс).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дослідження, результати яких наведено в дисертації, є фрагментом комплексних НДР «Зниження частоти великих акушерських синдромів при вагітності високого ризику з позицій єдиного генезу шляхом впровадження патогенетично спрямованого комплексу профілактики та лікування» (№ державної реєстрації 0118U001138), Розробка тактики ведення вагітності після перенесеного грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій (№ державної реєстрації 0121U100447), що виконувались відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри акушерства, гінекології і репродуктології НУОЗ імені П.Л. Шупика.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше встановлено частоту порушень ЦНС у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією, їх прояви та особливості неонатальної адаптації, особливості катамнезу (перший рік життя). Вперше визначено особливості антенатального розвитку таких дітей: розбалансування імунітету матері (клітинна імуносупресія на тлі цитокінового дисбалансу) та плацентарна недостатність при підвищеній

експресії інтерлейкіну-6. У новонароджених виявлена гіперімунна відповідь (підвищення вмісту натуральних кілерів, співвідношення Т-хелпери/Т-супресори, співвідношення прозапального і протизапального цитокінів), яка має пошкоджуючий вплив на структури ЦНС. Оновлені уявлення про патогенетичний механізм порушень ЦНС: герпесвірусна інфекція у вагітної жінки при її загостренні, частому рецидивуванні обумовлює негативні зрушення в організмі жінки (порушення імунітету, судинні та плацентарні порушення), сукупний вплив яких призводить внутрішньоутробного страждання плода, обумовлюючи порушення стану дитини при народженні (асфіксія, незрілість та недоношеність, імунні та судинні зрушення), що обумовлює структурні порушення мозку та значимі порушення ЦНС. Адаптовано і представлено у табличному вигляді «Денверський скринінговий тест оцінки розвитку дитини» для оцінки психо-моторного розвитку дитини до 1 року. На основі проведених комплексних досліджень виділено нові фактори ризику, розроблено новий алгоритм прогнозування порушень ЦНС та запропоновано новий комплекс заходів нейропротекції з включенням прогнозування, рекомбінантного еритропоєтину та раннього застосування методик сенсорної інтеграції, доведена його ефективність.

Практичне значення одержаних результатів

Для впровадження в клінічну практику запропоновано додатковий комплекс обстежень, адаптований «Денверський скринінговий тест оцінки розвитку дитини» для оцінки психо-моторного розвитку дитини до 1 року фактори ризику порушень ЦНС у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією, алгоритм прогнозування, який дозволяє оцінити ступінь такого ризику.

Рекомендовано та впроваджено диференційований відносно ступеня ризику комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти порушень ЦНС у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією з включенням

прогнозування, рекомбінантного еритропоетину та раннього застосування методик сенсорної інтеграції.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням здобувача під керівництвом доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Хайтовича Миколи Валентиновича. Спільно з науковим керівником обрано напрям дослідження, сформульовано мету і завдання, визначені методи та критерії оцінки одержаних результатів. Автором самостійно проведено проспективний аналіз з комплексним обстеженням 90 новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами, контрольну групу склали 30 здорових новонароджених. Усі клінічні, лабораторні та - інструментальні дослідження проведені дисертантом особисто або за її участі. Автором самостійно визначені фактори ризику та розроблено алгоритм прогнозування порушень ЦНС новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами та проведена перевірка його точності, чутливості та специфічності. Дисертантка самостійно розробила оптимізовану тактику нейропротекції та впровадила її у практику, провела перевірку ефективності. Усі опубліковані роботи написано і підготовлено самостійно. Частина статей написана у співавторстві, проте дисертанту належить основна ідея, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку. Отже, внесок здобувача у виконання роботи є основним.

Апробація результатів роботи

Основні положення роботи представлені і обговорювалися на наступних наукових форумах: конференція молодих вчених України "Перинатальна медицина". (Київ 24.04.2015); Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених НМАПО ім. Шупика."Науково-практична діяльність молодих вчених медиків: досягнення і перспективи розвитку" (Київ, 20.05.2016); XV з'їзд акушерів-гінекологів України та

науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (21-22 жовтня 2021 р., Київ), Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27-28 жовтня 2022 р., Київ); Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» (5-6 жовтня 2023 року, Ужгород).

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 6 наукових робіт, з яких 5 – статті в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 у виданні, включеному до міжнародної наукометричної бази Scopus.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладена на 186 сторінках тексту і складається з вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який включає 143 посилання і займає 16 сторінок. Робота ілюстрована 34 таблицями, 12 рисунками, які займають 5 сторінок.

Розділ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ЦНС
ПРИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОМУ ІНФІКУВАННІ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ
ІНФЕКЦІЄЮ (огляд літератури)

1.1 Внутрішньоутробне герпесвірусне інфікування: етіологія,
перебіг, наслідки

Реальна загроза здоров'ю наступного покоління – це інфекції, що передаються статевим шляхом, частота яких з кожним роком збільшується. У травні 2006 року Всесвітня асамблея охорони здоров'я схвалила глобальну стратегію профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом, і боротьби з ними. Особливо актуальною є проблема інфекцій для вагітних жінок, новонароджених та дітей раннього віку [9, 23, 33, 37, 42, 84, 133].

В Україні протягом останніх років інфекції перинатального періоду, вроджені пневмонії, сепсис займають 3-4 місце в структурі захворюваності та смертності новонароджених, із тенденцією до зростання. Імунологічна, функціональна й анатомічна незрілість дитячого організму зумовлює високу частоту пневмонії у дітей раннього віку. Серед причин летальності питома вага інфекцій становить 23-25%, інфекцій перинатального періоду та сепсису новонароджених у відділеннях інтенсивної терапії – приблизно 40-60 %. При урогенітальній інфекції у вагітних підвищується частота порушень стану новонароджених (у 50 % випадків виявлено асфіксію легкого ступеню, у 15 % дітей - асфіксію середнього та важкого ступеню, у 17,5 % - гіпотрофію, у 30 % - перинатальне інфікування) та порушення постнатальної адаптації (у 25 % постгіпоксична енцефалопатія, у 20 % гіпербілірубінемія, у 17,5 % геморагічний синдром) [42].

Досить серйозною медико-соціальною проблемою є герпетична інфекція — одна з найпоширеніших вірусних інфекцій людини. Понад 90 % населення нашої планети інфіковані вірусом простого герпесу. Кожен рік у світі

реєструється до 20 млн випадків генітального герпесу [41, 74, 143]. Вірус вражає не тільки шкіру і слизові оболонки, але і центральну нервову систему.

З позицій доказової медицини вітчизняними і зарубіжними дослідниками доведено, що здоров'я новонародженої дитини визначається станом здоров'я матері, особливостями перебігу вагітності та пологів, фізіологічним перебігом неонатального періоду, оптимальною організацією надання спеціалізованої медичної допомоги вагітним, породіллям та новонародженим []. Протягом останніх років серед причин захворюваності та смертності новонароджених зростає питома вага інфекцій. Так, протягом останніх років у структурі захворюваності новонароджених інфекції посідають одне з провідних місць. Водночас достовірні дані щодо поширеності, частоти та етіологічної структури внутрішньоутробних інфекцій в Україні та країнах СНД відсутні через складність діагностики, відсутність у переважній більшості випадків ранніх специфічних проявів внутрішньоутробної інфекції у плода і новонародженого в перші дні життя, недостатній рівень упровадження сучасних методів обстеження вагітних та клініко-лабораторного обстеження новонароджених, які дозволили б достовірно підтвердити діагноз внутрішньоутробної інфекції у новонародженого. Слід зазначити, що внутрішньоутробна інфекція має діагностуватися у плода при проведенні своєчасної інформативної пренатальної діагностики (переважно неінвазивної, за показаннями — інвазивної) [24, 33, 115].

Діагноз "внутрішньоутробна інфекція" у новонароджених у відділеннях інтенсивної терапії, патології новонароджених та виходжування недоношених дітей є одним із найбільш поширених. Частота цього діагнозу конкурує з частотою діагнозу "гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС". Результатами проведених досліджень встановлено, що переважна більшість інфекцій неонатального періоду має асоційований вірусно-бактеріальний характер на фоні зниження (або природженої відсутності) колонізаційної резистентності організму новонародженої дитини в умовах порушення ендомікроекологічного статусу матері та відсутності джерел нормальної фізіологічної мікрофлори для дитини у разі окремого перебування, призначення антибіотиків, проведення

інтенсивної терапії за клінічними показаннями [4, 9, 23, 32]. Інфікування плода протягом періоду внутрішньоутробного розвитку може зумовлювати внутрішньоутробну інфекцію плода з клінічними проявами при народженні залежно від терміну інфікування або так званий синдром "внутрішньоутробного інфікування".

Наслідками внутрішньоутробної інфекції плода пізнього фетального періоду (24-40-й тиждень вагітності) можуть бути: передчасне народження дитини з неспецифічними клінічними ознаками внутрішньоутробної інфекції; кардіо-респіраторна депресія при народженні; мертвонародження (анте- та інтранатальна загибель плода); народження дитини з клінічними ознаками перебігу внутрішньоутробної інфекції.

Водночас, найчастіше клінічні прояви пізньої фетальної інфекції маніфестують і розцінюються лікарями клінічної практики, як прояви асфіксії, гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, респіраторного дистресу, гіпербілірубінемії кон'югаційного або невстановленого характеру тощо.

Інфікування плода і новонародженого не завжди призводить до розвитку запальної реакції з клінічною маніфестацією інфекції, може формуватися так званий "синдром внутрішньоутробного інфікування" з порушенням імунобіологічного захисту організму і підвищеним ризиком постнатальних (нозокоміальних) бактеріальних, вірусних і кандидозних інфекцій, зокрема сепсису, ураження центральної нервової системи (ЦНС), серцево-судинної системи, травного каналу. При цьому у новонароджених діагностують тяжку перинатальну асфіксію, анемію, респіраторні розлади, клінічні прояви перинатального ураження ЦНС, гіпертензивно-гідроцефальний синдром, виразково-некротичний ентероколіт, васкуліт пуповинних судин, гіпербілірубінемію, внутрішньоутробну гіпотрофію [13, 15, 63].

Таким чином, відповідно до внутрішньоутробного та неонатального періодів розвитку плода і новонародженого інфекції можна поділити на: трансплацентарні, гематогенні внутрішньоутробні (переважно вірусні); внутрішньоамніальні (в разі висхідної інфекції, інфекції навколоплідних вод); інтранатальні (при проходженні пологовими шляхами); нозокоміальні

(постнатальні): раннього неонатального періоду (0-168 годин або перші 7 днів життя), що мають безпосередній зв'язок із внутрішньоутробною інфекцією та порушеним мікроекологічним здоров'ям матері); пізнього неонатального періоду (8-28-й день життя), що пов'язані як з порушеним мікроекологічним здоров'ям матері, так і переважно з госпітальною мікрофлорою, що циркулює в відділеннях неонатологічного профілю.

На сучасному етапі серед провідних збудників інфекцій у новонароджених виділяють віруси: цитомегаловірус (ЦМВ); вірус простого герпесу (ВПГ) I та II типу; вірус Епштейна-Барра; вірус гепатиту В, С; ротавіруси; бактерії; гриби: *Candida albicans*, *Candida krusei* та ін.; найпростіші: токсоплазма; збудники, що займають проміжне положення між вірусами і бактеріями: хламідії, мікоплазми, уреоплазми. Okремо слід зазначити підвищення питомої ваги серед збудників інфекцій у новонароджених та дітей раннього віку ентерококів, зокрема *Enterococcus faecium*, який здатен викликати спалахи госпітальної нозокоміальної інфекції з високим рівнем летальності, особливо в стаціонарах неонатологічного профілю та відділеннях інтенсивної терапії дітей раннього віку [18].

Герпетична інфекції і цитомегаловірусна інфекція – найбільш розповсюджені герпесвірусні інфекції (ГВІ), захворюваність на які постійно зростає. Первинна ГВІ у жінок після 28-го тижня вагітності може призводити до розвитку у новонародженого генералізованої ГВІ з проявами менінгоенцефаліту, жовтяницею, хоріоретинітом, пневмонією без характерних уражень шкіри і слизових. Материнська ГВІ обумовлює високу частоту перинатальної патології у новонароджених. Внутрішньоутробне інфікування плода можливе як при трансплацентарній передачі герпесвірусів, так і під час пологів при проходженні інфікованими пологовими шляхами, яке реалізується частіше. [25].

Герпесвірусні інфекції, зокрема ВПГ і ЦМВ, несприятливо впливають на перебіг вагітності, пологів, стан плода та новонародженого. В останні роки їх роль у виникненні перинатальної захворюваності та внутрішньоутробного інфікування плода стає все більш значимою. З одного боку, на практиці має

місце пізніє розпізнавання і невчасне лікування даної патології, а з іншої – гіпердіагностика і проведення необґрунтованої терапії, що є не завжди безпечні для новонародженого. Це вимагає вирішення даної проблеми з використанням сучасних діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, які необхідно своєчасно здійснювати у вагітних і новонароджених групи ризику [28, 37, 41].

У останні роки роль ГВІ у формуванні патології вагітності, плода і новонародженого стає більш значимою, що надає їм особливої соціальної ваги. Проте, вплив герпетичної і ЦМВ інфекцій на перебіг і наслідки вагітності, стан плода і плаценти вивчений недостатньо. Нерідко ускладнення вагітності з боку матері і плода аналізуються без врахування тривалості і активності інфекції. Мало вивчені морфологічні аспекти розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, на підставі яких можна оцінити ступінь ураження плаценти, ризик передачі інфекції плоду, вибрати раціональну тактику ведення новонародженого [16, 27].

Передумовою активації герпетичної і ЦМВ інфекцій є фізіологічна недостатність імунітету у вагітних, наявність імунодефіцитних станів, при яких герпесвіруси можуть тривалий час персистувати в багатьох субпопуляціях імунних клітин [25, 37].

Частота внутрішньоутробного інфікування плода залежить від форми ГВІ у матері. Найбільш часто воно відбувається при первинній інфекції: ЦМВ (у 3 із 11 вагітних, що становить 27,3 %) і ВПГ (у 4 із 10 вагітних, тобто 40 %). ЦМВ та ВПГ можуть передаватися плоду і при загостренні хронічної інфекції у матері, але частота інфікування при цьому значно нижча [33, 37, 103, 105].

Характер уражень ембріона і плода, ступінь вираженості запальних змін, особливості клінічної симптоматики за вроджених інфекціях залежать від цілої низки факторів: властивостей збудника, масивності інфікування, зрілості плода, стану його захисних систем, особливостей імунітету матері та ін. Визначаючими факторами вважають термін гестаційного періода, в якому відбулося інфікування, і характер інфекційного процесу у матері (первинна інфекція або реактивація латентної інфекції). Встановлено, що найчастіше інфікування плода і розвиток тяжких варіантів внутрішньоутробного

інфікування (ВУІ) відмічається за первинної інфекції. У разі, коли інфікування відбувається у ембріональний період, частіше відзначаються самовільні викидні або виникають тяжкі, несумісні з життям вади розвитку. Проникнення збудника у організм плода у ранній фетальний період може призводити до розвитку інфекційно-запального процесу, що характеризується превалюванням альтеративного компоненту з формуванням в уражених органах фіброзно-склеротичних деформацій. Інфікування плода у пізній фетальний період може супроводжуватися запальним ураженням як окремих органів і систем (гепатит, кардіт, менінгіт або менінгоенцефаліт, хоріоретиніт, ураження кровотворних органів з розвитком тромбоцитопенії, анемії і др.), так і генералізованого ураження [17]. В цілому за антенатального інфікування клінічні симптоми захворювання, найчастіше, виявляються вже при народження. За інтранатального зараження клінічна картина ВУІ може дебютувати не тільки у перші тижні життя, але й в постнатальному періоді [6].

Питання профілактики ВУІ у вагітних з ГВІ інфекцією залишається до кінця невирішеним і дискусійним. Застосування етіотропних засобів під час вагітності обмежене через можливий їх токсичний і тератогенний вплив. Крім того, противірусні препарати діють тільки на віруси, що реплікуються, тобто не володіють профілактичним ефектом. Тому, для підсилення противірусної резистентності організму деякі автори рекомендують специфічні імуноглобуліни – препарати, що поєднують імуномодулюючу дію із противірусною [11-14, 24, 26, 38].

Тромбо-геморагічні розлади супроводжують більшість патологічних станів періоду новонародженості, зокрема є частими ускладненнями тяжких форм неонатальних інфекцій [5, 15, 17]. Всі компоненти коагуляційного руслу є поліфункціональними білками, що приймають участь в регуляції судинного тону, мікроциркуляції, транскapілярного обміну, клітинної проліферації, гостро фазовій відповіді, імунологічному захисті [73]. Судинна стінка, ендотеліоцити, лейкоцити крові і тромбоцити також є поліфункціональними клітинами і джерелом багатьох регуляторних молекул – простагландинів і ейкозаноїдів, тромбоцитарного фактора росту, високомолекулярного

кініногену, біогенних амінів, лізосомальних ферментів, а також спектра цитокінів. Рецепторний апарат клітин, що приймають участь в гемостазі (через імуноглобулінові, селективні, інтегринові рецептори, а також рецептори для гормонів і цитокінів) залучає їх в загальну систему гомеостатичної регуляції. Проблема кровотеч у новонароджених з вірусними інфекціями залишається актуальною. Термінальний стан в неонатальному періоді практично завжди зумовлений синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), смертність при якому становить 70-90 % [118].

Дослідження останніх років свідчать, що важливе місце у розвитку перинатальної патології займають генетичні фактори. У теперішній час розглядається генетична обумовленість імунологічної реакції на інфекційні агенти, можливості виникнення внутрішньоутробного інфікування та його ускладнень [35].

Сьогодні доведений внесок поліморфізму генів прозапальних цитокінів у передчасне народження немовлят [38]; гена ангіотензин-ферменту – у адаптацію новонароджених у перинатальному періоді [7], гена рецептора ангіотензину 2 типу 1 (AT2R1) – у закриття артеріального протоку [70], гена поверхнево-активних білків А і В – у розвиток респіраторного дистрес-синдрому [19]; гена ІЛ-6 – у розвиток сепсису [52, 97] та генів ІЛ-4 і ІЛ-18 – у розвиток некротизуючого ентероколіту [129].

У останні роки опубліковано низку досліджень з генетичної обумовленості різних патологічних станів новонароджених, які спостерігаються при внутрішньоутробному інфікуванні, як в закордонній [106, 113], так і у вітчизняній літературі [7, 8, 20, 21, 29].

З позицій доказової медицини доведено, що розвитку інфекцій у новонароджених сприяють: порушення здоров'я матері, зумовлені переважно інфекційним процесом; зміна етіологічної структури та біологічних властивостей провідних збудників перинатальних та нозокоміальних інфекцій; недіагностована внутрішньоутробна інфекція плода; недостатнє впровадження до клінічної практики достовірних критеріїв ранньої діагностики внутрішньоутробної інфекції плода та новонародженого з метою своєчасного

цілеспрямованого лікування; складність ранньої діагностики внутрішньоутробної інфекції у новонароджених, недостатня ефективність лікування [143].

Інфекції вірусу простого герпесу (ВПГ) є одними з найпоширеніших вірусних інфекцій і зазвичай тривають протягом усього життя. Вірус потенційно можна контролювати за допомогою вакцин, оскільки люди є єдиним відомим господарем. Однак, незважаючи на розробку та випробування багатьох вакцин, це поки що неможливо. Зазвичай це пояснюється високим потенціалом затримки вірусу. Було виявлено численні імунні клітини, зокрема природні клітини-кілери та гамма-інтерферон, а також шляхи, які використовуються організмом для боротьби з інфекціями ВПГ. З іншого боку, вірус розробив різні механізми, включаючи використання різних мікроРНК для інгібування апоптозу та аутофагії, щоб уникнути очищення та сприяти індукції затримки [72].

1.2 Порушення ЦНС плода при інфікуванні матері, механізми розвитку

Віхи розвитку мозку у ссавців завершуються до народження, що забезпечує передумови для когнітивних та інтелектуальних здібностей потомства. Пренатальні проблеми, такі як материнський стрес або інфекції, пов'язані з порушенням когнітивного розвитку, поганими інтелектуальними здібностями, а також з порушеннями розвитку нервової системи та психологічними проблемами нащадків у старшому віці. Фетальні мікрогліальні клітини можуть бути мішенню таких порушень та можуть бути модифіковані материнськими маркерами. Материнські фактори можуть проникати через плаценту і досягати плода, явище, яке зазвичай називають «вертикальним переносом». Ці материнські маркери включають гормони, такі як глюкокортикоїди, а також материнські імунні клітини та цитокіни, які можуть мати різні впливи. На сьогоднішній день розуміння функціональної ролі материнських імунних клітин в мозку плода обмежене, але вже нині визнано, що вони можуть впливати на розвиток мозку, а також постнатальні когнітивні

функції та поведінку. Більш того, було запропоновано гіпотезу успадкування вертикально переданих клітин із покоління в покоління. Материнські клітини, гормони та цитокіни, можуть викликати епігенетичні зміни в головному мозку плода. Недавні дані підтверджують, що розвиток мозку у відповідь на внутрішньоутробний стрес або інфекцію може змінюватися протягом кількох поколінь, незалежно від генетичної схильності, підтримуючи епігенетичне успадкування [110, 116].

Описано багато етіологічних факторів, що сприяють пошкодженням ЦНС плода. Вони включають антенатальні материнські фактори, гіпоксію-ішемію, патології плаценти, неонатальний інсульт/тромбофілію, генетику та епігенетику, метаболічні розлади та перинатальну інфекцію. Інфекції під час вагітності можуть збільшувати експресію цитокінів, викликаючи запалення мозку плода, що призводить до пошкодження мозку плода, а згодом і новонародженого [88, 91, 93]. Деякі типи інфекцій, пов'язаних із неонатальним ураженням головного мозку, включають такі віруси, як вітряна віспа, краснуха, цитомегаловірус (ЦМВ), а також бактеріальні інфекції, такі як інфекції плаценти чи плодових оболонок, або інфекції тазових органів матері.

Антенатальне інфікування плода бактеріями відбувається, здебільшого, при попередньому ураженні плаценти вірусами, які порушують плацентарний бар'єр. Ризик інтранатального інфікування плода значно підвищується у жінок з гострими і хронічними урогенітальними інфекціями, при патологічних пологах, тривалому безводному періоді, що перевищує 6 годин, тощо. Інтранатально плід може інфікуватися різними групами мікроорганізмів: вірусами, бактеріями, грибами, мікоплазмами, хламідіями.

Важливу роль у захисті плода відіграють плідні оболонки, навколоплідні води. Феномен антибактеріальної активності навколоплідних вод пов'язують зі вмістом у них поліпептидів та цинку. При порушенні цілісності плідного міхура навколоплідні води втрачають бактерицидну дію і вже через 6 годин стають інфікованими. У розвитку внутрішньоутробної інфекції та нозокоміального сепсису важливе значення має вірусне і бактеріальне інфікування плаценти. Інфікування плаценти може відбуватися різними

шляхами, насамперед, при статевому зараженні матері. Можливим є поширення інфекції з придатків матки по маткових трубах, з ендометрію або гематогенним шляхом. Захист плода від інфікування забезпечується завдяки плацентарному бар'єру, плідним оболонкам, материнським антитілам класу імуноглобулінів G, що проходять крізь плаценту, а також власним імунним реакціям плода. Згідно з дослідженнями можливим є проходження вірусів крізь непошкоджену плаценту та підвищення проникності плаценти у разі її інфікування [59, 132].

Віруси різних груп (цитомегаловіруси, герпес віруси, вірус гепатиту В) досить легко проходять крізь плаценту. Залежно від гестаційного віку плода, віруси можуть зумовлювати формування природжених вад розвитку, затримку внутрішньоутробного розвитку плода, хронічну фетоплацентарну недостатність, внутрішньоутробну вірусну інфекцію з ураженням ЦНС, розвитком фетального гепатиту, пневмонії, виразково-некротичного ентероколіту. Може формуватися так звана "перинатальна персистенція вірусів" без специфічних клінічних проявів у періоді новонародженості [59].

ВУІ є незалежним фактором ризику несприятливого розвитку мозку, включаючи внутрішньошлуночковий крововилив (ВШК), неврологічні порушення та церебральний параліч [140].

Під час впливу внутрішньоутробної інфекції/запалення імунна система плода реагує вивільненням прозапальних цитокінів, які індукують синдром запальної відповіді плода (FIRS). Системне запалення плода пов'язане з індукцією церебрального запалення та несприятливими наслідками розвитку нервової системи [88].

У зв'язку із тропністю герпесвірусів до нервової тканини, ураження мозку, центральних і периферичних відділів нервової системи є одним з найбільш грізних, не завжди зворотних захворювань, що тяжко піддаються лікуванню і виникають у результаті інвазії або активації цих вірусів в організмі людини [18, 19].

З іншого боку, мозок, крім виконання найскладніших психічних і неврологічних функцій, володіє низкою лімфоїдних і нелімфоїдних клітинних елементів і їх гуморальних продуктів, бере участь у генерації і регуляції

імунних відповідей в центральній нервовій системі (ЦНС) і загальної імунній системі організму [105].

Специфічні ураження герпесвірусної етіології викликають певні труднощі для діагностики, так як в неонатальному періоді ГВІ не має патогномонічних симптомів і часто трактується як "тяжка перинатальна травма мозку", "гіпоксично-ішемічна енцефалопатія", а при наявності ознак ВУІ розцінюється як "сепсис" [87, 90]. В результаті ця інфекція не діагностується, не проводиться специфічне лікування, а при генералізованій формі - вона закінчується смертю або ранньою психо-неврологічною інвалідизацією.

Ураження нервової системи при ГВІ, як правило, проявляються синдромами, що притаманні перинатальним ураженням мозку - пригнічення, збудження, судоми або кома. Тяжкість перебігу та тривалість цих синдромів дуже варіабельна, часто вони змінюють один одного через короткі проміжки часу [48, 62, 92].

1.3 Особливості імунітету при герпесвірусній інфекції та його роль у пошкодженні ЦНС

Імунний стан дитини у періоді новонародженості і в перші роки життя у значній мірі визначається особливостями перебігу вагітності у їх матерів [28]. Функціональна незрілість лейкоцитів, неповноцінність клітинної кооперації у формуванні імунної відповіді, фізіологічна імуносупресія визначають високу схильність новонародженого до інфекції. Формування системи імунітету в онтогенезі визначається сукупністю взаємовідносин між матір'ю і плодом і перебігом періоду ранньої адаптації дитини до умов позаутробного життя. Існує тісний зв'язок між станом основних показників гуморального і клітинного імунітету плода до моменту пологів, дітей у ранньому неонатальному періоді і материнського організму залежно від наявності факторів ризику внутрішньоутробного інфікування [2, 11, 14].

З іншого боку, реалізація інфекційного потенціалу значною мірою залежить від стану самого новонародженого, зокрема від особливостей

функціонування його імунної системи, для якої в таких випадках характерний низький рівень як специфічних, так і неспецифічних чинників [22]. Саме тому важливим є вивчення особливостей стану імунної системи новонароджених від матерів з запальними захворюваннями статевих органів.

Нейрозапалення та системна запальна реакція є важливими ознаками перинатальної асфіксії. Нейрозапалення може мати подвійні аспекти: бути перешкодою, але також значною допомогою у відновленні ЦНС [125].

У той час як у деяких дітей, які вижили, спостерігається сприятливий неврологічний результат, інші мають серйозні порушення нервової системи, такі як розумова відсталість, сенсорні порушення, церебральний параліч і судоми [50]. Виявлення факторів, відповідальних за такий ступінь індивідуальної мінливості результату, було б критично важливим; однак на сьогоднішній день жодних остаточних факторів прогнозування не підтверджено.

Зараз визнано, що запалення ЦНС, або нейрозапалення, є ознакою всіх неврологічних розладів, у тому числі пов'язаних з неонатальною асфіксією. Мікроглія та астроцити активуються та вивільняють прозапальні цитокіни та хемокіни. Порушення гематоенцефалічного бар'єру дозволяє периферичним моноцитам проникнути в мозок, що ще більше посилює запальну відповідь, що призводить до пошкодження нейронів і апоптозу. Однак запальна реакція після асфіксії не обмежується ЦНС, а може виявлятися і на периферії. Системна імунна активація характеризується посиленням синтезу прозапальних цитокінів [50].

Ключовим гравцем у опосередкуванні запальної відповіді як у мозку, так і в периферичній крові під час асфіксії є субгрупа Т-лімфоцитів. Т-лімфоцити відіграють ключову роль в еволюції гіпоксичного ушкодження. Механізми нейротоксичності Т-клітин включають вироблення перфोरину та гранзиму В, вивільнення вільних радикалів, запуск апоптичних шляхів у нейронах і, що найважливіше, продукування про- та протизапальних цитокінів [121].

Попередні дослідження асфіксії показали, що прозапальні IL-1 β , TNF- α та IFN- γ відіграють видатну роль у патофізіології. IL-6, IL-8 та IL-17 (клітини

Th17) також мають важливий внесок. З іншого боку, протизапальні TGF- β та IL-10 мають захисну роль і важливі для регенеративних процесів [50, 141].

Виявлення факторів, які відрізняють немовлят із розширеною та потенційно шкідливою нейрозапальною реакцією та немовлят із помірним запаленням, дасть нові можливості для більш індивідуального терапевтичного підходу до неонатальної асфіксії.

У кількох дослідженнях описано важливість цитокінів у нормальній диференціації та виживанні нейронів. Перинатальний мозок може бути особливо сприйнятливим до змін концентрації цитокінів, і експериментальні дані свідчать про те, що цитокіни відіграють ключову роль у регуляторній мережі, що керує нейрозапаленням [121].

Цитокіни та хемокіни

Клітинне джерело, типи та величина вироблених цитокінів і хемокінів залежать від тяжкості ушкодження, типу ураження та часу після ураження. Наприклад, у новонароджених ГІ спостерігалось підвищення прозапальних цитокінів, таких як IL-1 β , IL-6 і TNF- α , у крові та спинномозковій рідині незабаром після інсульту, у той час як наявність антитіл -запальні молекули, такі як IL-10, були виявлені в сироватці крові та мозку новонароджених щурів протягом годин після травми. Експресія IL-6 і TNF α в астроцитах, мікроглії або нейронах приваблює нейтрофіли, тоді як вивільнення IL-23 з мікроглії може сприяти рекрутуванню Т-клітин. Після tMCAO у щурів P7 спостерігається помітне стійке (протягом 1–3 годин після реперфузії) транзиторне підвищення IL-1 β , IL-6 та MCP-1 у плазмі та більш уповільнене IL-1 β , IL-6 та Накопичення MCP-1 в ішемічно-реперфузійній тканині [63].

Певний рівень запалення, здається, необхідний для адекватної регенерації тканини головного мозку, тоді як обширне нейрозапалення може сприяти подальшому пошкодженню ЦНС і бути важливим фактором гіршого функціонального результату [100].

Декілька попередніх досліджень пов'язували підвищені рівні IL-6 у лікворі з поганим неврологічним результатом, церебральним паралічем і смертю внаслідок асфіксії [76].

При інвазії збудника захист організму новонародженої дитини відбувається за рахунок двох реакцій: запалення та імунітет. Виділяють три головні лінії клітинного захисту: макрофаги, клітини ендотелію, тромбоцити; поліморфноядерні лейкоцити, мікрофаги; Т-, В-лімфоцити. Активізовані макрофаги виробляють протизапальні цитокіни: фактор некрозу пухлин (ФНП), інтерлейкіни ІЛ-1, ІЛ-6. Ці цитокіни активують поліморфноядерні лейкоцити, що виділяють медіатори запалення II порядку (ефекторні медіатори): простагландини, лейкотриєни, оксид азоту, вільні радикали кисню. Зокрема оксид азоту при взаємодії з супероксидними радикалами може перетворюватися в токсичний пероксинітрит-радикал. Якщо баланс між медіаторами запалення і їх антагоністами не відновлюється, запальні цитокіни спричиняють виникнення клінічних симптомів сепсису [25, 27].

Найбільш суттєву роль у протиінфекційному захисті новонародженої дитини відіграють механізми так званого вродженого імунітету, оскільки специфічний імунітет у цей період практично відсутній і визначається лише антитілами, отриманими від матері трансплацентарно. До таких механізмів належать механічні бар'єри і фізіологічні фактори, хімічні і біохімічні реакції, клітинний і гуморальний імунітет, неспецифічні фактори резистентності, які пригнічують розвиток інфекції та/або розвивають запалення як механізм захисту. Найважливішими факторами вродженого імунітету є фагоцитуючі нейтрофіли крові та білки системи комплементу [40].

У захисті організму від вірусної інфекції адаптивний імунітет є найефективнішим компонентом імунної системи. При адаптивному імунітеті нейтралізуючі антитіла, що виробляються гуморальним імунітетом, націлені на вільні вірусні частинки, запобігаючи їм інфікувати інші клітини господаря. Тим часом клітинний імунітет, керований Т-клітинами, виконує дві основні ролі: цитотоксичні Т-клітини (переважно $CD8^+$) атакують інфіковані клітини, зупиняючи триваючу проліферацію вірусу; і хелперні Т-клітини ($CD4^+$) забезпечують підтримку інших частин імунної відповіді.

Адаптивні клітинні реакції відіграють ключову роль у контролі герпесвірусні інфекції [4]. Активовані Т-клітини $CD4^+$ і $CD8^+$ вважається

основоположним для виведення первинного HSV1 і інфекції HSV2 та в контролі реактивації вірусу з латентного періоду. Основна роль Т-клітин CD8 β , ймовірно, полягає в ефективному стримуванні первинного поширення вірусу. Сильний клітинна відповідь, здається, не є строго необхідною в майбутньому контроль реактивації [111]. Так само під час гострої ЦМВ-інфекції а як правило, пов'язана стійка клітинна відповідь CD4 β та CD8 β з очищенням від вірусів. Контроль реактивації ЦМВ частково обумовлений на відповідь Т-клітин пам'яті [54].

Довгий час роль адаптивної гуморальної відповіді в контролі гострої інфекції та реактивації герпесвірусів вважалася другорядною [57]. Проте кілька недавніх досліджень показують, що В-клітинна відповідь може мати важливу функцію в обмеженні тяжкості первинної інфекції та зменшенні подій реактивації. Зокрема, роль імунної відповіді, опосередкованої антитілами, видається вирішальною: після зв'язування компонентів вірусу різні класи антитіл здатні взаємодіяти з іншими учасниками імунної відповіді, індукуючи ефекторні функції імунної системи, такі як фагоцитоз, масове вивільнення цитокінів і антитілозалежна клітинно-опосередкована цитотоксичність. Кілька досліджень підкреслюють внесок В-клітин у контроль інфекції або реактивацію, спричинену герпесвірусами [57].

Що стосується контролю інфекції HSV1 і HSV2, відповідь В-клітин ймовірно, відіграє роль в обмеженні вірусного навантаження ВПГ під час первинної терапії інфекції [72].

Вроджена запальна реакція є наслідком літичної інфекції HSV-1, викликаній відчуттям вірусу та пошкодженням тканин. Запальні хемокіни також відповідають за залучення специфічних імунних підмножин, які можуть загострити захворювання HSV-1 у рогівці під час літичної інфекції іTG наївних непраймованих мишей розвинув яскраву запальну реакцію, яка розпочалася через 2 дні після зараження WT у губі, що складається із запальних хемокінів, запальних моноцитів, нейтрофілів, макрофагів, DC та НК-клітин. Хоча ці популяції клітин продемонстрували властивості проти ВПГ-1, більшість також може бути відповідальним за загострення запалення та спричинити

неврологічні пошкодження під час їх відповіді. Залишається незрозумілим, чи ця посилена запальна реакція впливає на встановлення латентного резервуару щодо реактивації [111].

Т-клітини CD4 і CD8 є ключовою частиною адаптивної імунної відповіді проти ВПГ. Т-клітини CD4 вже через 12-48 годин після інфікування беруть участь у імунній відповіді на рецидив ВПГ-інфекції людини, а також є найбільш помітними ефекторними клітинами через 4 дні після початку первинних уражень людини. допомагаючи ДК активувати Т-клітини CD8, формуючи імунну відповідь і виробляючи IFN- γ , який обмежує реплікацію та поширення ВПГ, а також шляхом активації В-клітин. Т-клітини CD4 допомагають очистити ВПГ, . Виробництво IFN- γ Т-клітинами CD4 є вирішальним і виробляється Т-клітинами Th1 CD4 [121].

Т-клітини CD8 інфільтрують ураження ВПГ пізніше, ніж Т-клітини CD4, але їх присутність пов'язана з виведенням ВПГ, що вказує на життєво важливу роль, яку вони відіграють в імунній відповіді проти ВПГ.

Клітинна ланка імунної відповіді організму на вторгнення чужорідних антигенів тісно взаємодіє і регулюється цитокінами. На сьогодні інтерлейкіни ІЛ-6 та ІЛ-8 вважають найважливішими стимуляторами гострої фази запалення, що забезпечують . володіє значними прозапальними властивостями, що забезпечують хемотаксис в зону запалення відповідних клітин: нейтрофілів, моноцитів, тощо [121].

ІЛ-10, який пригнічує проліферацію CD4 і CD8 Т-клітин, і продукування запальних цитокінів і хемокінів (наприклад, ІЛ-2, ІЛ-6, CCL3) [121].

1.4 Методи нейропротекції

Подальший розвиток методів нейропротекції у новонароджених не втрачає своєї актуальності, що обумовлено високою частотою патології ЦНС у новонароджених внаслідок недоношеності, гіпоксично-ішемічного пошкодження, внутрішньоутробного інфікування, зокрема герпесвірусного. Пропонуються різноманітні методи нейропротекції у новонароджених та дітей

раннього віку як медикаментозні, так і різноманітні фізичного впливу (охоронний режим при недоношеності, гіпотермія при тяжкій гіпоксії/асфіксії, раннє застосування методик сенсорної інтеграції та інше.) [31, 35, 39, 142].

Перинатальне пошкодження головного мозку – складний, багатофакторний процес, на який впливають генетичні, епігенетичні, метаболічні, пренатальні, перинатальні та постнатальні фактори [137]. Ця складність унеможливорює розробку монотерапії, оскільки малоімовірно, що одне втручання буде ефективне у всіх випадках [98, 101]. Зростає інтерес до комплексного підходу з кількома втручаннями [93] з використанням методології покращення якості для полегшення неонатальної травми головного мозку. Втручання з нейропротекції можна розділити на (1) профілактику гострої травми головного мозку та (2) пакети нейропластичності [60].

Ключовими поняттями в пакетах профілактики гострих травм головного мозку є раннє виявлення та направлення до лікаря, запобігання коливанням фізіологічних параметрів (таких як вуглекислий газ, глюкоза, артеріальний тиск, температура), мінімальне лікування та лікування болю, діагностика та лікування нападів, раннє харчування та баланс рідини та електролітів.

Удосконалення допологового догляду та досягнення в інтенсивній терапії новонароджених зменшили неонатальну захворюваність і смертність. Однак несприятливі наслідки розвитку нервової системи залишаються значними для багатьох дітей. Перинатальне пошкодження мозку після гострої гіпоксії-ішемії (ГІ) розвивається з часом, з початковим тимчасовим відновленням окисного метаболізму з подальшою прогресуючою активацією шляхів загибелі клітин, що призводить до вторинного погіршення приблизно через 4–8 годин, з невдачею окислювального метаболізму, уповільнення нападів і, зрештою, загибель клітин. Ця затримка забезпечує вікно часу після НІ, протягом якого можна втручатися з ТН. Крім того, третинні механізми ураження головного мозку можуть тривати тижнями, місяцями або роками, пов'язані з дисрегуляцією імунної відповіді та втратою трофічної підтримки, що може бути піддано новій терапії після закінчення лікування гіпотермією [47, 93].

Багато різних стратегій лікування було запропоновано як додаткові стратегії. До них відносяться алопуринол, азитроміцин, аскорбінова кислота, ібупрофен, сульфат магнію, вітамін D, лікування газом ксенон і силденафіл. Зараз проходять оцінку в клінічних випробуваннях використання мелатоніну (MT), еритропоетину та мезенхімальних стромальних клітин [93].

Стратегії захисту від перинатального ушкодження головного мозку є серйозною проблемою для сучасної неонатології. Еритропоетин (Еро) посилює ендогенні механізми репарації та ангіогенезу. Щоб проаналізувати найновіші дані про роль Еро у недоношеності, гіпоксичній ішемічній енцефалопатії (ГІЕ) та перинатальному інсульті, було проведено критичний огляд з використанням рекомендацій PRISMA 2020. У цьому огляді було виявлено 26 клінічних випробувань, які вивчали використання Еро для недоношеності та наслідків, пов'язаних із травмами головного мозку. Вплив Еро на недоношеність аналізували в 16 клінічних дослідженнях. Еритропоетин отримували до 32–35 тижнів скоригованого постнатального віку в дозуванні 500–3000 МО/кг/дозу. У восьми дослідженнях повідомлялося про вплив Еро на новонароджених, доношених НІЕ: еритропоетин застосовували в перші тижні життя в різних багаторазових дозах від 250 до 2500 МО/кг/дозу як допоміжну терапію з гіпотермією або як заміну гіпотермії. У двох дослідженнях досліджували ефекти Еро при перинатальному інсульті. Еритропоетин вводили в дозі 1000 МО/кг протягом трьох днів. Жодного сприятливого ефекту щодо зниження захворюваності після введення Еро при перинатальному інсульті не спостерігалося. Схоже, що Еро використовується як допоміжна терапія при гіпотермії у новонароджених з НІЕ, позитивний ефект на розвиток нервової системи спостерігається. Застосування Еро у недоношених немовлят все ще викликає суперечності щодо результатів розвитку нервової системи. Клінічні випробування показують значні відмінності головним чином у цільовій популяції та схемі втручання. Ідентифікація специфічних маркерів та їхня часова експресія в різний час відновлення після гіпоксії-ішемії у новонароджених може бути реалізована для оптимізації терапевтичної схеми після гіпоксично-ішемічного пошкодження мозку, що розвивається. Потрібні

додаткові дослідження індивідуальних режимів, що враховують стратифікацію ризику пошкодження мозку у новонароджених [140].

На розвиток ураження головного мозку у недоношеної дитини може впливати багато факторів, включаючи перинатальну асфіксію, інфекцію/запалення, хронічну гіпоксію та вплив таких методів лікування, як ШВЛ і кортикостероїди. Зараз доступні дуже обмежені варіанти лікування. У клінічних дослідженнях сульфат магнію асоціювався з невеликим, значним зниженням ризику церебрального паралічу та грубої моторної дисфункції в ранньому дитинстві, але не впливав на комбінований результат смерті або інвалідності, і довгострокове спостереження до теперішнього часу не виявило. Показано покращення неврологічних результатів у дітей шкільного віку. Рекомбінантний еритропоєтин продемонстрував нейропротекторний потенціал у доклінічних дослідженнях, але два великих рандомізованих дослідження вкрай недоношених немовлят, лікування яких розпочато протягом 24 або 48 годин після народження, не показали жодного впливу на ризик серйозних порушень нейророзвитку або смерті у віці 2 років. Доклінічні дослідження висвітлили ряд перспективних нейропротекторних методів лікування, таких як терапевтична гіпотермія, мелатонін, епітеліальні клітини людського амніону, пуповинна кров і вітамін D, які можуть бути корисними для зменшення пошкодження мозку у недоношених дітей. Крім того, удосконалення клінічного догляду за недоношеними немовлятами потенційно може вплинути на пізніші неврологічні результати, включаючи призначення антенатальних і постнатальних кортикостероїдів і більш точну ідентифікацію та цілеспрямоване лікування судом.

Сульфат магнію ($MgSO_4$). Магній є ендogenous антиекзитотоксичним агентом, який діє шляхом зв'язування з ділянкою магнію на NMDA-рецепторі, пригнічуючи ці глутаматергічні канали [49]. Це викликало інтерес до використання сульфату магнію як нейропротекторного лікування як для доношених, так і для недоношених дітей. Однак дані залишаються суперечливими.

Мета-аналіз великих рандомізованих контрольованих досліджень застосування $MgSO_4$ жінкам у період передчасних пологів виявив, що це було пов'язано з невеликим, але значним зниженням ризику розвитку церебрального паралічу та грубої моторної дисфункції в ранньому дитинстві. Проте не було жодного чистого впливу на загальну смертність та інвалідність. Крім того, два з п'яти рандомізованих контрольованих досліджень, включених до оригінального мета-аналізу, зараз спостерігали за дітьми до шкільного віку та не показали значного покращення когнітивних, поведінкових або функціональних результатів. Враховуючи відсутність довгострокової клінічної користі, тривають значні суперечки щодо того, чи справді $MgSO_4$ має нейропротекторну дію на недоношених немовлят [49].

Терапія стовбуровими клітинами

Мононуклеарні клітини пуповинної крові людини (клітини hUCB) із зменшеним об'ємом і еритроцитами, зібрані та оброблені за встановленими процедурами, використовували для аlogenних трансплантатів, розладів кровотворення, а також спадкових метаболічних захворювань [58, 65, 93].

У неонатальних дослідженнях на тваринах як клітини hUCB, так і МСК продемонстрували перспективність нейропротекції після ГІ. У дослідженнях на малих і великих тваринах лікування після НІ клітинами hUCB збільшує нейротрофічні та ангіогенні фактори, зменшує запалення та активацію мікроглії та змінює міграцію Т-лімфоцитів у пошкоджені ділянки мозку. МСК працюють головним чином через паракринну секрецію багатьох цитокінів, морфогенів, малих молекул і екзосом, які несуть різноманітні речовини, які можуть впливати на біологію сусідніх і віддалених реагуючих клітин і тканин [61].

Випробування на людях щодо використання клітин hUCB і МСК все ще знаходяться на дуже ранній стадії. Було опубліковано два дослідження за участю немовлят із середнім і важким НЕ, які продемонстрували безпеку та доцільність збору та підготовки клітин пуповинної крові з ядром. Крім того, щойно завершилося невелике відкрите дослідження I/II фази з однією групою, яке оцінювало безпеку та переносимість інтраназально введених МСК при перинатальному артеріальному ішемічному інсульті (перинатальний

артеріальний інсульт, лікуваний стромальними клітинами інтраназально, PASSION). Найбільш багатообіцяючим дослідженням було багатосайтове подвійне сліпе РКД фази II, яке було спрямоване на оцінку нейропротекторної ефективності аутологічних клітин hUCB у новонароджених із помірною та важкою НЕ. Це дослідження було зупинено передчасно після рандомізації 35 із запланованих 160 немовлят через повільну реєстрацію та труднощі з фінансуванням. Хоча короткострокові сигнали про безпеку були обнадійливими, потрібна велика робота, щоб встановити безпеку та ефективність клітинної терапії травм головного мозку у новонароджених [85, 96, 130, 131, 134].

Мелатонін

МТ є ендогенним гормоном, що виділяється епіфізом. Його вивільнення гальмується світловою стимуляцією, тому існує значна 24-годинна варіація рівнів МТ з вищою нічною та нижчою денною фізіологічною концентрацією. МТ легко перетинає ВВВ і МТ рецептори широко поширені в різних областях мозку і серед широкого спектру імунних клітин, включаючи нейтрофіли, моноцити та мікроглію. МТ має протизапальні властивості в основному через запобігання активації запалення та пригнічення вироблення прозапальних цитокінів. Він також має антиоксидантні властивості як прямий поглинач вільних радикалів і завдяки активації антиоксидантних ферментів через активацію МТ-рецепторів МТ1 і МТ2, -і антиапоптотичні властивості шляхом запобігання мітохондріальному вивільненню цитохрому С і фактора, що індукуює апоптоз. -МТ є хронобіотичним агентом, який регулює інші циркадні ритми, включаючи експресію генів циркадних ритмів, які мають великий вплив на запальні реакції та імунну функцію [126].

Докази кількох досліджень на тваринах, включаючи поросят, ягнят, овець і щурів, продемонстрували переконливі нейропротекторні переваги МТ як єдиної терапії та як допоміжної терапії з ТГ [43, 108].

Нещодавно проведені невеликі пілотні дослідження на новонароджених людях свідчать про можливі нейропротекторні переваги МТ як додаткової терапії до ТГ. Перше невелике РКД 25 немовлят з НЕ для вивчення

довгострокових ефектів МТ (5 мг/кг внутрішньовенно) як доповнення до ТГ виявило, що пацієнти, які отримували лікування МТ, мали кращі когнітивні здібності за Bayley-III у віці 18 місяців порівняно з тим, хто отримує плацебо. Не було різниці в виживаності або захворюваності на церебральний параліч між групами. Однак дослідження не виявило різниці. Попереднє невелике дослідження також виявило покращену виживаність зі зменшенням аномалій розвитку нервової системи у віці 6 місяців у пацієнтів, які отримували МТ (5 щоденних ентеральних доз 10 мг/кг) і ТГ порівняно з лише ТГ [46, 102].

Інші запропоновані втручання включають непсихотропний канабіноїд, канабідіол (CBD) і алопуринол. CBD безпечно використовувався для лікування нападів, стійких до інших АСМ, у дітей [94]. CBD показав неоднозначні результати, з деякими короточасними доказами користі після негайної внутрішньовенної інфузії. Однак інші дослідження не виявили доказів нейропротекції, і під час терапії високими дозами розвинулася гіпотензія. Таким чином, необхідні подальші доклінічні дослідження для вирішення його потенційної цінності та практичних обмежень, перш ніж його можна буде розглянути для перекладу. Алопуринол, інгібітор ксантиноксидази, наразі оцінюється в багатоцентровому РКД у 13 європейських центрах як допоміжне лікування до ТГ.

Було показано, що попереднє лікування матері мелатоніном зменшує передчасні пологи та перинатальну травму головного мозку на мишачій моделі запалення матері, індукованого ліпополісахаридом [46]. Попереднє лікування мелатоніном асоціювалося зі зниженням прозапальних цитокінів у матці та плаценті, а також зі значним зниженням індукованого LPS нейрозапалення плода.

Невеликі клінічні дослідження свідчать про те, що мелатонін не пов'язаний із несприятливими наслідками та може підвищити виживаність новонароджених із септичним шоком і зменшити пошкодження легень, пов'язане з вентиляцією у недоношених немовлят. Невелике рандомізоване дослідження за участю доношених новонароджених із ГІЕ показало, що п'ять ентеральних доз мелатоніну (10 мг/кг), введених у поєднанні з терапевтичною

гіпотермією, зменшили судоми та аномалії білої речовини на МРТ у двотижневому віці та покращили виживаність без неврологічних відхилень у шестимісячного віку [43]. Про тривале спостереження не повідомляється.

Добавки вітаміну D

Дефіцит вітаміну D у матері є значним фактором ризику передчасних пологів, первинного кесаревого розтину (кесарів розтин, який виконується жінці вперше), невеликого розміру для гестаційного віку та прееклампсії. Так що все частіше недоношені немовлята мають більше шансів мати дефіцит вітаміну D при народженні [128].

Вітамін D відіграє кілька важливих ролей під час розвитку. Було показано, що вітамін D впливає на нормальний розвиток мозку плода, включаючи диференціацію клітин, експресію нейротрофічного фактора, регуляцію цитокінів, синтез нейромедіаторів, внутрішньоклітинну передачу сигналів кальцію, антиоксидантну активність та експресію генів і білків, залучених до диференціювання, структури та метаболізму нейронів.

Добавки вітаміну D продемонстрували низку нейропротекторних ефектів у доклінічних моделях травм головного мозку, включаючи імуномодулюючі та протизапальні ефекти. Дійсно, було показано, що вітамін D є ключовим імуномодулятором і регулятором прозапальних лімфоцитів Th17 у дорослих пацієнтів з інсультом [128].

Хоча в даний час немає чітких доказів того, що добавки вітаміну D є нейропротекторними у недоношених дітей, моніторинг статусу вітаміну D слід розглядати як фспект майбутніх досліджень.

Клітинна терапія

З'являється все більше доклінічних доказів того, що терапія «стволовими» клітинами (тобто плюрипотентними клітинами) може бути життєздатною нейропротекторною стратегією для мозку недоношених, особливо після впливу інфекції/запалення. Потенційна нейропротекторна ефективність лікування стовбуровими клітинами, як видається, опосередковується кількома захисними ефектами, включаючи сприяння проліферації, росту та диференціації через вивільнення трофічних факторів і

хемокінів для підтримки виживання та розвитку клітин-господарів, а також їх здатність модулювати запальні реакції.. В даний час проводиться клінічна і доклінічна оцінка різноманітних стовбурових клітин, включаючи амніотичні епітеліальні клітини людини (hAEC) і пуповинну кров (UCB) [69, 109, 130].

Епітеліальні клітини амніону людини (hAEC)

Існує багато різних стовбурових клітин. hAEC пропонують низку практичних переваг. Їх можна легко зібрати з амніонних оболонок, які оточують плід у внутрішньоутробному періоді та викидаються при народженні, тому вони не потребують інвазивного вилучення, що робить їх доступними для швидкого лікування на ранній постнатальній фазі. hAEC є плюрипотентними, здатними диференціюватись у типи клітин усіх трьох зародкових листків, не є пухлиногенними, неімуногенними та мають значні імуномодулюючі властивості, що робить їх ідеальними в якості загальної терапії [61, 75].

Клітини пуповинної крові (УКК).

UCB містить різноманітну суміш стовбурових клітин і клітин-попередників, з потенціалом для створення широкого спектру типів клітин. Переваги UCB включають те, що вони є багатим джерелом неембріональних стовбурових клітин, до яких легко отримати неінвазивний і безпечний спосіб, і завдяки своїй незрілій природі вони мають чудовий проліферативний потенціал. UCB є багатим джерелом клітин-попередників, регуляторних Т-лімфоцитів, мезенхімальних стовбурових клітин, моноцитів, ендотеліальних клітин-попередників і стромальних клітин-попередників [85].

Цікаво, що гестаційний вік, на якому збирають клітини UCB, може впливати на нейрозахисні механізми. Коли передчасно народжені вівці отримували клітини UCB від доношених або недоношених овець, обидві зменшували пошкодження білої речовини, загибель клітин і мікрогліоз. Проте лише недоношена пуповинна кров запобігала активізації плазмового фактора некрозу пухлини альфа, тоді як доношена пуповинна кров підвищувала протизапальний цитокін ІІ-10 і знижувала окислювальний стрес [85].

Незважаючи на труднощі, пов'язані з вивченням передчасних травм головного мозку та розробкою стратегій лікування, зараз існує низка

потенційних нейропротекторних методів лікування, які є перспективними в доклінічних дослідженнях та/або в клінічних випробуваннях. Завдяки подальшим добре спланованим трансляційним дослідженням ці стратегії лікування можуть допомогти зменшити високий тягар пошкодження мозку та інвалідності, пов'язаних із передчасними пологами.

Еритропоетин – це глікопротеїн 30,4 кДа, який головним чином виробляється в печінці плода та в нирках і печінці після неонатального періоду. Еритропоетин та його рецептор експресуються багатьма типами клітин мозку. У тваринних моделях еритропоетин може модулювати запалення, ангиогенез і нейрогенез і сприяє розвитку білої речовини [64, 67].

На людях монотерапія еритропоетином неонатальної енцефалопатії була протестована в невеликих клінічних випробуваннях. Ці дослідження свідчать про короткострокову користь для розвитку нервової системи після застосування високої дози еритропоетину протягом перших 5 днів життя або три рази на тиждень протягом 2–4 тижнів або довгострокову користь при застосуванні через день протягом 2 тижнів. Не було повідомлено про проблеми з безпекою, але невеликі розміри вибірки не дають можливості рекомендувати еритропоетин до широкого клінічного застосування [89].

Дослідження комбінованої еритропоетинової та гіпотермічної терапії продемонстрували безпеку високих доз еритропоетину, при дозі 1000 ОД/кг внутрішньовенно, що досягає сироваткових концентрацій, які найбільше наближені до оптимальних нейропротективних рівнів у доклінічних моделях. Дослідження болусного застосування еритропоетину у віці 1, 2, 3, 5 та 7 днів можуть забезпечити додаткову користь, що відображається у покращенні МРТ та моторних реакцій у віці 12 місяців [139, 140].

Еритропоетин надає внутрішньоклітинний захисний ефект після ішемічного пошкодження, наприклад, зменшення апоптозу, окислювального стресу та пошкодження гематоенцефалічного бар'єру. Крім того, доведено, що еритропоетин здатний стимулювати ангиогенез, нейрогенез і пластичність нейронів. Як на тваринних моделях, так і у новонароджених еритропоетин продемонстрував антиапоптотичні, антиоксидантні і протизапальні властивості.

Потрібні додаткові дослідження індивідуальних режимів, що враховують стратифікацію ризику пошкодження мозку у новонароджених [104].

На сьогодні все більшу увагу привертають методики сенсорної інтеграції в контексті раннього втручання у відповідності до Концепції створення та розвитку системи раннього втручання (розпорядження Кабінету Міністрів України від 15.09.2021 № 1117). Під раннім втручанням розуміють комплекс дій по виявленню дітей з наявними порушеннями розвитку і когнітивних здібностей або високим ризиком таких порушень та надання допомоги таким дітям і їх родинам командою фахівців різного профілю. Цільовою групою раннього втручання є діти від народження до трьох років (у деяких країнах – до семи років) з наявністю або ризиком затримки розвитку, інвалідністю, поведінковими або психічними розладами [3, 45, 112].

Перші роки життя мають вирішальне значення для закладення основи здорового розвитку дитини. Переваги раннього втручання для здоров'я дітей-інвалідів з вадами інтелекту та розвитку були добре встановлені, хоча й з різними рівнями доказів ефективності [55, 56, 99].

Медична та соціальна та корекційно-прицільно направлена реабілітація дітей з перинатальною патологією забезпечує компенсацію патологічних змін за умови природної пластичності організму та реалізує резервно-адаптаційні можливості дітей в період онтогенезу, що має сприятливий вплив на корекцію та саногенетичне скерування компенсаторно-приспосувальних реакцій. Починаючи з раннього періоду розвитку дитини (з 3 місяців життя), з метою забезпечення правильного сенсо-моторного, когнітивного, функціонально-емоційного розвитку рекомендовано застосовувати методи сенсорної інтеграції, нейрокорекції, метод замісного онтогенезу(за умови наявності попередньо виявлених рухових порушень або ж виявлення неправильного формування першочергових пасивних рухових патернів).

Засновницею напрямку сенсорної інтеграції (СІ) є Дж. Айрес (США). Теорія та практика СІ продовжує розвиватися, оскільки з'являється глибше розуміння нейробіології людської поведінки. Сучасні дослідження перевіряють і уточнюють пропозиції Дж.Айрес, описуючи функції вестибулярної,

пропріоцептивної та тактильної сенсорних систем і досліджуючи їх взаємозв'язок з очною, постуральною, двосторонньою інтеграцією, праксисом і сенсорною модуляцією. нейропластичність - механізм, що лежить в основі змін в результаті втручання СІ [82].

Отже, як показав аналіз літератури, інфекція жінки негативно впливає на розвиток плода і стан новонародженого, зокрема обумовлює високу частоту порушень ЦНС. Не дивлячись на значний інтерес до проблеми внутрішньоутробного інфікування, не достатньо вивчено особливості імунологічного гомеостазу, вплив інфекцій на пошкодження ЦНС у новонароджених від матерів з герпесвірусною інфекцією, потребують удосконалення методи діагностики та підвищення ефективності лікування, зокрема розробка та широке впровадження методів нейропротекції, ранніх втручань з застосуванням методик сенсорної інтеграції у дітей із внутрішньоутробним інфікуванням.

Розділ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційне дослідження виконувалось на кафедрі кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (НМУ імені О. О. Богомольця) під керівництвом завідувача кафедрою д.м.н., проф. Хайтовича М. В., клінічне спостереження вагітних жінок та новонароджених проводилось на базі КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» (КНП «КМЦРПМ»).

За робочу гіпотезу було взято твердження, що у новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами внаслідок прямої та непрямой вірусної дії спостерігаються різноманітні порушення стану, зокрема ушкодження центральної нервової системи, частота і тяжкість яких може бути знижена шляхом застосування комплексу лікувально-профілактичних заходів з метою нейропротекції.

Критерії включення в дослідження: герпесвірусна інфекція у матері, ознаки внутрішньоутробного інфікування.

Критерії невключення у дослідження: відмова матері від участі в дослідженні, тяжка екстрагенітальна або інфекційна патологія матері.

Критерії виключення пацієток з дослідження: виявлення при обстеженні дитини тяжких органічних уражень мозку, спадкової патології; відмова матері від продовження дослідження; не дотримання рекомендацій лікаря.

При виконанні дослідження дотримувались принципів біоетики, законодавчих норм, вимог до проведення клінічних/біомедичних досліджень: Гельсінської декларації (1964-2013), Конституції України, Цивільного кодексу України (2006), Основ законодавства України про охорону здоров'я (1992), Настанови з клінічних досліджень МОЗ України № 427.0:2005 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика» (2005), Типового положення про комісії з питань етики при лікувальних закладах, в яких проводять клінічні

випробування (Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.). Клінічний протокол дослідження та форма інформованої згоди відповідають загальноприйнятим міжнародним етичним нормам, законодавству та нормативним документам України, схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень НМУ імені О. О. Богомольця.

Для обстеження жінок та новонароджених використані безпечні методи, які відповідають поставленим завданням, достатньо інформативні для об'єктивної оцінки організму. Обстеження всіх пацієнтів проведено за однаковими методами та з використанням одних і тих же інструментів, що виключає вплив системної помилки на достовірність результатів обстеження.

Оцінювали стану дитини після народження (шкала Апгар, оцінка фізичного розвитку, маса тіла), прояви синдромів дизадаптації.

Тяжкість дихальних розладів оцінювали згідно Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей" Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05 травня 2021 року № 873 (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Класифікація тяжкості дихальних розладів (ВООЗ, 2003)

Частота дихання	Стогін на видиху або ретракції	Класифікація
Понад 90 за 1 хв	Наявні	Тяжкі
	Відсутні	Помірні
60 - 90 за 1 хв	Наявні	
	Відсутні	Легкі

Під внутрішньоутробним інфікуванням розуміють процес внутрішньоутробного проникнення мікроорганізмів до плода, у якому відсутні ознаки інфекційної хвороби плода. Як правило, інфекційний процес торкається плаценти, в якій розвиваються плацентит, хоріоамніоніт і т.д. [Peng CC, Chang JH, Lin HY 2018].

Комплексно обстежено 120 новонароджених, з них 90 дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією (основна група). Контрольну групу склали 30 здорових новонароджених. Досліджували особливості анамнезу, перебігу вагітності і пологів у матерів, стан при народженні та в динаміці раннього неонатального періоду обстежених новонароджених.

Дизайн дослідження, розроблений для досягнення мети і виконання поставлених завдань, включав 4 етапи полягав в наступному.

І ЕТАП

Завдання: клініко-статистичний аналіз частоти порушень ЦНС, особливостей перебігу антенатального періоду, неонатальної адаптації та розвитку дітей протягом першого року життя дітей при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією

Матеріал дослідження: 120 новонароджених:

- основна група 90 дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією
- Контрольна група 30 здорових новонароджених

Основна група:

- підгрупа 1 - 40 дітей з вираженими порушеннями ЦНС
- підгрупа 2 50 новонароджених без клінічних проявів порушень ЦНС

Катамнестичні спостереження 60 дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією протягом першого року життя:

- підгрупа 1 - 30 дітей
- підгрупи 2 - 30 дітей.

Методи: опитування, загальноклінічні, інструментальні (ультразвукові особливості та стан гемодинаміки мозкових структур за даними НСГ та доплерографії), лабораторні, оцінювання нейро-моторного розвитку, статистичні

II ЕТАП

Завдання: Встановити патогенетичні механізми порушень ЦНС при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією (стан імунітету, особливості плаценти).

Матеріал дослідження:

120 зразків крові матерів та дітей:

- основна група 90 зразків крові матерів та дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією
- Контрольна група 30 зразків крові матерів, неінфікованих ВГ, та їх новонароджених

основна група:

- підгрупа 1 - 40 дітей з вираженими порушеннями ЦНС
- підгрупа 2 50 новонароджених без клінічних проявів порушень ЦНС

40 плацент

- Група 1 – 20 плацент жінок, інфікованих ГВ
- Група 2 – 20 плацент жінок, інфікованих ГВ

Методи: імунологічні, морфологічні, гістологічні, імуногістохімічні.

III ЕТАП

Завдання: Побудувати алгоритм прогнозування стійких порушень ЦНС у новонароджених з внутрішньоутробним герпесвірусним інфікуванням

Матеріал дослідження:

Навчаючі вибірки:

- підгрупа 1 - 40 дітей з вираженими порушеннями ЦНС
- підгрупа 2 - 50 новонароджених без клінічних проявів порушень ЦНС

Методи: статистичні, послідовна прогностична процедура Вальда в модифікації Гублера-Генкіна, оцінка інформативності фактора ризику за формулою дивергенцій С.Кульбака.

IV ЕТАП

Завдання: Побудувати та оцінити ефективність патогенетично обґрунтованого комплексу нейропротекції для новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусафіку

Матеріал дослідження:

60 новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами, які після проведеного прогнозування віднесені у групу високого ризику суттєвих порушень ЦНС:

- основна група – 30 новонароджених, яким додатково до ведення згідно протоколів МОЗ України, застосовували новий комплекс нейропротекції,
- група порівняння – 30 дітей, медичний супровід яких здійснювався у відповідності до протоколів МОЗ України.

Методи: опитування, загальноклінічні, інструментальні (стан гемодинаміки мозкових структур за даними НСГ), оцінювання нейро-моторного розвитку, статистичні.

Згідно дизайну дослідження для виділення потенційних факторів стійких порушень ЦНС 90 дітей основної групи розділили на 2 підгрупи: підгрупа 1 - 40 дітей зі стійкими клінічно вираженими порушеннями ЦНС, які підтвержені НСГ-ознаками пошкодження мозкових структур, що виявлені або залишались при повторному обстеженні на 5-7 добу життя та підгрупа 2, яку склали 50 новонароджених без клінічних проявів порушень ЦНС, у яких або не виявлено суттєвих порушень при НСГ дослідженні, або спостерігалися транзиторні зміни, які не зберігались до повторного обстеження. Контрольну групу склали 30 дітей від матерів без герпесвірусної інфекції. Тобто, за нашими даними частота виражених порушень ЦНС у новонароджених від матерів з герпесвірусною інфекцією склала 44,4 %.

Проводили нейросонографічне (НСГ) обстеження структур головного мозку та доплерометрію мозкового кровотоку за допомогою апарату Sono Scape P15.

Оцінку психомоторного розвитку проводило згідно шкал Денверський скрінінг-тест розвитку DDST (з народження до 6 років) [66] та шкали психічного розвитку Гріффітс (з 0 до 8 років) [98].

За кордоном найбільш поширений спосіб центильної оцінки психомоторного розвитку, розроблений у Денвері (США), тому і названий «Денверський скрінінговий тест оцінки розвитку дитини» (додаток 3). Нами шкала була адаптована і викладена українською мовою (табл. 2.2). Тест включає 4 рівні: груба моторика, мова, тонка моторика, навички спілкування і самообслуговування. Остаточний висновок з психомоторного розвитку дитини виноситься виходячи з її здатності виконувати дії, характерні його віку. По кожному з підрівнів має бути отримано не менше трьох виконаних та трьох невиконаних дій, що найбільш близько розташовані до віку дитини. Якщо дитина не впоралася із завданнями, які виконують 90 % її однолітків, то відповідь розцінюється як «негативна».

Таблиця 2.2

Оцінка психомоторного розвитку дитини протягом першого року життя (адаптація даних Денверської шкали розвитку, 1992), місяці

Навички, дії	Відсоток дітей		
	50%	75%	90%
1	2	3	4
Груба моторика			
Одноманітні рухи	0	0,25	0,5
Лежачи на животі підіймає голову	0	0,25	0,5
Лежачи на животі тримає голову під кутом 45°	0	1	2
Лежачи на животі тримає голову під кутом 90°	1,5	2	3
Сидячи, тримає голову	2	2,5	3
Опирається на ноги	2	2,5	3,5
Лежачи на животі припідіймається на руках	2,5	3	4
Перевертається зі спини на живіт	2,5	3,5	4,5
Сідає, підтягуючись, не закидає голову	3	3,5	4
Сидить без підтримки	5,5	5,5	6

Стоїть, тримаючись за опору	6,5	7	8
Встає, підтягуючись за опору	8	8,5	9
Сідає	7,5	8	9
Стоїть без підтримки 2 с	10	11	12

Продовження табл. 2.2

1	2	3	4
Стоїть без підтримки	10,5	11,5	12,5
Нахиляється і випростовується	11	12	13
Впевнено ходить	11	12	13
Задкує	12,5	13,5	15
Мова			
Реагує на звук	0	0	0,5
Гулить	0	0	0,5
Звуки «оооооо, ааааааааа»	1	1,5	2
Сміється	1,5	2	2,5
Скрикує	1	1,5	2,5
Обертається на голосний звук	3	3,5	4,5
Обертається на голос	3,5	4,5	5
Окремі склади	4,5	5	6,5
Окремі звуки	3	5	6
Тато, мама несвідомо	5,5	6,5	7,5
Комбінує склади	5,5	6,5	7,5
Лепече	5,5	6,5	7,5
Називає батьків «Тато, мама»	7	9,5	11
Слово окрім «Тато, мама»	9	11,1	13
Два слова	11	12,5	14,5
Три слова	11,5	13,5	16
Тонка моторика			
Слідкує поглядом біля середньої лінії	0	0	0,5
Слідкує поглядом поза середньою лінією	0,5	1	2
Хапає брязкальце	2,5	3,5	4
Складає руки разом	2	2,5	3
Слідкує поглядом в діапазоні 180°	2	3	4
Розглядає дрібні предмети	2	2,5	3,5
Тягнеться за іграшкою	4,5	5	5,5
Шукає іграшку	5	6	6,5
Підкочує до себе кульку	5,5	6	6,5
Перекладає іграшки з однієї руки в іншу	5	6	7
Бере 2 кубика	6	6,5	7
Бере предмети двома пальцями	7	8	9,5
Стукає кубиками один об інший	6	6,5	10
Складає кубики в коробку	10	11	12,2

Малює каракулі	11,5	13	15
Навички спілкування і самообслуговування			
Розглядає обличчя	0	0	0
Посміхається у відповідь	0,5	1	1,5
Закінчення табл. 2.2			
1	2	3	4
Посміхається	0	0,5	1,5
Розглядає свої руки	1	2	3
Тягнеться за іграшкою	4	4,5	5
Сама їсть печиво	4,5	5,5	6
Грається пасочками	7	8	
Демонструє бажання	7	9	11
Махає рукою на прощання	6,5	7,5	8,5
Грає в м'яч з лікарем	9,5	10,5	12
Імітує дії дорослих	10	11	12,5
П'є з чашки	8,5	12,5	15

Якщо дитина впевнено виконує дії згідно навичок, які мають лише 25% дітей такого ж віку, відповідь оцінюється як «з випередженням». Психомоторний розвиток затримано, якщо: отримано дві та більше «негативні» відповіді за будь-яким двом і більше підрівнями оцінки з чотирьох; по одному підрівню отримано дві «негативні» відповіді, а по іншому одна «негативна» відповідь і за цим же підрівнем немає відповідей «з випередженням». Є помірне відставання психомоторного розвитку, якщо по одному з чотирьох підрівнів є два і більше «негативні» відповіді; за будь-яким із чотирьох підрівнів отримано одну «негативну» відповідь і за цим же підрівнем немає відповідей «з випередженням». Крім того, при кожному тестуванні оцінюється поведінка дитини: звична (так/ні), слухняність (завжди слухається, зазвичай, погано), інтерес до оточуючого (високий, знижений, відсутній), ніяковість (відсутня, невелика, сильна), уважність (уважний, іноді відволікається, неуважний).

Шкала психічного розвитку Гріффітс містить 5 підшкал (додаток 4): моторика, соціальна адаптація, слух і мова, очі і руки, здатність до гри. Навички розташовані за місяцями, кожна навичка має відповідну кількість балів, які сумуються і порівнюються з нормативами для відповідного віку, що дає

можливість визначити рівень розвитку дитини. Дана шкала імплементована вітчизняними авторами у педіатричну практику [1].

Незважаючи на різноманітність шкал, їх використання обмежене та має ряд недоліків. Насамперед до недоліків можна віднести обмеження за віком, тому що не всі шкали використовуються в періоді новонародженості, що не дає нам можливості ранньої оцінки неврологічного статусу. До недоліків цього можна віднести суб'єктивність оцінки, тому вона може бути абсолютним критерієм подальшого розвитку дитини. Проте виявлення невідповідності психомоторного статусу терміну гестації може бути показанням для глибшого обстеження дитини, особливо дітей із груп ризику.

Дослідження Т- і В-субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові проводили імуноцитологічним методом (венозна кров матерів та дітей на ЄДТА). Підраховували абсолютну і відносну кількість лімфоцитів та їх субпопуляцій: CD3+ (Т-лімфоцити), CD16/56+ (NK-клітини), CD3+4+ (Т-хелпери), CD3+8+ (Т-цитотоксичні лімфоцити), CD19+ (В-лімфоцити), розраховували імунорегуляторне співвідношення CD4+/CD8+.

Визначення рівнів інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у сироватці крові вагітних та дітей проводили методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем виробництва ТОВ «Вектор - Бест Україна» відповідно до інструкції, що поставляється з набором реагентів.

Досліджено 40 плацент: група 1 – 20 плацент жінок, інфікованих ГВ; група 2 – 20 плацент жінок, не інфікованих ГВ.

Дослідження плаценти проводили з використанням наступних методів.

Органометричний метод полягає у визначенні маси та розмірів (діаметр та товщина, максимальне та мінімальне значення) плаценти, розмірів пупкового канатику (діаметр та товщина), розрахунку плацентарно-плодового коефіцієнту (ППК).

Макроскопічний метод полягає в оцінці цілісності тканин плаценти, її реконструкції. Визначали форму материнської та плодової поверхонь, пупочного канатику. Вивчаючи материнську поверхню оцінювали цілісність

децидуальної тканини, форму та розміри плаценти, наявність, кількість та розміри допоміжних часточок, виразність та глибину борозн. Відмічали зони з нетиповим забарвленням, їх виразність і глибину, наявність згортків крові, їх щільність і кількість. При дослідженні плодової поверхні плаценти оцінювали форму та контури, судини хоріона, забарвлення амніона, локалізацію прикріплення пуповини, зони пошкодження та/або відшарування, наявність ободка плаценти. Відмічали наявність деформуючих поверхню утворень (кіст та/або пухлин плодових оболонок, оцінювали їх забарвлення та товщину, наявність включень крові або меконію) та набряку. При огляді пуповини, відмічали довжину і товщину, зміни кольору поверхні, наявність травматичних пошкоджень набряку, вузлів, гематом.

Загальногістологічний метод виконували згідно стандартної методики. Через товщу тканини плаценти, фіксованої в нейтральному формаліні, вирізають 6 зразків (по 2 шматочка краю плаценти, центральної та парацентральної зон). Отримані зразки розміщують в парафінову заливку, зрізи фарбують пікрофуксином по ван-Гізон (методика дозволяє виявити сполучну тканину, колагенові волокна якої при фарбуванні пікрофуксином набувають червоного кольору, а еластичні та м'язові профарбовуються у жовто-зелений або буро-жовтий відтінки, ядра забарвлюються темно-коричневим) та гематоксилін-еозином (виразно виділяє всі клітинні та окремі неклітинні елементи, що дає можливість оцінити структуру плаценти).

Імуногістохімічний непрямий стрептавидін-пероксидазний метод виявлення рівня експресії антигенів на інтерлейкін-6. Використовували первинні антитіла до антигену інтерлейкіну-6 (фірма DAKO, Данія).

Розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом в балах, від 0 до 3 балів: розповсюдженість (0 – немає забарвлення; 1 – менше 10% позитивно забарвлених клітин; 2 – більше 10% і менше 50% позитивно забарвлених клітин; 3- гомогенне забарвлення більше 50% клітин); інтенсивність (0 – немає видимого забарвлення; 1 – слабе забарвлення; 2 – помірне забарвлення; 3 – виразне забарвлення).

Морфологічний аналіз плацент проводили згідно з протоколом плаценти, який описує результати органометричних, макроскопічних та мікроскопічних досліджень. Інтегральна оцінка з використанням статистичного пакету Statistica 8.0 маси плода, плаценти, зрілості ворсинчастого дерева, компенсаційних процесів дозволяє визначити вираженість плацентарної дисфункції.

Для побудови алгоритму прогнозування стійких порушень ЦНС у новонароджених з внутрішньоутробним герпесвірусним інфікуванням обрали за основу послідовну прогностичну процедуру Вальда в модифікації Гублера-Генкіна [10].

Для аналізу і побудови алгоритму прогнозування відібрано 27 показників-кандидатів на фактор ризику, для яких розрахована частота наявності/відсутності кожної ознаки по підгрупах 1 та 2 (P1 та P2):

$$P(x_{ij}/A_1) = \frac{n_{1j}}{n_1}; \quad P(x_{ij}/A_2) = \frac{n_{2j}}{n_2}, \quad (2.1)$$

де n_{1j} n_{2j} - кількість хворих з першої та другої групи відповідно, для яких показник x_j прийняв j -те значення;

n_1 та n_2 - загальна кількість хворих 1-ої і 2-ої групи;

прогностичний коефіцієнт (ПК) наявності/відсутності ознаки:

$$ПК(x_{ij}) = 5 * \lg \frac{P(x_{ij}/A_1)}{P(x_{ij}/A_2)}; \quad (2.2)$$

інформативність наявності/відсутності ознаки (Інв) ;– інформативність ознаки (І) за формулою дивергенцій С.Кульбака:

$$I(x_i) = \sum_{j=1}^s ПК(x_{ij}) \cdot (P(A_1) \cdot P(x_{ij}/A_1) - P(A_2) \cdot P(x_{ij}/A_2)) \quad , \quad (2.3)$$

де s - кількість прогностичних значень/інтервалів показника x_i ,

$P(A_1)$ і $P(A_2)$ - апріорні ймовірності станів A_1 і A_2 .

Проаналізувавши показники, відібрали найбільш інформативні та видалили взаємозалежні. Залишилось 10 показників, на основі яких побудували диференційно-прогностичну таблицю (ДПТ), на базі якої працює

запропонований алгоритм прогнозування. Ця таблиця містить розташовані в порядку зменшення інформативності 10 показників та відповідні ПК.

Для отримання результату за алгоритмом прогнозування згідно послідовної прогностичної процедури Вальда обирають межі зупинки процесу: верхня для високого ризику a_1 та нижня – для незначного ризику a_2 . Емпіричним шляхом визначено a_1 на рівні 12,0 та $a_2 = - 5$.

Алгоритм прогнозування полягає в наступному. Для чергового показника, починаючи з першого, визначається за ДПТ відповідний ПК, який додається до суми ПК S . Якщо $S > a_1$, результат "Високий ризик стану A_1 " і робота алгоритму завершується. Якщо $S < a_2$, результат " Низький ризик стану A_1 ", робота алгоритму завершується. Якщо пороги не перетнули ($a_2 < S < a_1$) і розглянуті всі показники в ДПТ, результат "Для прийняття рішення не достатньо прогностичної інформації". При $a_2 < S < a_1$ і розглянуті не всі показники з ДПТ, робота обирається наступний показник і робота алгоритму повторюється.

Для побудови алгоритму прогнозування була створена відповідна база даних, всі розрахунки проводили з використанням пакету статистичного аналізу «Microsoft Excel».

Проведені комплексні дослідження створили теоретичне підґрунтя для розробки патогенетично обґрунтованого трьохетапного (преконцепційний етап – до вагітності, антенатальний – при вагітності, постнатальний – від народження до одного року) комплексу нейропротекції для новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами, диференційований відносно ступеня тяжкості виявлених порушень з включенням прогнозування. Запропонований комплекс полягає в наступному. На преконцепційному етапі – при плануванні вагітності обстеження жінок на інфекції групи TORCH, наявності ГВІ протівірусне та протирецидивне лікування, санація вогнищ сечостатевої інфекції. При вагітності моніторинг стану плода, виявлення маркерів плацентарних порушень, санація вогнищ інфекції, профілактика передчасних пологів (з урахуванням нейропротективних властивостей препаратів магнію).

При народженні дитини – для оцінки ступеня ризику пошкоджень ЦНС ускладнень збір анамнезу жінки, оцінка клінічного стану дитини, проведення обстежень новонародженого: нейросонографічне дослідження структур головного мозку, доплерометричне дослідження гемодинаміки головного мозку, оцінка стану клітинного імунітету та цитокінового профілю, виявлення факторів ризику та проведення прогнозування. При визначенні високого ризику – початок ранньої профілактики (протягом перших 48 годин життя, враховуючи наявність терапевтичного вікна) порушень ЦНС шляхом призначення низьких доз рекомбінантного еритропоєтину людини внутрішньовенно 400 МО через день 7 ін'єкцій, при покращенні нейросонографічної картини та відсутності клінічних ознак порушень на другому обстеженні (5-7 доба життя) – припинення лікування еритропоєтином. При прогнозованому низькому ризику – оцінка клінічного стану та НСГ на 5-7 добу, в разі виявленні порушень – 3 ін'єкції еритропоєтину через день. Всім дітям з внутрішньоутробним інфікуванням – бажано повторне НСГ-обстеження у віці один місяць та півроку, динамічне оцінювання психомоторного розвитку. При виявленні відхилень психомоторного розвитку – раннє (з трьох місяців) застосування методик сенсорної інтеграції.

Діти, які перенесли внутрішньоутробне інфікування герпесвірусами, повинні бути віднесені до групи високого ризику перинатальних порушень ЦНС, інфекційно-запальних захворювань, алергії, підлягають катамнестичному нагляду у педіатра, невропатолога і імунолога.

Для перевірки ефективності застосування розробленого комплексу нейропротекції на постнатальному етапі відібрано 60 новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами, які після проведеного прогнозування віднесені у групу високого ризику суттєвих порушень ЦНС. Дітей з тяжкими порушеннями структур головного мозку не включали в дослідження. Методом рандомізації (випадковим чином) діти розділені на 2 групи: основна – 30 новонароджених, яким додатково до ведення згідно протоколів МОЗ України, застосовували новий комплекс нейропротекції, і група порівняння – 30 дітей, медичний супровід яких здійснювався у

відповідності до протоколів МОЗ України. Дослідження проведено на базі КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини». Спостереження за дітьми продовжувалось до 1 року життя.

Дослідження виконано згідно з основними положеннями GCP ICH і Гельсінської декларації, погоджено з Локальним етичним зазначеної в роботі установи. Усі дослідження здійснено після отримання інформованої згоди батьків на проведення діагностики та лікування.

Отримані дані оброблено методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині [30, 36], з використанням t-критерію Стьюдента для числових показників та кутового перетворення Фішера для показників, представлених частотами, з критичним рівнем значущості $p < 0,05$. Використано пакет статистичного аналізу «Microsoft Excel» програмне забезпечення «STATISTICA 8.0».

Розділ 3

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ ТА РОЗВИТКУ
ПРОТЯГОМ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ ПРИ
ВНУТРІШНЬОУТРОБНОМУ ІНФІКУВАННІ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ
ІНФЕКЦІЄЮ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ ЦНС**

Комплексно обстежено 120 новонароджених, з них 90 дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією (основна група). Контрольну групу склали 30 здорових новонароджених. Досліджували особливості анамнезу, перебігу вагітності і пологів у матерів, стан при народженні та в динаміці раннього неонатального періоду обстежених новонароджених.

Згідно дизайну дослідження для виділення потенційних факторів стійких порушень ЦНС 90 дітей основної групи розділили на 2 підгрупи: підгрупа 1 - 40 дітей зі стійкими клінічно вираженими порушеннями ЦНС, які підтвержені НСГ-ознаками пошкодження мозкових структур, що виявлені або залишались при повторному обстеженні на 5-7 добу життя та підгрупа 2, яку склали 50 новонароджених без клінічних проявів порушень ЦНС, у яких або не виявлено суттєвих порушень при НСГ дослідженні (31 дитина), або спостерігалися транзиторні зміни, які не зберігались до повторного обстеження (19 дітей). Контрольну групу склали 30 дітей від матерів без герпесвірусної інфекції. Тобто, за нашими даними частота виражених порушень ЦНС у новонароджених від матерів з герпесвірусною інфекцією склала 44,4 %.

3.1 Особливості антенатального розвитку при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією

Аналіз розподілу за віком матерів обстежених дітей (рис. 3.1), показав, що в основній групі більше жінок старшого віку (23,3 % та 13,3 % жінки в основній і контрольній групі мали вік більше 30 років) і у 2,5 разу менше наймолодших (13,3 % та 33,3 % відповідно були у віці до 20 років, $p < 0,05$), можливо це обумовлено зростанням частоти герпесвірусної інфекції з віком. Статистично значимої різниці у розподіл за цим показником у підгрупах основної групи не встановлено, хоча у підгрупі 1 майже в 2 рази менша доля пацієнток віком до 20 років.

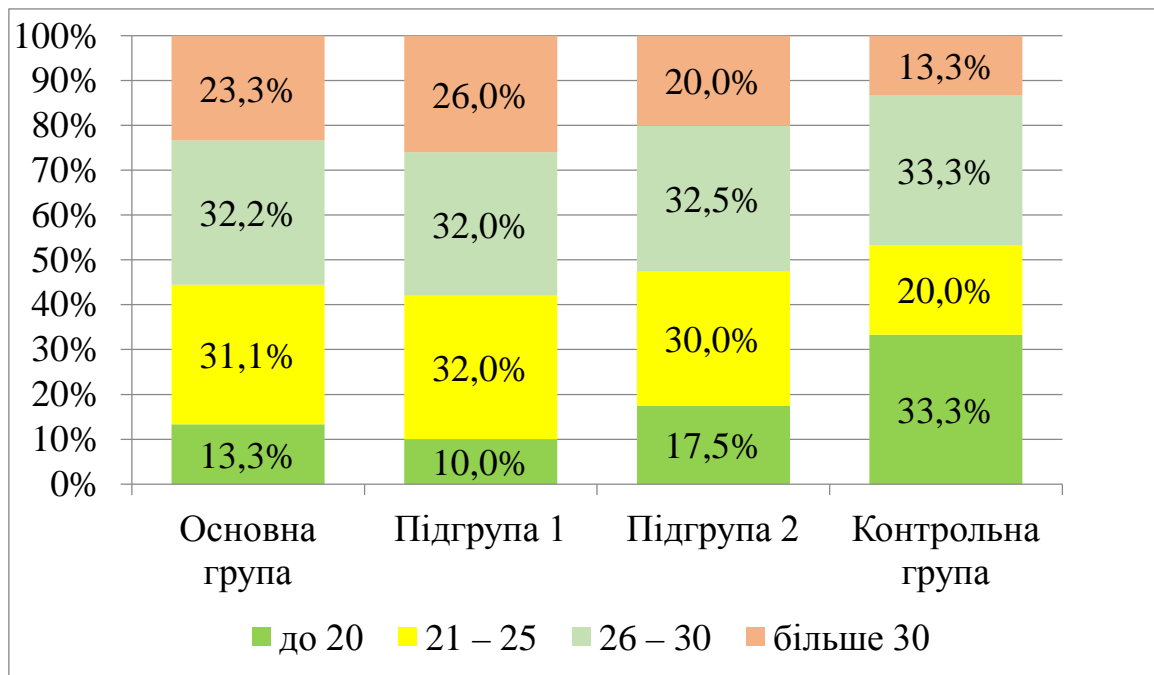


Рисунок 3.1 - Розподіл за віком матерів дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією, %

Як видно з даних таблиці 3.1 серед жінок основної групи була менша частка першовагітних та першородящих, ніж серед жінок контрольної групи, вища у них виявилась і частота викиднів та медичних абортів в анамнезі, особливо у 2 групі обстежених.

Таблиця 3.1

Акушерсько-гінекологічний анамнез матерів дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією, абс.ч. (%)

Показник	Група обстежених							
	Основна, n = 90		Підгрупа 1, n = 40		Підгрупа 2, n = 50		Контрольна, n = 30	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Першовагітні	38	42,2	14	35,0	24	48,0	16	53,3
Першороділлі	47	52,2	17	42,5*#	30	60,0	19	63,3
Викидні	12	13,3*	7	17,5*	5	10,0	1	3,3
Медичні аборти	10	11,1	6	15,0	4	8,0	2	6,7

Примітки:* - різниця з показником пацієнок контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця з показником пацієнок підгрупи 2 достовірна ($p < 0,05$).

Як видно з таблиці 3.2 у переважної більшості жінок основної групи під час вагітності відмічались різноманітні інфекційні захворювання. За перенесеним ГРВІ під час вагітності статистичної різниці не виявлено. Гострий перебіг герпесвірусної інфекції (рецидив або перший епізод) у матерів дітей з більш значимими порушеннями ЦНС (1 підгрупа) відмічено в у 6 разів частіше ніж в підгрупі 2 (25,0 проти 4,0 %, $p < 0,05$), причому у 15,0 % було кілька епізодів загострення за вагітність (проти 2,0 % у підгрупі 1, $p < 0,05$), що відповідає літературним даним про перинатально пошкоджуючий вплив герпесвірусів при гострій формі захворювання. 5 жінок з підгрупи 1 (20,0 % проти 2,0 % у підгрупі 2, $p < 0,05$) повідомили про часті (більше 5 раз на рік) рецидиви герпесвірусної інфекції до вагітності. Більш ніж третина жінок 1 групи відмітила інфекції сечостатевої-сфери (37,5 % проти 14,0 та 16,7 % у підгрупі 2 та в контрольній групі відповідно, $p < 0,05$). У третини (32,5 %)

пацієнок підгрупи 1 відмічена коморбідність герпесвірусної інфекції з іншими інфекціями групи TORCH (проти 16,0 % жінок 2-ої підгрупи, $p < 0,05$).

Таблиця 3.2

Інфекційні захворювання при вагітності матерів дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією, абс.ч. (%)

Показник	Група обстежених							
	Основна, n = 90		Підгрупа 1, n = 40		Підгрупа 2, n = 50		Контрольна, n = 30	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Гострий перебіг герпесвірусної інфекції	12	13,3	10	25,0#	2	4,0	-	-
Кілька епізодів рецидиву	7	7,7	6	15,0#	1	2,0	-	-
ГРВІ	12	13,3	7	17,5	5	10,0	2	6,7
Інфекції сечостатевої сфери	22	24,4	15	37,5*#	7	14,0	5	16,7
Інші інфекції групи TORCH	21	23,3*	13	32,5*#	8	16,0	3	10,0

Примітки:* - різниця з показником пацієнок контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця з показником пацієнок підгрупи 2 достовірна ($p < 0,05$).

Особливості перебігу вагітності та пологів значною мірою визначають стан плода та новонародженого. Подані у таблиці 3.3 дані свідчать про те, що вагітність у жінок основної групи, а особливо в підгрупі 1, протікала ускладненнями. І половина вагітності ускладнилась загрозою її переривання у 27,5 % жінок 1 групи, у третини (32,5 %) - у другій відмічена загроза передчасних пологів. У 2 рази частіше ніж у 2 підгрупі відмічена анемія вагітних Плацентарну недостатність, яка і призводить до перинатальних

ускладнень, діагностовано у половини (52,5 %) вагітних 1 групи. Внутрішньоутробне страждання плода у чверті пацієток 1 групи проявлялось його дистресом (22,5 % проти 8,0 % у жінок підгрупи 2, $p < 0,05$) та затримкою росту (25,0 % проти 10,0 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.3

Ускладнення вагітності матерів дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією, абс.ч. (%)

Показник	Група обстежених							
	Основна, n = 90		Підгрупа 1, n = 40		Підгрупа 2, n = 50		Контрольна, n = 30	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Загроза переривання вагітності	19	21,1	11	27,5	8	16,0	3	10,0
Загроза передчасних пологів	23	25,6*	13	32,5*	10	20,0	2	6,7
Анемія	20	22,2	11	27,5	9	18,0	4	13,3
Плацентарна недостатність	37	41,1*	21	52,5*#	16	32,0	3	10,0
Дистрес плода	13	14,4	9	22,5*#	4	8,0	3	10,0
ЗРП	15	16,7	10	25,0*#	5	10,0	2	6,7
Прееклампсія	10	11,1	6	15,0	4	8,0	2	10,0

Примітки:* - різниця з показником пацієток контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця з показником пацієток підгрупи 2 достовірна ($p < 0,05$).

Наявність порушень материнсько-плацентарно плодового кровообігу визначають за допомогою ультразвукового дослідження з доплерівським скануванням. При цьому найбільш важливими показниками для оцінки стану плода є кровоток в артерії пуповини та середній мозковій артерії плода (табл. 3.4). В основній групі на тлі зростання показників периферичного опору в артерії пуповини відмічено зниження відповідних показників в середній мозковій артерії плода, що вказує на так звану «централізацію» кровоплину

плода, яка є адаптаційним механізмом з метою захистити від пошкодження мозок плода. Вказані зміни особливо виражені у підгрупі 1, що відображає можливість порушень ЦНС, які формуються вже внутрішньоутробно. Для швидкої оцінки стану плода використовують розрахунковий показник - відношення ПІ в середній мозковій артерії плода і ПІ в артерії пуповини, названий церебро-плацентарним відношенням (ЦПВ), для якого розраховані нормативні таблиці згідно термінів вагітності та доступні он-лайн калькулятори. За нашими даними значення цього показника було найнижчим у підгрупі 1 ($1,13 \pm 0,18$) і воно виявилось достовірно нижчим відносно інших груп дослідження і суттєво нижче норми (нижче 95-го центиля) для 34 тижнів вагітності (1,57). Тобто ЦПВ може бути маркером пошкодження ЦНС в антенатальному періоді.

Таблиця 3.4

Ознаки антенального страждання дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією

Показник		Група обстежених			
		Основна, n = 90	Підгрупа 1, n = 40	Підгрупа 2, n = 50	Контрольна, n = 30
Артерії пуповини	ПІ	$1,29 \pm 0,05$	$1,44 \pm 0,05^{* \#}$	$1,23 \pm 0,04$	$1,21 \pm 0,03$
	ІР	$0,71 \pm 0,06^{*}$	$0,82 \pm 0,07^{*}$	$0,65 \pm 0,06$	$0,55 \pm 0,05$
Середня мозкова артерія плода	ПІ	$1,40 \pm 0,07^{*}$	$1,31 \pm 0,06^{* \#}$	$1,52 \pm 0,07$	$1,56 \pm 0,05$
	ІР	$0,72 \pm 0,07$	$0,70 \pm 0,06$	$0,74 \pm 0,05$	$0,79 \pm 0,06$
ЦПВ		$1,55 \pm 0,16^{*}$	$1,13 \pm 0,18^{* \#}$	$1,85 \pm 0,14$	$1,95 \pm 0,12$

Примітки: * - різниця з показником пацієток контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця з показником пацієток підгрупи 2 достовірна ($p < 0,05$).

У жінок основних груп відмічена тенденція до збільшення порушень перебігу пологів (табл. 3.5) з достовірним зростанням частоти порушень у підгрупі 1.

Таблиця 3.5

Ускладнення пологів матерів дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією, абс.ч. (%)

Показник	Група обстежених							
	Основна, n = 90		Підгрупа 1, n = 40		Підгрупа 2, n = 50		Контрольна, n = 30	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Кесарів розтин	17	18,9	11	27,5*#	6	12,0	3	10,0
Передчасні пологи, з них	23	25,6*	15	37,5*#	8	16,0	2	6,7
До 28 тижнів	1	1,1	1	2,5	0	0,0	0	0,0
28-30 тижнів	2	2,2	2	5,0	0	0,0	0	0,0
31-33 тижні	7	7,8	5	12,5	3	6,0	0	0,0
34-36 тижнів	12	13,3	7	17,5	5	10,0	2	6,7
Несвоєчасне відходження навколо-плодових вод	23	25,6*	14	35,0*#	7	14,0	2	6,7
Слабкість пологової діяльності	8	8,9	5	12,5	3	6,0	1	3,3
Швидкі та стрімкі пологи	7	7,8	5	12,5	2	4,0	2	6,7
Дистрес плода	21	23,3*	13	32,5*#	8	16,0	3	10,0

Примітки:* - різниця з показником пацієток контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця з показником пацієток підгрупи 2 достовірна ($p < 0,05$).

Так, майже у третині випадків було застосовано кесарів розтин (27,5 % проти 12,0 % у підгрупі 2, $p < 0,05$). Особливу увагу звертає на себе той факт, що майже у 40,0 % випадків пологи були передчасними (37,5 % проти 16,0 % відповідно, $p < 0,05$). Причому особливо тривожним показником є більш ніж у три рази вища частота народження до 34 тижнів гестації (20,0 % проти 6,0 %, $p < 0,05$), 2 дитини з яких народилось у 28-30 тижнів, а одна – до 28 тижнів

вагітності. Загальновідомо, що недоношеність обумовлює значні порушення ЦНС, тим більші чим нижчий гестаційний вік при народженні. Суттєво вищою була частота несвоєчасного відходження навколоплодових вод, що вказує на підвищення загрози інфікування плода. Страждання плода в пологах відображає у 2 рази вища частота дистресу плода (32,5 % проти 16,0 %, $p < 0,05$).

3.2 Клінічні особливості неонатальної адаптації дітей при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією

Аналіз оцінки новонароджених на першій хвилині після народження за шкалою Апгар у балах показав наступне (рис. 3.2).

Більше половини новонароджених основних груп народилось в асфіксії різного ступеня тяжкості, причому в асфіксії помірного ступеня 62,5 % та 34,0 % дітей 1 та 2 підгруп відповідно ($p < 0,05$) проти 20,0 % дітей групи контролю, тяжкого ступеня – 15,0 % та 2,0 % ($p < 0,05$), в контрольній групі асфіксії тяжкого ступеня не відмічено.

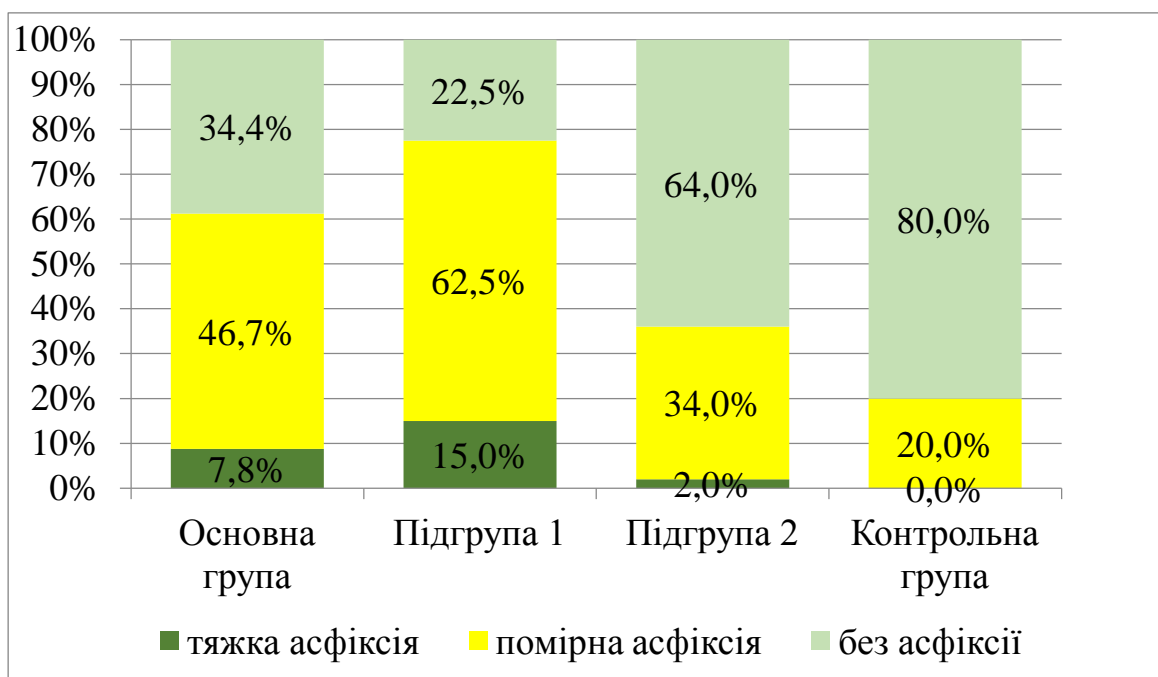


Рисунок 3.2– Розподіл обстежених новонароджених по групам за станом при народженні

Дані про масу тіла новонароджених наведені у табл. 3.6. Переважна більшість новонароджених контрольної групи народилась з масою тіла від 3001 до 3500 г (80,0 %), тоді як у підгрупах 1 і 2 таких було 17,5 % та 56,0 % відповідно ($p < 0,05$).

У підгрупі 1 найбільша частка дітей мала вагу 2501 – 3000 г (35,0 %). Звертає на себе увагу, що майже третина дітей підгрупи 1 народилися зі низькою масою від 2001 до 2500 г. (проти 12,0 % у підгрупі 2, $p < 0,05$), причому 3 (7,5 %) дітей групи мали при народженні дуже низьку масу тіл (менше 1500 г), одна з них була з екстремально низькою масою тіла (до 1000 г). У контрольній групі не відмічено новонароджених з масою тіла менше 2500 г.

Фізіологічне зменшення маси тіла у новонароджених контрольної групи досягало максимальних значень на четверту добу і складало ($7,2 \pm 1,0$) % від загальної маси, тоді як у новонароджених основних груп цей процес затягувався до 7 – 11 діб і максимальна втрата маси складала у дітей 1 групи ($14,0 \pm 1,6$ %, $p < 0,05$). Відновлення маси тіла у новонароджених від здорових матерів починалося на 4 добу, у дітей основної групи - після 7 доби.

Таблиця 3.6

Розподіл новонароджених матерів з герпесвірусною інфекцією за масою тіла при народженні, абс.ч. (%)

Вага, г	Група обстежених							
	Основна, n = 90		Підгрупа 1, n = 40		Підгрупа 2, n = 50		Контрольна, n = 30	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
до 1500	3	3,3	3	7,5	0	0,0	0	0,0
1500-2000	7	7,8	5	12,5	2	4,0	0	0,0
2001 - 2500	17	18,9	11	27,5#	6	12,0	0	0,0
2501 - 3000	26	28,9*	14	35,0*	12	24,0*	2	6,7
3001 - 3500	35	38,9*	7	17,5*#	28	56,0*	24	80,0
3501 - 4000	2	2,2*	0	0,0	2	4,0	4	13,3

Примітки:* - різниця з показником дітей контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця з показником дітей підгрупи 2 достовірна ($p < 0,05$).

Клінічні прояви неврологічних порушень зустрічались у переважної більшості новонароджених основних груп і відзначались поліморфізмом (таблиця 3.7). Зміни м'язового тонузу спостерігались у переважної більшості дітей 1 групи (77,5 %) та у половини дітей 2 групи (40,0 %, $p < 0,05$), у більшості дітей основних груп спостерігались нестійкі фізіологічні рефлекси (80,0 % і 56,0 % відповідно у дітей 1 і 2 групи, $p < 0,05$), висока частота порушень рухової активності та синдрому нервово-рефлекторної збудливості. У 3 (7,5 %) дітей підгрупи 1 відмічались судоми, а у 1 (2,5 %) дитини – кома.

Таблиця 3.7

Клінічні прояви неврологічних порушень, абс.ч. (%)

	Група обстежених							
	Основна, n = 90		Підгрупа 1, n = 40		Підгрупа 2, n = 50		Контрольна, n = 30	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Зміни м'язового тонузу	51	56,7*	31	77,5*#	20	40,0*	5	16,7
Нестійкі фізіологічні рефлекси	60	66,7*	32	80,0*#	28	56,0*	4	13,3
Розлади рухової активності	39	43,3*	22	55,0*#	17	34,0*	1	3,3
Синдром нервово-рефлекторної збудливості	26	28,9	13	32,5	13	26,0	6	20,0
Синдром пригнічення	16	17,8*	10	25,0*	6	12,0	1	3,3
Судоми	4	4,4	3	7,5	1	2,0	-	-
Кома	1	1,1	1	2,5	0	0,0	-	-

Примітки:* - різниця з показником дітей контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця з показником дітей підгрупи 2 достовірна ($p < 0,05$).

На тлі неврологічних порушень у новонароджених основних груп розвивались і інші дизадаптаційні синдроми (рис. 3.3), найчастішими з яких були гастроінтестинальний синдром (50,0 %) та респіраторний дистрес-синдром (45,0 %).

Слід відмітити, високу частоту геморагічного синдрому, особливо у дітей 1 підгрупи (30,0 %), при чому в основному за рахунок петехіальних крововиливів, що може бути відображенням судинних розладів.

У 12 (13,3 %) новонароджених клінічно та рентгенологічно було діагностовано пневмонію: 10 (25,0 %) дітей з підгрупи 1 проти 2 (4,0 %) – з підгрупи 2 ($p < 0,05$).

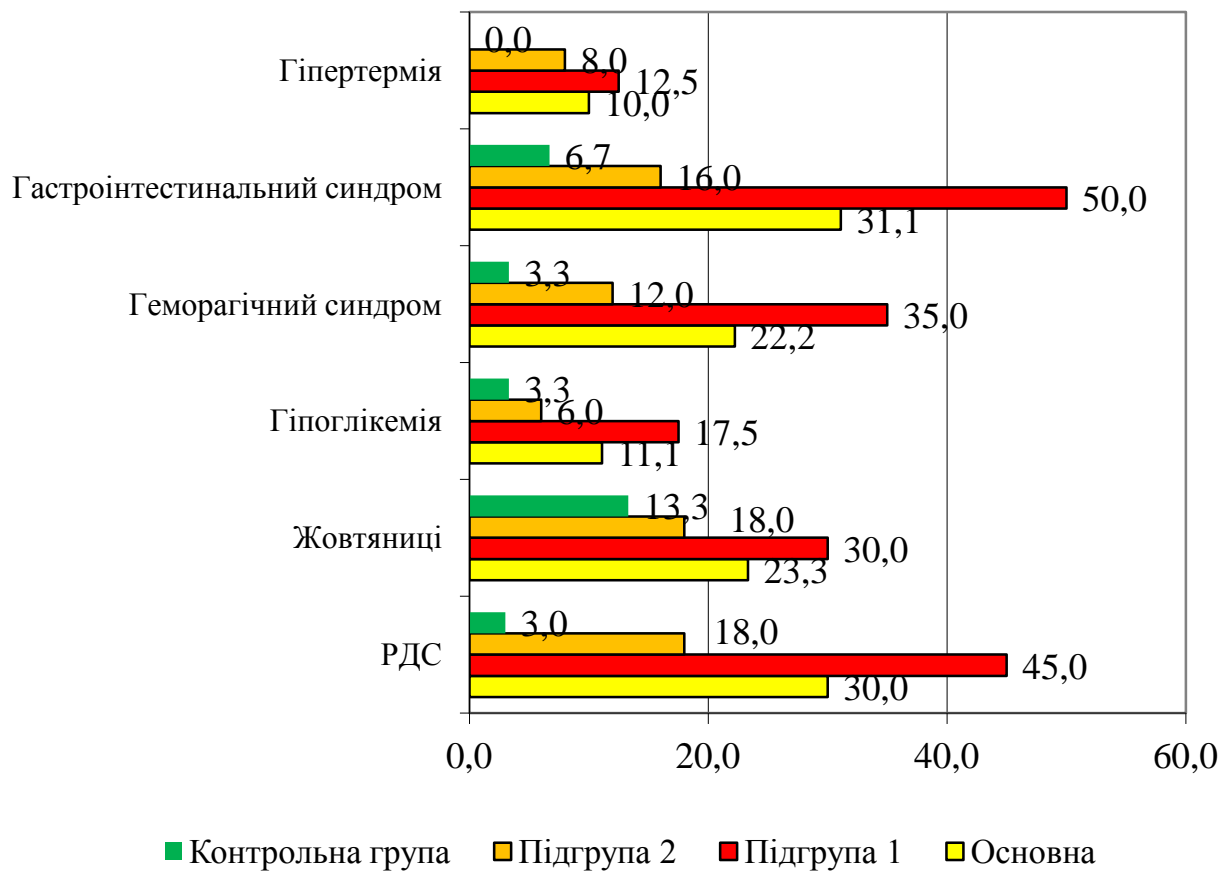


Рисунок 3.3 – Вираженість дизадаптаційних синдромів у новонароджених, %

Клінічними проявами синдрому дихальних розладів у новонароджених з пневмонією були: тахіпное, порушення ритму дихання, ціаноз, втягування міжреберних проміжків, респіраторний стогін, роздування крил носа.

Клінічна оцінка ступеня тяжкості дихальної недостатності у новонароджених проводилась за спрощеною шкалою ВООЗ, 2003, розподіл дітей в основній групі та підгрупах за тяжкістю РДС представлено на рис. 3.4.

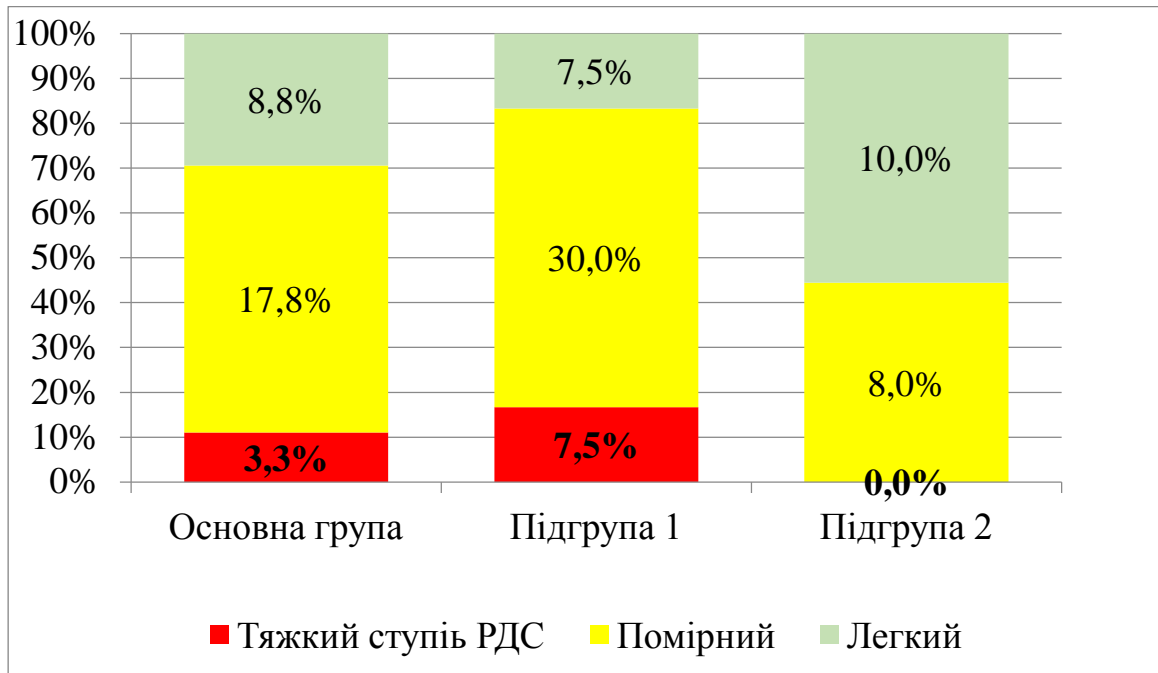


Рисунок 3.4 – Розподіл новонароджених за ступенем тяжкості дихальної недостатності, %

Як видно з рисунку тяжкий ступінь дихальної недостатності спостерігалась лише у 7,5 % дітей 1 підгрупи, тоді як у 2 групі таких дітей не було, помірний РДС діагностовано у 30,0 % дітей 1 підгрупи проти 8,0 % дітей у підгрупі 2 ($p < 0,05$).

В залежності ступеня дихальної недостатності діти потребували проведення респіраторної терапії (кисневий намет, ШВЛ).

Порушення мікроциркуляції відображають також результати оцінювання тривалості симптому «блідості плями» (зворотного наповнення капілярного ложа, один з симптомів декомпенсації периферичного кровотоку), причому більше 3 секунд цей синдром зустрічався у 22 (55,0 %) дітей 1 підгрупи та у 5 (10,0 %) дітей 2 підгрупи.

Про вираженість запального процесу можна судити за даними розгорнутого аналізу крові, результати якого представлено в таблиці 3.8. З даних таблиці видно, що у дітей основних груп, особливо в підгрупі 1, має

місце зсув лейкоцитарної формули „вліво” з високим вмістом палочкоядерних форм, появою незрілих клітин (мієлоцити).

Таблиця 3.8

Показники розгорнутого аналізу крові дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією

	Група обстежених			
	Основна, n = 90	Підгрупа 1, n = 40	Підгрупа 2, n = 50	Контрольна, n = 30
Гемоглобін, г/л	156,2±10,2	148,9±10,1	165,4±8,2	180,5±12,3
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,58±0,212	4,20±0,15	4,81±0,22	5,15±0,25
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	233,7±16,9	220,8±18,9	241,4±16,3	262,2±17,3
Гематокрит, %	51,7±4,2	49,5±2,6	53,3±4,1	58,3±4,4
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	17,50±6,4	20,86±2,6*	17,50±6,4	15,6±2,0
лімфоцити, %	34,5±3,18*	29,09±2,92*	36,5±3,18	43,8±2,51
моноцити, %	7,5±0,9	8,36±0,72*	6,5±0,8	4,64±0,56
еозинофіли, %	2,26±0,5	1,91±0,4	2,67±0,3	2,5±0,2
мієлоцити, %	1,92±0,3	2,00±0,4	1,80±0,3	-
нейтрофіли палочкоядерні, %	12,73±2,11*	15,09±2,08*#	10,71±2,07*	4,3±0,57
нейтрофіли сегментоядерні, %	51,64±4,21	52,27±4,14	51,64±4,21	56,5±2,2

Примітки: * - різниця з показником дітей контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця з показником дітей підгрупи 2 достовірна ($p < 0,05$).

Так, у дітей 1 підгрупи спостерігалось $15,09 \pm 2,08$ % палочкоядерних лейкоцитів, 2 підгрупи - $10,71 \pm 2,07$ % проти $4,3 \pm 0,57$ % у дітей контрольної групи ($p < 0,05$) ($p < 0,05$). Також відмічалось достовірне збільшення рівня моноцитів у дітей 1 підгрупи ($8,36 \pm 0,72$ % проти $6,5 \pm 0,8$ % та $4,64 \pm 0,56$ % відповідно, $p < 0,05$).

Слід відмітити, що у дітей основних груп на тлі вираженого лейкоцитозу спостерігались зниження кількості лімфоцитів, а у $20,0$ % дітей 1 підгрупи та 14

% - 2 підгрупи їх значення не перевищувало 10 %, що вказує на порушення імунної відповіді на вплив інфекційного агенту. У 15,0 % дітей 1 підгрупи та 6 % дітей 2 групи на 1-2 добу відмічалась помірна тромбоцитопенія (рівень тромбоцитів знижувався до 150×10^9), що характерно для гострих запальних процесів.

3.3. Результати нейросонографічного обстеження структур головного мозку та мозкової гемодинаміки в динаміці неонатального періоду у дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією

Враховуючи високу частоту неврологічних порушень у новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією проведено нейросонографічне обстеження структур головного мозку та мозкової гемодинаміки в динаміці неонатального періоду

На 1 добу життя нейросонографічне дослідження виявило високу частоту ультразвукових ознак порушень структур головного мозку у дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Показники нейросонографії обстежених новонароджених на 1-2 (1-ший рядок) та 5-7 (2-й рядок) добу життя

	Група обстежених			
	Основна, n = 90	Підгрупа 1, n = 40	Підгрупа 2, n = 50	Контрольна , n = 30
1	2	3	4	5
Міжшлуночкова асиметрія, %	5 (5,5)	3 (7,5)	2 (4,0)	-
	5 (5,5)	5 (12,5)	-	-
Ширина III шлуночка, мм	2,11±0,14	(1,91±0,12)*	2,23±0,08	2,46±0,15
	3,43±0,36	(4,66±0,22)*#	2,96±0,15	3,11±0,32
Бокові шлуночки, мм	6,4±0,61	(8,10±0,37)*#	5,94±0,56	5,11±0,52
	- передній ріг	6,82±0,57	(8,37±0,29)*#	5,68±0,34
- тіло	5,18±0,39	5,65±0,37	4,92±0,32	4,63±0,41
	6,88±0,41	(8,54±0,25)*#	5,87±0,23	6,19±0,35

Закінчення табл. 3.9

1	2	3	4	5
- задній ріг	11,47±0,63	(12,57±0,58)*#	10,96±0,15	10,16±0,29
	13,36±0,81	(15,27±0,72)*	11,33±0,31	10,93±0,34
Рідина у порожнині прозорої перетинки, абс.ч. (%)	30 (33,3)	19 (47,5) *#	11 (22,0)	1 (3,3)
	26 (28,9)	20 (50,0)*#	6 (12,0)	1 (3,3)
Ширина судинного сплетіння на рівні тіла бокового шлуночка, мм	(6,25±0,47)*	(8,12±0,23)*#	5,12±0,45	4,20±0,16
	6,08±0,36	(8,90±0,20)*#	4,92±0,13	5,53±0,17
Внутрішньо-шлуночкові крововиливи за ступенями, абс.ч. (%): I	34 (37,8)	22 (55,0)#	12 (24,0)	-
	24 (26,7)	18 (45,0)#	6 (12,0)	-
II	7 (7,8)	5 (12,5) *#	2 (4,0)	-
	5 (5,6)	4 (10,0)*	1 (2,0)	-
III	3 (3,3)	3 (7,5)	-	-
	4 (4,4)	4 (10,0)	-	-
IV	2 (2,2)	2 (5,0)	-	-
	2 (2,2)	2 (5,0)	-	-
Перивентрикулярна лейкомаляція, абс.ч. (%)	10 (11,1)	6 (17,5)#	4 (8,0)	-
	10 (11,1)	8 (20,0)#	2 (4,0)	-
Кісти	14 (15,6)	8 (20,0)	6 (12,0)	-
	18 (20,0)	11 (27,5)	7 (14,0)	-
Кальцифікати	9 (10,0)	7 (14,0)*	2 (4,0)	-
	11 (12,2)	9 (18,0)*	2 (4,0)	-
Вазогенний набряк мозку, абс.ч. (%):	50 (55,6)	29 (72,5)#	21 (42,0)	-
	23 (25,6)	19 (47,5)#	4 (8,0)	-

Примітки: * - різниця з показником дітей контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця з показником дітей підгрупи 2 достовірна ($p < 0,05$).

Наявність рідини у порожнині прозорої перетинки (47,5 та 22,0 % відповідно у дітей 1 та 2 підгруп проти 3,3 % у новонароджених контрольної групи, $p < 0,05$) вказує на порушення з боку ЦНС, обумовлені набряком головного мозку, що підтверджується більш високими показниками вентрикулометрії.

Внутрішньошлуночкові крововиливи I ступеня виявлені у 55,0 % новонароджених 1 підгрупи проти 24,0 % у дітей 2 підгрупи ($p < 0,05$), більш тяжкі (II ступеня) – виявлені відповідно у 12,5 і 4,0 % дітей 1 та 2 підгруп відповідно. Крім того, у 3 (7,5 %) дітей 1 підгрупи спостерігались ВШК III ступеня, а у 2 (5,0 %) навіть IV ступеня тяжкості.

УЗД ознаки вазогенного набряку мозку діагностовані у 72,5 та 42,0 % дітей 1 та 2 підгруп відповідно ($p < 0,05$) і не відмічались у новонароджених контрольної групи. У 17,5 % дітей 1 підгрупи спостерігалась перивентрикулярна лейкомаляція (проти 8,0 % у підгрупі 2, $p < 0,05$).

Особливо слід відмітити наявність кіст та кальцифікатів у структурах мозку дітей основних груп, що за даними літератури вважається ознаками внутрішньоутробного інфікування герпесвірусною інфекцією. Причому кальцифікати зустрічались у 3,5 рази частіше у підгрупі 1 відносно підгрупи 2 (14,0 % проти 4,0 %, $p < 0,05$).

На 5-7 добу життя (див. табл. 3.9) прояви набряку мозку лишилися у 47,5 % дітей 1 підгрупи, у 12,5 % - спостерігалась міжшлуночкова асиметрія, зберігались розширення бокових шлуночків, в основному задній ріг ($15,27 \pm 0,72$ мм у новонароджених 1 підгрупи проти $11,33 \pm 0,31$ мм у дітей 2 підгрупи та $10,93 \pm 0,34$ мм - контрольної групи, $p < 0,05$), також більшою була ширина судинного сплетіння ($8,90 \pm 0,20$ мм проти $4,92 \pm 0,13$ та $5,53 \pm 0,17$ мм відповідно, $p < 0,05$). Частота виявлена кіст завдяки зменшенню набряку мозкових структур дещо підвищилась і склала 27,5 та 14,0 % у 1 та 2 підгрупі дітей, те ж стосується і кальцифікатів, які відмічено у 18,0 % дітей 1 підгрупи.

У 70,0 % дітей 1 підгрупи зберігались ознаки внутрішньо-шлуночкових крововиливів (45,0 % та 10,0 % - I та II ступеня, а у 15,0 % - III і IV ступеня). У

2 підгрупі ВШК I ступеня зберігались у 6 (12,0 %) дітей, II ступеня – у 1 (2,0 %) дитини.

Допплерометричне дослідження обстежених новонароджених (табл.3.10) показало, що на 1 добу життя у дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією виявлено зниження швидкості кровотоку у басейні середньої мозкової артерії, більш виражене у дітей 1 підгрупи.

Таблиця 3.10

Показники доплерометрії у басейні середньої мозкової артерії новонароджених на 1-2 (1-ший рядок) та 5-7 (2-й рядок)

	Група обстежених			
	Основна, n = 90	Підгрупа 1, n = 40	Підгрупа 2, n = 50	Контрольна, n = 30
Максимальна швидкість кровотоку, м/с	0,27±0,07	(0,22±0,06)*#	0,33±0,05	0,38±0,06
	0,36±0,04	(0,30±0,02)*#	0,48±0,03	0,51±0,04
Мінімальна швидкість кровотоку, м/с	0,07±0,02	(0,03±0,01)*#	0,09±0,02	0,11±0,04
	0,11±0,05	(0,06±0,03)*#	0,15±0,05	0,16±0,02
Пульсовий індекс	(1,41±0,04)*	(1,52±0,13)*#	(1,31±0,04)*	1,20±0,06
	1,21±0,22	(1,44±0,21)*#	1,15±0,02	1,14±0,03
Резистентний індекс	0,76±0,04	(0,86±0,01)*#	0,72±0,02	0,71±0,07
	0,72±0,04	(0,80±0,03)*#	0,69±0,03	0,68±0,03

Примітки:* - різниця з показником дітей контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця з показником дітей підгрупи 2 достовірна ($p < 0,05$).

В динаміці неонатального періоду швидкість кровотоку має тенденцію до зростання, але у дітей 1 підгрупи лишається достовірно зниженою, як відносно показників дітей 2 підгрупи, так і контрольної групи. Так, максимальна швидкість кровотоку склала на 5-7 добу життя $0,30\pm 0,02$ м/с проти $0,48\pm 0,03$ та $0,51\pm 0,04$ м/с відповідно ($p < 0,05$).

На 1-2 добу у дітей обох основних груп виявлено достовірне вище значення пульсового індексу у басейні середньої мозкової артерії порівняно,

при цьому показник дітей 1 підгрупи був достовірно вищим за показник дітей 2 групи. Резистентний індекс був суттєво підвищеним лише у дітей 1 підгрупи. В динаміці неонатального періоду відмічена тенденція до зниження досліджених індексів, проте у дітей 1 підгрупи вони лишались суттєво підвищеними відносно показників дітей 2 підгрупи та контрольної групи. Так, дослідженнями на 5-7 добу встановлено значення пульсового індексу $1,44 \pm 0,21$ у дітей 2 групи проти $1,15 \pm 0,02$ та $1,14 \pm 0,03$ відповідно у новонароджених 2 підгрупи та контрольної групи ($p < 0,05$). Резистентний індекс склав $0,80 \pm 0,03$ проти $0,69 \pm 0,03$ та $0,68 \pm 0,03$ відповідно ($p < 0,05$).

Також високим є значення пульсового індексу середньої мозкової артерії ($p < 0,05$), причому підвищення цих показників у дітей 1 підгрупи зберігається до 7 доби життя ($p < 0,05$). Порушення гемодинаміки підтверджується зменшенням швидкості кровотоку у дітей основних підгруп ($p < 0,05$)

Такі зміни у басейні середньої мозкової артерії свідчать про порушення мозкової мікроциркуляції, що на тлі набряку мозку, який виявлено більше ніж у половини дітей на фоні перенесеної асфіксії є субстратом для розвитку неврологічних порушень.

3.4 Розвиток дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами протягом 1 року життя

Діти з неврологічними проблемами на першому році життя мають схожі захворювання і в подальшому. Багато наукових досліджень останніх років показали — перинатальні ушкодження нервової системи винятково часті й у більшості випадків не проходять без наслідків. У частини дітей неврологічні грубі порушення, які практично не регресують і призводять до стійкої інвалідності. У іншій групі пацієнтів симптоми перинатального ушкодження поступово зменшуються, залишаючись мінімальним осередковим неврологічним дефіцитом, і тоді ми говоримо про залишкові явища. Недооціненими зазвичай залишаються ті діти, які мають неврологічні прояви, що були транзиторними чи мінімальними. В подальшому саме у таких

пацієнтів з розвитком органів і систем організму, зі зростанням навантажень, з'являються неврологічні та соматичні порушення, які обумовлені перинатальними порушеннями.

Етіологічні фактори, що спричиняють пошкодження нервової системи плода та новонароджених, можуть впливати у внутрішньоутробному, інтранатальному та неонатальному періодах, а інфекційні та генетичні фактори мають зумовлююче значення ще до зачаття.

Необхідно привернути увагу лікарів до значущості навіть негрубої неврологічної симптоматики, виявленої в перші години та дні життя та її взаємозв'язку з численними порушеннями у дітей в подальшому.

Для вивчення впливу внутрішньоутробного інфікування на подальший розвиток дитини, зокрема на стан ЦНС, нами проведено динамічне спостереження за 60 дітьми: 30 дітей з підгрупи 1 та 30 немовлят з підгрупи 2.

У віці 1 місяць всім дітям проведено НСГ головного мозку, УЗД внутрішніх органів, огляд педіатра, невролога та офтальмолога.

23 (76,7 %) дітей 1 групи та 27 (90,0 %) – 2 групи перебували на грудному вигодовуванні. Відсутність грудного вигодовування можна пояснити проблемами з лактацією у матері або її небажанням вигодовувати груддю. У 8 (26,7 %) дітей 1 групи та 4 (13,3 %) – 2 групи відмічено відставання у фізичному розвитку, що проявлялось недостатнім набором маси тіла (20-30 %). У 9 (30,0 %) та 6 (20,0 %) дітей 1 та 2 групи відмічались ознаки дисбактеріозу різного ступеня тяжкості, основними збудниками, які провокували цей стан були клебсієла, золотистий стафілокок, гриби рода Кандіда. У 9 (30,0 %) та 7 (23,3 %) дітей по групах відповідно діагностована анемія різного ступеня тяжкості.

У дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами при огляді відмічалось підвищення м'язевого тону (30,0 % та 20,0 % дітей 1 та 2 групи), зниження м'язевого тону (23,3 % та 13,3 % по групах), нестійкі фізіологічні рефлекси (23,3 та 10,0 %), зниження колінних та брюшних рефлексів, тремор ручок та підборіддя (23,3 та 10,0 % відповідно). Ці зміни підтверджувались ознаками ліквородинамічних порушень, виявлених при НСГ (табл. 3.11).

Показники нейросонографії обстежених новонароджених у віці 1 місяць

Показник	Група обстежених	
	1 підгрупа, n=30	2 підгрупа, n=30
Локальний набряк церебральних структур	6 (20,0)*	1 (3,3)
Наявність міжшлуночкової асиметрії	5 (16,7)*	1 (3,3)
Вентрикулодилатація без ПІВК	6 (20,0)*	2 (6,6)
Наявність кіст	8 (26,7)	4 (13,3)
Розширення зовнішніх лікворних просторів	8 (26,7)*	3 (10,0)

Примітка. * - різниця достовірна відносно показника дітей 2 підгрупи ($p < 0,05$)

За даними НСГ у частини дітей зберігається розширення зовнішніх лікворних просторів та локальний набряк церебральних структур. При цьому у дітей 1 підгрупи значно частіше відмічається міжшлункова асиметрія (20,0 проти 3,3 %, $p < 0,05$) та вентрикулодилатація (20,0 проти 6,6 %, $p < 0,05$). На тлі лікводинамічних порушень у дітей обох підгруп досить часто відмічаються кісти (у підгрупі 1 їх частота у 2 рази вища 26,7 проти 10,0 %).

Поряд з цим у 26,7 % дітей 1 підгрупи та 13,3 % – 2 групи спостерігались гастроінтестинальні реакції у вигляді зригування молоком, гикавки. У 20,0 % дітей 1 підгрупи відмічено в'яле смоктання.

При ехокардіографії у 8 (16,7 %) та 3 (10,0 %) дітей 1 та 2 підгрупи виявлено наявність додаткових хорд в серці, у 6 (20,0 %) та 3 (10,0 %) дітей відповідно, відкрите овальне вікно у 5 (16,7 %) та 3 (10,0 %) дітей. При УЗД внутрішніх органів відмічена наявність перетинки жовчного міхура у 2 (6,7 %) дітей 1 підгрупи та 1 (3,3 %) дитини 2 підгрупи. Також у 2 (6,7 %) та 1 (3,3 %) дітей 1 та 2 підгрупи спостерігалась пієлоектазія.

Звертає на себе висока частота алергічних проявів (23,3 та 13,3 % у дітей 1 та 2 підгрупи) та анемії (у 30,0 та 13,3 % дітей відповідно).

Оцінка психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс показала його достовірне зниження у дітей 1 підгрупи ($6,5 \pm 2,7$ балу проти $12,3 \pm 2,1$ балу, $p < 0,05$), особливо у патернах «моторика» та «очі і руки».

Отже у віці 1 місяця у дітей, які перенесли внутрішньоутробне інфікуванням герпесвірусами, виявлені різні відхилення у стані здоров'я, затримку психомоторного розвитку, тобто вони потребують подальшого ретельного нагляду та відповідного лікування.

Динамічні спостереження до 6 місячного віку у дітей після внутрішньоутробного інфікування герпесвірусами виявили певні порушення стану здоров'я. Зниження м'язевого тону та рухливої активності спостерігалось у 6 (20,0 %) та 3 (10,0 %) дітей 1 та 2 підгрупи. У 7 (23,3 %) та 1 (3,3 %) відповідно ($p < 0,05$) зберігались знижені брюшні, колінні та сухожильні рефлекси.

Оцінка статички та моторного розвитку за Денверською шкалою встановила, що відставання у розвитку більшості дітей першої підгрупи: у шестимісячному віці у 19 (63,3 %) він відповідав 3-4 місяцям, тоді як у підгрупі 2 у 5 (16,7 %) відмічена незначна затримка, їх розвиток відповідав 4-5 місячному віку. Цим результатам відповідала і оцінка психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс ($43,5 \pm 6,1$ балу у дітей 1 підгрупи проти $65,2 \pm 5,9$ балу у підгрупі 2, $p < 0,05$).

В таблиці 3.12 відмічені захворювання, які зустрічались у обстежених дітей на протязі перших 6 місяців розвитку.

Високий рівень уражень ЦНС у дітей після внутрішньоутробного інфікування герпесвірусами, що проявлялось перинатальною енцефалопатією (26,7 та 3,3 % у дітей 1 та 2 підгрупи, $p < 0,05$), гідроцефалічним (30,0 та 6,7 %, $p < 0,05$) та судомним синдромом. 3 (10,0 %) дітей 1 підгрупи потребували стаціонарного лікування у неврологічному відділенні: 2 дитини з наростаючою вентрикулодилатацією і 1 – з судомним синдромом.

Захворювання обстежених новонароджених на протязі перших 6 місяців розвитку

Показник	Група обстежених	
	1 підгрупа, n=30	2 підгрупа, n=30
Перинатальна енцефалопатія	8 (26,7) *	1 (3,3)
Гідроцефалічний синдром	9 (30,0) *	2 (6,7)
Гострі респіраторно-вірусні захворювання	3 (10,0)	2 (6,7)
Ознаки бронхо-легеневої дисплазії	5 (16,7)*	1 (3,3)
Алергія	8 (26,7)	4 (13,3)
Дисбактеріоз	10 (33,3)	5 (16,7)
Грибкові захворювання (стоматити)	8 (26,7)	3 (10,0)
Дисплазія кульшових суглобів	3 (10,0)	3 (10,0)
Гнійничкові захворювання (панариції)	1 (3,3)	-
Кон'юнктивіт	4 (13,3)	2 (6,7)
Анемія	7 (23,3)	4 (13,3)

Примітка. * - різниця достовірна відносно показника дітей 2 підгрупи ($p < 0,05$)

За даними НСГ (табл. 3.13) у віці 6 місяців відмічено деяке покращення стану мозкових структур, особливо у дітей 2 підгрупи. Проте у дітей 1 підгрупи майже в 6 разів вища частота міжшлуночкової асиметрії та вентрикулодилатація (16,7 проти 3,3 %, $p < 0,05$).

Отже, у віці 6 місяців діти після внутрішньоутробного інфікування мають певні відхилення у стані здоров'я, найбільш це проявляється порушеннями з боку ЦНС, затримкою психомоторного розвитку, дисбактеріозами, на тлі зниженого імунітету та підвищеної алергізації організму.

Показники нейросонографії обстежених новонароджених у віці 6 місяців

Показник	Група обстежених	
	1 підгрупа, n=30	2 підгрупа, n=30
Локальний набряк церебральних структур	2 (6,7)	-
Наявність міжшлуночкової асиметрії	5 (16,7)*	1 (3,3)
Вентрикулодилатація без ПІВК	5 (16,7)*	1 (3,3)
Наявність кіст	6 (20,0)	3 (10,0)
Розширення зовнішніх лікворних просторів	6 (20,0)	2 (6,6)

Примітка. * - різниця достовірна відносно показника дітей 2 підгрупи ($p < 0,05$)

При динамічному спостереженні до 1 року загальний рівень захворюваності обстежених дітей лишався високим, на що вказує висока частоти додаткових (незапланованих) звертань до вузьких спеціалістів (табл.3.14). Найчастіше діти потребували звертання до невролога, імунолога та алерголога. Частота звертань до невролога у підгрупі 1 перевищила таку у підгрупі 2 в 2,4 разу і склала 2,6 на 1 дитину.

Найбільш часто зустрічались нозологічні форми захворювань, які представлені в табл. 3.15. У цих дітей відмічено високий рівень інфекційних захворювань, як вірусних, так і запальних. Загальний рівень захворюваності за цей період у дітей 1 групи склав 73,3 % (проти 36,7 % у дітей 2 групи, $p < 0,05$).

Необхідно відмітити, що 1 дитина 1 підгрупи з гідроцефалією потребувала хірургічного лікування, 3 дитини з перинатальною енцефалопатією потребували стаціонарного лікування.

Частота додаткових звертань дітей основних груп до вузьких спеціалістів на протязі 1 року життя

Спеціаліст	Група обстежених			
	1 підгрупа, n=30		2 підгрупа, n=30	
	Всього	На 1 дитину	Всього	На 1 дитину
Невролог	78	2,6	33	1,1
Кардіолог	12	0,4	9	0,3
Окуліст	12	0,4	9	0,3
Ортопед	12	0,4	15	0,5
Імунолог	48	1,6	36	1,2
Алерголог	24	0,8	18	0,6
Лор	18	0,6	18	0,6
Гематолог	3	0,1	3	0,1
Гастроентеролог	9	0,3	12	0,4

Таблиця 3.15

Захворювання обстежених новонароджених у віці від 6 місяців до 1 року

Показник	Група обстежених	
	1 підгрупа, n=30	2 підгрупа, n=30
Перинатальна енцефалопатія	5 (16,7)*	1 (3,3)
Гідроцефалічний синдром	2 (6,7)	-
Гострі респіраторно-вірусні захворювання	7 (14,6)	4 (13,3)
Алергії (алергічні дерматити)	8 (26,7)	4 (13,3)
Дисбактеріоз	5 (16,7)	2 (6,6)
Анемія	4 (13,3)	-
Запальні захворювання:		
- пневмонія	2 (6,7)	-
- отит	4 (13,3)	2 (6,6)
- пієлонефрит	1 (3,3)	-

Примітка. * - різниця достовірна відносно показника дітей 2 підгрупи ($p < 0,05$)

НСГ-ознаки порушень структур головного лишались лише у 2 дітей підгрупи 2 у вигляді кіст і розширення лікворних просторів (табл. 3.16), тоді як нейросонографічна картина майже не змінилась відносно такої у 6 місяців у дітей 1 підгрупи.

Таблиця 3.16

Показники нейросонографії обстежених новонароджених у віці 1 рік

Показник	Група обстежених	
	1 підгрупа, n=30	2 підгрупа, n=30
Локальний набряк церебральних структур	2 (6,7)	-
Наявність міжшлуночкової асиметрії	4 (13,3)	-
Вентрикулодилатація без ПІВК	5 (16,7)	-
Наявність кіст	5 (16,7)	2 (6,6)
Розширення зовнішніх лікворних просторів	6 (20,0)	1 (3,3)

Примітка. * - різниця достовірна відносно показника дітей 2 підгрупи ($p < 0,05$)

За статикою та моторним розвитком згідно Денверської шкали відставання у розвитку на 2-4 місяці встановлено у переважній більшості дітей (73,3 %) підгрупи 1, тоді як у підгрупі 2 у лише 4 (13,3 %) лишилась незначна затримка на 1-2 місяці. Відповідно суттєво зниженою була і оцінка психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс ($103,6 \pm 8,4$ балу у дітей 1 підгрупи проти $138,2 \pm 6,4$ балу у підгрупі 2, $p < 0,05$).

Випадків малюкової смерті у обстежених дітей не відмічено. Перинатальні порушення ЦНС призвели до інвалідизації 2 (6,7 %) дітей.

Отже, за нашими даними частота виражених порушень ЦНС у новонароджених від матерів з герпесвірусною інфекцією склала 44,4 %. Розвиток таких порушень тісно пов'язаний з акушерсько-гінекологічним анамнезом та перебігом вагітності. Найбільш негативними чинниками є

загострення або перший епізод інфекції при вагітності, а також часті рецидиви в анамнезі. Певну роль відіграє паритет, викидні та медичні аборти в анамнезі, коморбідність з інфекціями сечо-статевої сфери, іншими інфекціями групи TORCH, загроза передчасних пологів, плацентарна недостатність, дистрес та затримка розвитку плода при даній вагітності. Значимими негативними чинниками є передчасні пологи та застосування кесаревого розтину.

Стан дітей основних груп при народженні був незадовільним, у 15,0 % дітей з порушеннями ЦНС відмічена тяжка асфіксія при народженні, 47,5 % - мали низьку масу тіла, причому 20,0 % - дуже низьку та екстремально низьку.

Клінічні прояви неврологічних порушень відзначались поліморфізмом: зміни м'язового тону (77,5 % проти 40,0 % у дітей без виражених порушень ЦНС, $p < 0,05$), нестійкі фізіологічні рефлекси (80,0 % і 56,0 %, $p < 0,05$), порушення рухової активності та синдром нервово-рефлекторної збудливості. У 7,5 % відмічались судоми, а у 2,5 % – кома. На тлі неврологічних порушень у новонароджених основних груп розвивались і інші дизадаптаційні синдроми, найчастішими з яких були гастроінтестинальний синдром (50,0 %) та респіраторний дистрес-синдром (45,0 %), у 7,5 % - тяжкий ступінь РДС, у 30,0 % - геморагічний синдром. У 25,0 % дітей діагностовано пневмонію.

При проведенні нейросонографії головного мозку виявлені наступні зміни його структур УЗД ознаки вазогенного набряку мозку (72,5 % та 47,5 % при першому та другому обстеженні), перивентрикулярна лейкомаляція (17,5 % та 25,0 %), кісти та кальцифікати, міжшлуночкова асиметрія, розширення бокових шлуночків, в основному задній ріг ($15,27 \pm 0,72$ мм проти $11,33 \pm 0,31$ мм, $p < 0,05$), більша ширина судинного сплетіння, внутрішньо-шлуночкові крововиливи (80,0 % та 70,0 %).

Виявлені порушення гемодинаміки за показниками доплерометрії у басейні середньої мозкової артерії новонароджених (достовірно зменшення швидкості кровотоку та зростання індексів резистентності) на тлі набряку мозку є субстратом для розвитку неврологічних порушень.

Проведені катамнестичні дослідження дітей з внутрішньоутробним інфікуванням протягом 1 року життя виявили високу загальну захворюваність.

На тлі високої частоти порушень ЦНС, зниження рефлексів та м'язевого тонузу відмічався високий рівень інфекційних та гнійно-запальних захворювань, дисбактеріозів та алергій, висока частота анемій. Виявлено суттєве відставання статички та рухових функцій (Денверська шкала) та психо-моторного розвитку (шкала Гріффітс). Випадків малюкової смерті у обстежених новонароджених не відмічено. Перинатальні порушення ЦНС призвели до інвалідизації 2 (4,1 %) дітей.

Отже, діти, які перенесли внутрішньоутробне інфікування герпесвірусами, повинні бути віднесені до групи високого ризику перинатальних порушень ЦНС, інфекційно-запальних захворювань, алергії, підлягають диспансерному нагляду у педіатра, невропатолога і імунолога.

Розділ 4

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ ЦНС ПРИ
ВНУТРІШНЬОУТРОБНОМУ ІНФІКУВАННІ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ
ІНФЕКЦІЄЮ

4.1 Особливості формування імунного статусу новонароджених з внутрішньоутробним герпесвірусним інфікуванням

Імунна система, яка в нормі приймає участь у підтримці гомеостазу, може бути пусковим механізмом патологічних станів, обумовлених надмірною реакцією або недостатністю відповіді на агресію, які визначають як імунопатологічні процеси. Зокрема, останнім часом обговорюється роль імунної системи у пошкодженні головного мозку [63, 71, 93]. Надмірна імунна відповідь може посилювати запалення та спричиняти неврологічні пошкодження.

Малодослідженими лишаються механізми імунних реакцій при внутрішньоутробній герпесвірусній інфекції організмів матері та новонародженого, їх взаємозв'язок, що обумовило необхідність дослідження імунного статусу у інфікованих герпесвірусами вагітних та їх новонароджених.

Було проаналізовано вміст (абсолютну та відносну кількість) лімфоцитів та їх субпопуляцій у крові жінок у 15-24 тижні вагітності (табл. 4.1, 4.2).

За даними дослідження у терміні 15-24 тижні вагітності у крові інфікованих герпесвірусами жінок встановлена тенденція до зниження загальної кількості лімфоцитів, субпопуляцій В-лімфоцитів та Т-лімфоцитів переважно за рахунок Т-хелперів при деякому зростанні натуральних кілерів (див.табл. 4.1). Достовірні зміни вмісту НК-клітини встановлені у вагітних, у дітей яких пізніше діагностовано виражені порушення ЦНС ($0,29 \pm 0,02$ проти $0,21 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$).

Таблиця 4.1 - Абсолютна кількість лімфоцитів та їх субпопуляцій у крові інфікованих герпесвірусами вагітних

Абсолютна кількість клітин, $\times 10^9/\text{л}$	Основна, n = 90	Підгрупа 1, n = 40	Підгрупа 2, n = 50	Контрольна, n = 30
Лімфоцити	1,60 \pm 0,07	1,51 \pm 0,08	1,64 \pm 0,07	1,79 \pm 0,08
CD3+ (Т-лімфоцити)	0,87 \pm 0,07*	0,80 \pm 0,07*	0,93 \pm 0,05*	1,20 \pm 0,11
CD16/56+ (NK-клітини)	0,27 \pm 0,03	0,29 \pm 0,02*	0,25 \pm 0,03	0,21 \pm 0,03
CD3+4+ (Т-хелпери)	0,55 \pm 0,04*	0,51 \pm 0,02*	0,58 \pm 0,04*	0,78 \pm 0,05
CD3+8+ (Т-цитотоксичні лімфоцити)	0,36 \pm 0,03*	0,40 \pm 0,03	0,36 \pm 0,03*	0,46 \pm 0,05
CD19+ (В-лімфоцити)	0,79 \pm 0,02	0,56 \pm 0,02*#	0,74 \pm 0,02*	0,86 \pm 0,05

Примітки: * - різниця з показником пацієток контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця з показником пацієток підгрупи 2 достовірна ($p < 0,05$).

Таблиця 4.2 - Відносна кількість лімфоцитів, субпопуляцій лімфоцитів та імунорегуляторне співвідношення у крові інфікованих герпесвірусами вагітних

Відносний вміст клітин, %	Основна, n = 90	Підгрупа 1, n = 40	Підгрупа 2, n = 50	Контрольна, n = 30
Лімфоцити	23,9 \pm 1,1	22,6 \pm 1,2*	24,7 \pm 1,4	27,3 \pm 1,1
CD3+ (Т-лімфоцити)	56,8 \pm 1,4*	54,3 \pm 1,5*	59,8 \pm 1,4*	67,9 \pm 1,3
CD16/56+ (NK-клітини)	16,3 \pm 1,2*	18,7 \pm 1,2*#	14,6 \pm 1,2	11,0 \pm 1,4
CD3+4+ (Т-хелпери)	36,2 \pm 1,2*	32,4 \pm 1,0*	39,8 \pm 1,2	43,7 \pm 1,3
CD3+8+ (Т-цитотоксичні лімфоцити)	24,1 \pm 1,3	24,3 \pm 1,9	24,1 \pm 1,3	25,6 \pm 1,7
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,27 \pm 0,33	1,18 \pm 0,12*#	1,37 \pm 0,13	1,71 \pm 0,18
CD19+ (В-лімфоцити)	12,3 \pm 1,5	10,1 \pm 1,3*	13,3 \pm 1,7	14,6 \pm 1,2

Примітки:* - різниця з показником пацієток контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця з показником пацієток підгрупи 2 достовірна ($p < 0,05$).

Дослідження у інфікованих герпесвірусами вагітних відносно кількості субпопуляцій лімфоцитів (див.табл. 4.2) виявило у жінок всіх груп достовірне зниження відсотка В- та Т-лімфоцитів за рахунок Т-хелперів при зростанні долі натуральних кілерів і відсутності змін Т-цитотоксичних лімфоцитів, як результат – зниження імунорегуляторного співвідношення CD4+/CD8+, що вказує на певний дисбаланс імунної відповіді на вірусне навантаження.

Аналіз даних, отриманих при підрахунку абсолютної кількості лімфоцитів та їх субпопуляцій (таблиця 4.3) в периферичній крові новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами, показав наступне. Виявлена достовірно знижена абсолютна кількість лімфоцитів та всіх досліджуваних субпопуляцій, окрім натуральних Т-хелперів, у всіх дітей основної групи порівняно з показниками дітей контрольної групи. У дітей з порушенням ЦНС встановлено достовірне зниження Т-хелперів, НК-клітин, Т-цитотоксичних лімфоцитів та В-лімфоцитів, що можливо свідчить про більше виснаження захисної здатності їх імунної системи.

Таблиця 4.3 - Абсолютна кількість лімфоцитів та субпопуляцій лімфоцитів у крові новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами

Абсолютна кількість клітин, $\times 10^9/\text{л}$	Основна, n = 90	Підгрупа 1, n = 40	Підгрупа 2, n = 50	Контрольна, n = 30
Лімфоцити	3,26 \pm 0,21*	3,16 \pm 0,11*	3,54 \pm 0,25*	4,05 \pm 0,24
CD3+ (Т-лімфоцити)	1,97 \pm 0,17*	1,80 \pm 0,11*	2,21 \pm 0,14	2,65 \pm 0,24
CD16/56+ (НК-клітини)	0,57 \pm 0,13*	0,37 \pm 0,19*#	0,99 \pm 0,18	1,25 \pm 0,13
CD3+4+ (Т-хелпери)	0,40 \pm 0,05	0,38 \pm 0,02*	0,42 \pm 0,05	0,50 \pm 0,05
CD3+8+ (Т-цитотоксичні лімфоцити)	1,56 \pm 0,03*	1,13 \pm 0,04*#	2,20 \pm 0,09	2,25 \pm 0,01
CD19+ (В-лімфоцити)	0,76 \pm 0,07*	0,71 \pm 0,02*	0,79 \pm 0,05*	1,16 \pm 0,09

Примітки: * - різниця з показником дітей контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця з показником дітей підгрупи 2 достовірна ($p < 0,05$).

Детальний аналіз відносної кількості лімфоцитів та їхніх субпопуляцій показав (таблиця 4.4), що зміни відбуваються не тільки за рахунок змін абсолютних показників, але й за рахунок перерозподілу лімфоцитарних субпопуляцій. З результатів дослідження видно, що імунологічні показники у новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами характеризувалися тенденцією до зменшення загальної частки лімфоцитів та CD3+4+ Т-хелперів/індукторів при незначному зростанні відносної кількості CD3+8+ Т-цитотоксичних лімфоцитів, що проявилось достовірним зниженням імунорегуляторного співвідношення CD4+/CD8+.

Таблиця 4.4 - Відносна кількість субпопуляцій лімфоцитів та імунорегуляторне співвідношення у крові новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами

Відносний вміст клітин, %	Основна, n = 90	Підгрупа 1, n = 40	Підгрупа 2, n = 50	Контроль- на, n = 30
Лімфоцити	58,9±1,3	58,0±0,7*	60,1±1,5	62,8±1,0
CD3+ (Т-лімфоцити)	25,2±1,5	23,0±1,0	26,1±1,4	25,0±1,3
CD16/56+ (NK-клітини)	11,7±1,0	9,1±0,9*	12,1±1,0	12,5±1,1
CD3+4+ (Т-хелпери)	38,4±1,9	35,3±1,9*	41,2±1,2	44,0±1,5
CD3+8+ (Т-цитотоксичні лімфоцити)	22,8±1,7	24,8±1,6	22,1±1,3	21,5±1,9
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,65±0,15*	1,46±0,11*#	1,84±0,14	2,20±0,18
CD19+ (В-лімфоцити)	21,7±1,5	20,4±1,8	23,1±1,2	25,2±1,5

Примітки: * - різниця з показником дітей контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця з показником дітей підгрупи 2 достовірна ($p < 0,05$).

При цьому частка Т-кілерів дещо підвищувалась, а, також, відповідно знижувалось співвідношення CD4+/CD8+ порівняно з показниками дітей групи контролю, що поряд зі зниженням долі В-клітин (CD19+) та природних клітин-

кілерів у цих дітей може бути свідченням імуносупресії, хронізації інфекційного процесу та низької функціональної активності Т-хелперних лімфоцитів. Якщо для підгрупи 2 дітей такі зміни простежувались лише як тенденція, то у підгрупі 1 спостерігались достовірні зміни показників. У цих дітей достовірне зростання відносної кількості В-клітин при нормальному балансі хелпери/кілери може розцінюватися як певна активація протівірусного імунітету.

Аналіз показників залежно від вираженості порушень ЦНС показав, що у дітей з суттєвими порушеннями ЦНС виявлено достовірне зниження відносно контролю абсолютної кількості лімфоцитів та субпопуляції НК-клітин і Т-хелперів при зростанні Т-цитотоксичних лімфоцитів, що відобразилось на достовірному зниженні імунорегуляторного співвідношення як відносно контролю, так і щодо дітей підгрупи 2 ($1,46 \pm 0,11$ проти $2,20 \pm 0,18$ % та $1,84 \pm 0,14$ % в контролі та підгрупі 2, $p < 0,05$).

Клітинна ланка імунної відповіді організму на вторгнення чужорідних антигенів тісно взаємодіє і регулюється цитокінами. На сьогодні інтерлейкіни Іл-6 та Іл-8 вважають найважливішими стимуляторами гострої фази запалення, що забезпечують хемотаксис в зону запалення відповідних клітин: нейтрофілів, моноцитів, тощо. Іл-10 володіє значними прозапальними властивостями, пригнічує проліферацію CD4 і CD8 Т-клітин, і продукування запальних цитокінів і хемокінів (наприклад, Іл-2, Іл-6, CCL3) [].

За результатами дослідження вмісту цитокінів в крові обстежених вагітних (табл. 4.5), у жінок, інфікованих герпесвірусами встановлено цитокінний дисбаланс у прозапальний бік (зростання прозапальних Іл-6 та Іл-8 при недостатньому підвищенні концентрації протизапального Іл-10), що підтверджено достовірним підвищенням співвідношення Іл-6/ Іл-10. Ці тенденції особливо виражені у пацієток підгрупи 1 з внутрішньоутробним герпесвірусним інфікуванням, показники у яких достовірно відрізняються не лише від жінок контрольної групи, а і відносно пацієток підгрупи 2, так співвідношення Іл-6/ Іл-10 склало $1,73 \pm 0,14$ у підгрупі 1 проти $1,37 \pm 0,12$ у підгрупі 2 ($p < 0,05$).

Таблиця 4.5 - Концентрація цитокінів у крові інфікованих герпесвірусами вагітних

Показник, пг/мл	Основна, n = 90	Підгрупа 1, n = 40	Підгрупа 2, n = 50	Контроль- на, n = 30
ІЛ-6	9,5±1,2*	11,6±1,2*	8,2±1,0	5,8±0,8
ІЛ-8	67,3,8±3,8*	73,2±3,1*#	60,3±2,1*	51,6±1,4
ІЛ-10	6,0±1,4*	6,4±1,5*	5,8±0,4*	5,0±0,6
ІЛ-6/ ІЛ-10	1,56±0,14	1,73±0,14*#	1,37±0,12	1,13±0,08

Примітки:* - різниця з показником пацієток контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця з показником пацієток підгрупи 2 достовірна ($p < 0,05$).

Результати проведеного дослідження стану неспецифічної резистентності організму новонароджених від матерів з герпесвірусною інфекцією на підставі визначення рівнів інтерлейкінів в крові представлено в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6 - Концентрація прозапальних цитокінів у крові новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами

Показник, пг/мл	Основна, n = 90	Підгрупа 1, n = 40	Підгрупа 2, n = 50	Контроль- на, n = 30
ІЛ-6	18,5±2,2	22,8±2,3*#	14,2±2,1	11,02±1,7
ІЛ-8	15,3±2,5	19,6±2,2*	12,7±2,4	10,1±1,2
ІЛ-10	4,11±1,1	3,05±0,6*	4,85±0,5	5,03±0,4
ІЛ-6/ ІЛ-10	3,84±1,7	6,11±1,5*#	3,2±1,2	1,9±0,7

Примітки: * - різниця з показником дітей контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця з показником дітей підгрупи 2 достовірна ($p < 0,05$).

За отриманими даними, концентрація прозапальних інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-8 у новонароджених від інфікованих матерів була підвищеною порівняно з контролем, при внутрішньоутробному інфікуванні це підвищення було достовірним. При цьому рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 виявився зниженим відносно контролю, особливо у дітей підгрупи 1 ($3,05 \pm 0,6$ проти $5,03 \pm 0,4$ у новонароджених контрольної групи, $p < 0,05$). Тобто у дітей з порушеннями ЦНС відмічений прозапальний дисбаланс цитокінів, що підтверджено суттєвим підвищенням співвідношення ІЛ-6/ ІЛ-10 до $6,11 \pm 1,5$ проти $3,2 \pm 1,2$ та $1,9 \pm 0,7$ у підгрупі 1 та контролі відповідно, $p < 0,05$).

4.2 Морфологічні та імуногістохімічні особливості структур плаценти при герпесвірусній інфекції

Інфекційна патологія посліду є невід'ємною частиною загального інфекційного процесу, який реалізується у системі мати-плацента-плід при інфекційній патології у вагітної [2, 67, 70]. Стан плода обумовлений станом плаценти, що дає підстави для розширення клінічного поняття "внутрішньоутробне інфікування", яке охоплює не тільки вертикальну передачу інфекції, а й прояви інфекційного пошкодження плаценти, плідних оболонок і пуповини [58].

З метою встановлення морфологічних та імуногістохімічних особливостей структур плаценти при герпесному інфікуванні вагітної жінки та їх поєднанні, були досліджені плаценти від жінок з даними інфекціями: основна група – 20 плацент від жінок, інфікованих герпесвірусами та 20 плацент від жінок з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група).

У плацентах жінок основної групи макроскопічно відмічено збільшення маси плацент в середньому на 8 % і кількості ішемічних інфарктів, розташованих переважно в крайових зонах плаценти.

Плодові оболонки у 80 % спостережень тонкі, сірувато-білі, у 20 % - з помірно виразним набряком. В 20 % плацент в центральній та парацентральної

товщі виявлені кісти, розмірами від 0,2x0,2 до 1,0x1,5 см. У більшості досліджень відмічено повнокрів'я тканини плаценти.

Пуповина в 80 % спостережень з помірно виразним набряком, у 5 % виявлені несправжні вузли пуповини. Мікроскопія пуповини у 40 % досліджень виявила вогнища набряку вартонових драглів і запальної інфільтрації стінок вени (васкуліт).

Гістологічно в плаценті у більшості спостережень відмічені масивні запальні зміни: в децидуальній оболонці у вигляді васкуліту з ділянками набряку і виразними дистрофічними змінами децидуальних клітин (рис. 4.1). У частині з них виявляли достатньо великі базофільні включення, які оточені обідком просвітлення. Це характерно для клітин, ушкоджених вірусом герпесу.

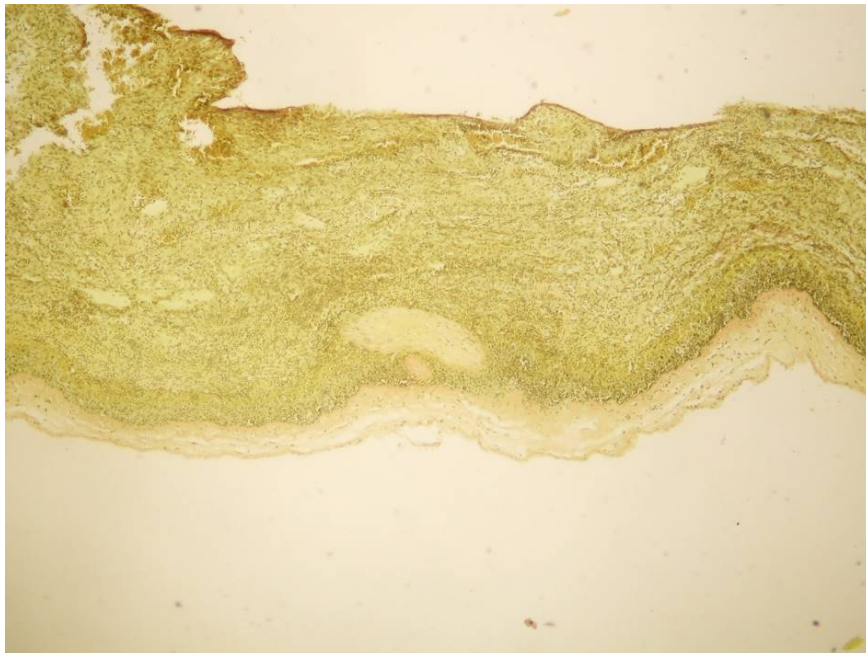


Рисунок 4.1 Плацента жінки з основної групи (герпесвірусна інфекція). Децидуальні клітини. Парієнтальний децидуїт. Забарвлення пікрофуксином по Ван-Гізон. Мікрофотографія. Ок. 10 Об. 10

У 30 % плацент в децидуальній оболонці відмічені вогнища коагуляційного некрозу, іноді розповсюджені. У 15 % - відмічено явища тотального мембраніту з запальною інфільтрацією усіх шарів оболонки і загибеллю епітелію.

У 30% спостережень спостерігали інтервілузит (запальні зміни в міжворсинчастому просторі, лімфоїдно-плазмоцитарна інфільтрація) вогнищевого характеру, вогнищеві крововиливи у міжворсинчастий простір (рис. 4.2).

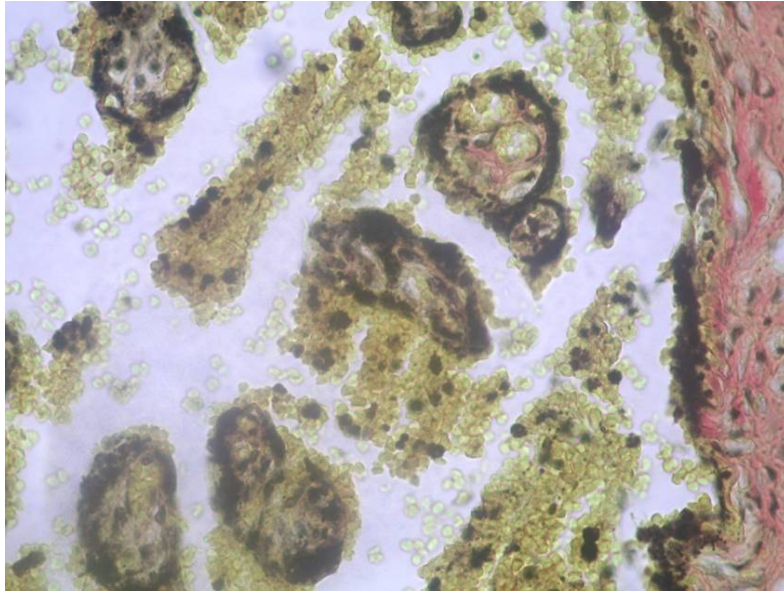


Рисунок 4.2. Плацента при інфікуванні жінки герпесвірусами. Ділянка крововиливу в міжворсинчастий простір, вогнище інтервілузиту. Забарвлення пікрофуксином по Ван-Гізон. Мікрофотографія. Ок. 10 Об. 10.

Ушкодження ворсинчастого хоріона стосується здебільшого змін у стовбурових та термінальних ворсинах у вигляді гіперхроматоза ядер синцитію з наступною загибеллю частини клітин та відкладанням на ушкоджених ділянках фібриноїдних мас.

Характерним, для плацент основної групи дослідження, є наявність васкулітів в судинах ворсин різного калібру з фібриноїдними змінами їх стінки, навколо яких розташовані розповсюджені інфільтрати з лімфоцитів і плазматичних клітин (рис. 4.3). В стромі ворсин виявлені поодинокі фібробласти з великими гіперхромними ядрами, незначна лімфоплазмоцитарна інфільтрація.

Зрілість ворсинчастого дерева була неоднаковою: у 30 % спостерігався варіант проміжних диференційованих ворсин з переважанням в субхоріальній та середній зонах плаценти, ворсин з поодинокими термінальними гілками.

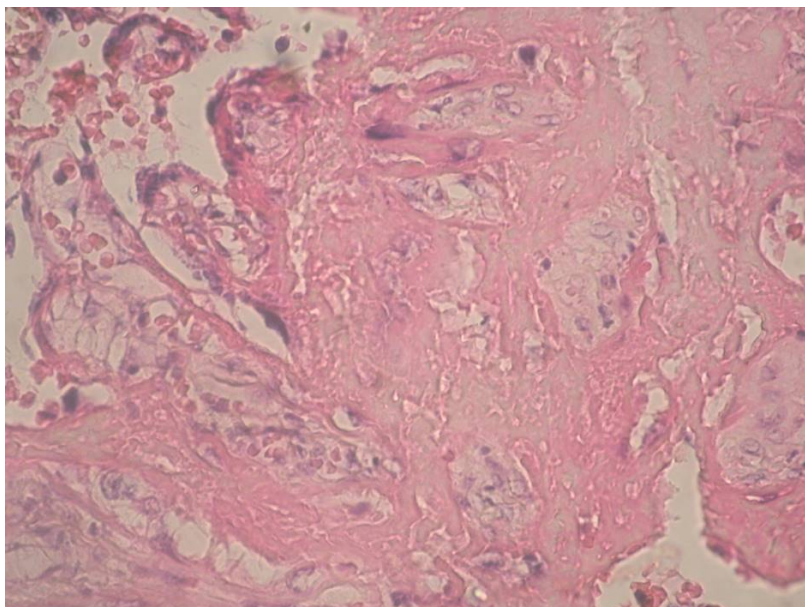


Рисунок 4.3. Плацента при інфікуванні жінки герпесвірусами. Ворсина повністю замуrowані у фібриноїд, повна облітерація судин, епітелій відсутній. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофотографія. Ок. 10 Об. 40.

Капіляри в цих ворсинах нечисленні, розташовані переважно по центру. При проведенні морфометричного аналізу відмічено домінування ворсин з поодинокими капілярами, які розташовані центрально, що приводить до достовірного зменшення кількості синцитіокапілярних мембран (табл. 4.7), відносний обсяг яких становить $0,21 \pm 0,006$ ум.од. проти $0,77 \pm 0,09$ ум.од. ($p < 0,05$) і сприяє зменшенню спеціалізованих термінальних ворсин і порушенню проникливості в плацентарному бар'єрі.

У 20 % плацент виявлено вогнища незрілості у вигляді склерозованих, характерно розгалужених дрібних гіповаскуляризованих ворсин, розподілених нерівномірно. За своєю структурою вони не відповідають типовим термінальним ворсинам, мають щільну строму з великою кількістю фібробластів (ізолюваний склероз) з вузькими поодинокими капілярами. В

частині ворсин капіляри зовсім відсутні. Ізольований склероз строми перешкоджає синусоїдальній трансформації капілярів, призводить до зменшення кількості синцитіокапілярних мембран (див. табл. 4.7), що сприяє виникненню хронічної дисфункції плаценти. Ці ворсини в плацентарній тканині перемежаються з звичайними термінальними ворсинами.

Таблиця 4.7 - Гістостереометрична характеристика компонентів плаценти від жінок, інфікованих герпесвірусами, ум.од.

Компонент плаценти	Група	
	Основна	Контрольна
Міжворсинчастий фібриноід	(3,7 ± 0,12)*	1,6±0,05
Міжворсинчастий простір	(34,3±1,2)*	39,8±1,1
Плодовий фібриноід	(0,97±0,05)*	0,43±0,01
Склеєні фібриноідом ворсини	(2,4±0,09)*	1,5±0,07
Інфаркти	(1,44±0,06)*	-
Строма ворсин	(28,0±0,8)*	22,4±0,6
Судинне русло	(9,6±0,3)*	12,9±0,3
Епітелій ворсин	(6,3±0,18)*	10,1± 0,03
Синцитіальні вузлики	(2,5±0,075)*	1,6±0,02
Ангіоматоз ворсин	(2,1±0,03)*	1,2±0,08
Синцитіокапілярні мембрани	(0,21±0,06)*	0,81±0,09
Термінальні спеціалізовані ворсини	(0,6±0,02)*	1,7±0,02

Примітка. * різниця достовірна відносно показника контрольної групи ($p < 0,05$).

У 40 % плацент поряд із типовими термінальними ворсинами відмічаються ділянки проміжних диференційованих і незрілих ворсин (дисоційований розвиток котиледонів), що розцінюється як відносний варіант незрілості.

Під децидуальною оболонкою переважають ворсини з потоншеним епітелієм, а також ділянки склеєних ворсин («афункціональні зони»), які

поєднуються між собою синцитіальними містками, що призводить до скорочення дифузної поверхні ворсинчастого дерева, достовірного зменшення відносного обсягу міжворсинчастого простору до $34,21 \pm 1,026$ проти $39,68 \pm 1,19$ ум.од. в контролі ($p < 0,05$) і сприяє виникненню плацентарної недостатності.

У 60 % плацент зустрічаються ділянки ворсин, які повністю замуrowані у фібриноід з ізольованими клітинами проліферуючого цитотрофобласту. В таких ділянках епітелій ворсин повністю чи частково відсутній, серед фібриноїдних мас знаходяться острівці, де зберігаються капіляри, нерідко заповнені еритроцитами.

У плацентах цієї групи достовірно збільшений відносний обсяг площі склеєних фібриноїдом ворсин – $2,3 \pm 0,09$ проти $1,5 \pm 0,007$ ум.од. в контролі ($p < 0,05$) та міжворсинчастого фібриноїду (відповідно $3,8 \pm 0,12$ проти $1,8 \pm 0,05$ ум.од. в контролі, $p < 0,05$), поряд із зменшенням відносного обсягу площі епітелію ворсин (відповідно $6,0 \pm 0,18$ проти $10,0 \pm 0,03$ ум.од., $p < 0,05$) та міжворсинчастого простору (див. табл. 4.7).

Мікроскопія пупочного канатику, у 70,0 % досліджень, виявила вогнища набряку вартонова студня з утворенням великих порожнин і запальної інфільтрації стінок вени (явища васкуліту).

Таким чином, в плацентах жінок з герпетичною інфекцією у 50,0 % спостережень виявлені ознаки хронічної плацентарної недостатності першого ступеня з достатньо високим рівнем компенсаторних реакцій, яка проявлялась макроскопічно збільшенням маси плаценти, кількості ішемічних інфарктів, вогнищевих ущільнень.

Гістологічно виявлено ушкодження ворсинчастого хоріона у вигляді гіперхроматоза ядер синцитію здебільшого стовбурових та термінальних ворсин з послідуною загибеллю частини клітин та відкладанням на ушкоджених ділянках фібриноїдних мас; набряк ендотелію судин з гіперхроматозом ядер. Характерним для плацент цієї групи є наявність васкулітів в судинах ворсин різного калібру з фібриноїдними змінами стінки, навколо яких розташовані розповсюджені інфільтрати з лімфоцитів, лейкоцитів і плазматичних клітин.

В стромі ворсин, базальній платівці, септах і оболонках відмічена збільшена кількість лімфоцитів, плазмоцитів і гістіоцитів. При цьому відмічається відставання росту ворсинчастого дерева у вигляді варіантів патологічної незрілості за типом проміжних та хаотично склерозованих ворсин.

У 60,0 % досліджених плацент виявлено досить високий рівень компенсаційних процесів у вигляді ангіоматоза судин ворсин, проліферації синцитія (синцитіальні вузлики).

Дані імуногістохімічного дослідження прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 (таблиця 4.8), який бере участь в реалізації імунної відповіді і запальній реакції, показали, що у 80,0 % плацент жінок, інфікованих герпесвірусами, спостерігали наступну реакцію на інтерлейкін-6: в стромі ворсин - виразна реакція (розповсюдженість та експресія реакції 2-3 бали), в ендотелії судин – помірна реакція з рівнем інтенсивності та розповсюдженістю у 2 бали, при відсутності реакції в плацентах жінок контрольної групи (рис. 4.4).

Таблиця 4.8 - Особливості експресії інтерлейкіну-6 в плацентах жінок інфікованих герпесвірусами, бали

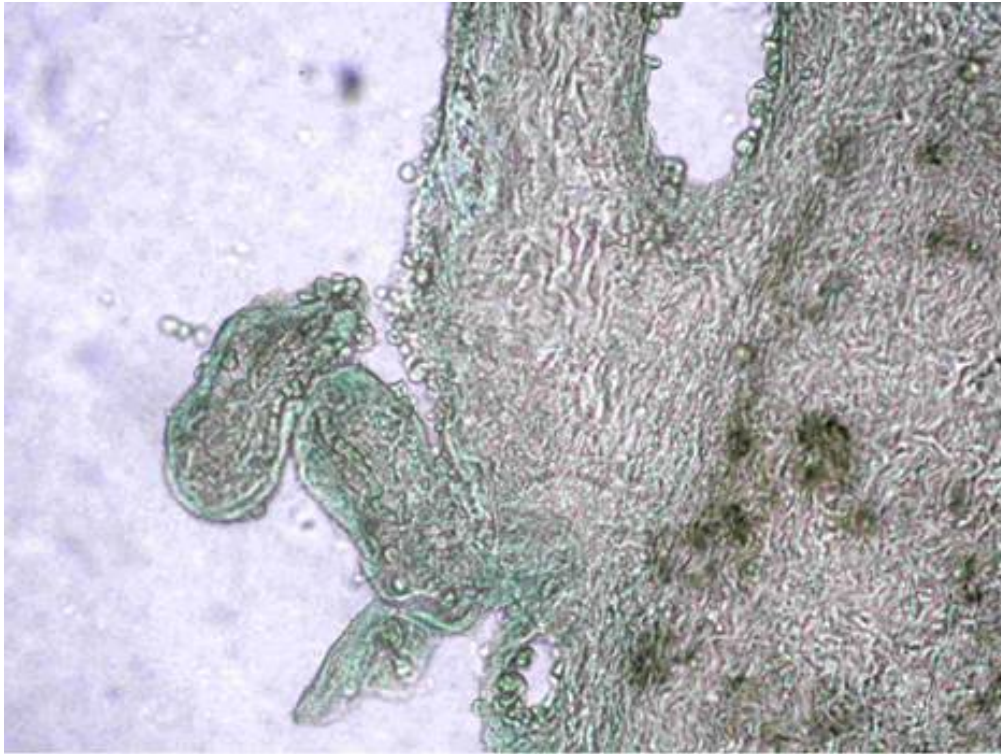
Група, n	Оцінка результатів імуногістохімічного дослідження по структурам плаценти, I * та P **					
	Синцитій		Строма		Ендотелій судин	
	I	P	I	P	I	P
1-а, n =20	0	0	2-3	2-3	2	2
Контрольна, n = 20	0	0	0	0	0	0

Примітки:

1. * I - інтенсивність імуногістохімічної реакції;
2. ** P - розповсюдженість імуногістохімічної реакції.

Отже, встановлено, що утробний розвиток дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами та вираженими порушеннями ЦНС, проходить

умовах постійної антигенної агресії на тлі пригнічення клітинного імунітету матері: игляді зниження відсотка Т-лімфоцитів та Т-хелперів при зростанні доли НК-клітин і, як результат – зниження імунорегуляторного співвідношення CD4+/CD8+.



CD4+/CD8+.

Рисунок 4.4 - Плацента жінки контрольної групи. Відсутність реакції на інтерлейкін-6. Мікрофотографія. Ок 10 Обх40.

Також у вагітних відмічається цитокиновий дизбаланс у прозапальний бік (зростання прозапальних ІЛ-6 та ІЛ-8 при недостатньому підвищенні концентрації протизапального ІЛ-10), що підтверджено достовірним підвищенням співвідношення ІЛ-6/ ІЛ-10.

У дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами та вираженими порушеннями ЦНС відзначалося значне зниження кількості Т-лімфоцитів та Т-хелперів при підвищенні Т-кілерів, що свідчить про недостатність клітинної відповіді. При цьому встановлено прозапальний дизбаланс цитокинів (підвищення рівня в крові інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-8 при зниженні ІЛ-10, що підтверджено суттєвим підвищенням співвідношення ІЛ-6/ ІЛ-10.

Інфікованість матері герпесвірусами супроводжується характерними плацентарними порушеннями, які негативно впливають на стан плода і новонародженого. Виявлено ознаки запалення в міжворсинчастому просторі, ворсинчастому хоріоні, на внутрішній оболонці судин стовбурових та проміжних ворсин, гігантоклітинний метаморфоз клітин синцитіотрофобласта з наявністю в ядрах клітин внутрішньоклітинних включень. Продуктивне запалення в стінках стовбурових, середнього калібру та термінальних ворсин призводило до звуження та облітерації прозору судин. У 10 % плацент ці зміни співпадали з виразною затримкою розвитку плаценти, склерозом великої кількості ворсин і зниженням рівня компенсаторних реакцій.

Високий рівень експресії прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 в стромі ворсин та ендотелії судин плацент може відображати надмірну запальну реакцію, що має пошкоджуючий вплив ЦНС плода.

Розділ 5

КОМПЛЕКС ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ,
СПРЯМОВАНИХ НА ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ ПОРУШЕНЬ ЦНС У
НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОМУ ІНФІКУВАННІ
ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ З ВКЛЮЧЕННЯМ ОЦІНКИ СТУПЕНЯ
РИЗИКУ

За отриманими нами даними частота виражених порушень ЦНС у новонароджених від матерів з герпесвірусною інфекцією склала 44,4 %.

Проведені комплексні дослідження дозволили встановити можливий патогенетичний механізм порушень ЦНС у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією (рис. 5.1).

Отже, новонароджені з внутрішньоутробним герпесвірусним інфікуванням потребують оцінки анамнестичних та клінічних факторів ризику матері, стану при народженні з метою виділення групи ризику значимих порушень ЦНС та проведення диференційованої нейропротекції – розробка комплексу лікувально-профілактично-реабілітаційних заходів з включенням прогнозування, фармакотерапії, методи нейрокорекції та сенсорної інтеграції.

Вивчення особливостей анамнезу, перебігу вагітності, пологів, стану плода жінок-матерів обстежених дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією, клінічне, лабораторне та інструментальне дослідження стану новонароджених дозволило встановити фактори ризику стійких пошкоджень ЦНС у цієї когорти дітей.

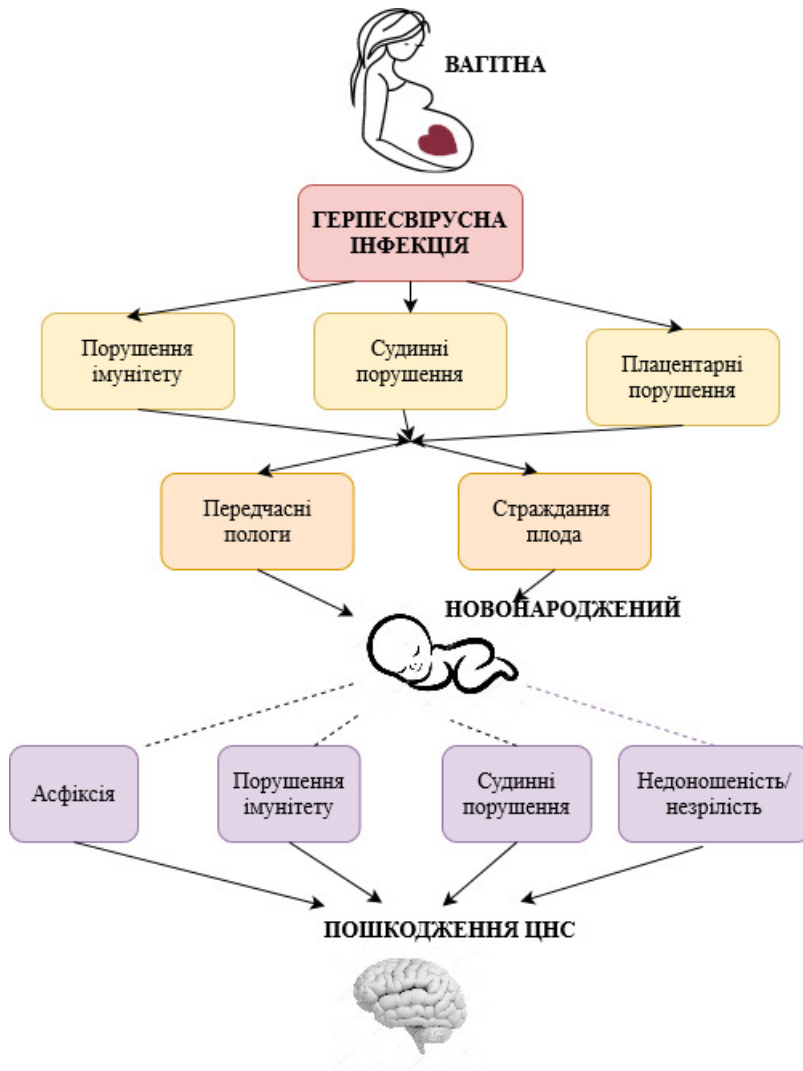


Рисунок 5.1 – Патогенез пошкоджень ЦНС при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією

5.1 Прогнозування стійких порушень ЦНС у новонароджених з внутрішньоутробним герпесвірусним інфікуванням

Для аналізу і побудови алгоритму прогнозування стійких порушень ЦНС у новонароджених з внутрішньоутробним герпесвірусним інфікуванням відібрано 27 показників-кандидатів на фактор ризику, для яких розрахована частота наявності/відсутності кожної ознаки по підгрупах 1 та 2 (P1 та P2); прогностичний коефіцієнт (ПК) наявності/відсутності ознаки; – інформативність наявності/відсутності ознаки (Інв) ;– інформативність ознаки (І). Результати розрахунків наведено в таблиці 5.1.

Статистичні показники ознак-кандидатів на фактори ризику інформативність

Показник		P1	P2	ПК	Інв	I
Часті (більше 5 раз на рік) рецидиви герпесвірусної інфекції до вагітності	так	20,0	2,0	5,0	90,0	97,9
	ні	80,0	98,0	-0,4	7,9	
Гострий перебіг герпесвірусної інфекції	так	25,0	4,0	4,0	83,6	94,8
	ні	75,0	96,0	-0,5	11,3	
Кілька епізодів рецидиву	так	15,0	2,0	4,4	56,9	60,9
	ні	85,0	98,0	-0,3	4,0	
Інфекції сечо-статевої сфери у матері	так	37,5	14,0	2,1	50,3	66,6
	ні	62,5	86,0	-0,7	16,3	
Інші інфекції групи TORCH у матері	так	32,5	16,0	1,5	25,4	33,2
	ні	67,5	84,0	-0,5	7,8	
Плацентарна недостатність	так	52,5	32,0	1,1	22,0	38,0
	ні	47,5	68,0	-0,8	16,0	
Дистрес плода	так	22,5	8,0	2,2	32,6	38,0
	ні	77,5	92,0	-0,4	5,4	
ЗРП	так	25,0	10,0	2,0	29,8	35,8
	ні	75,0	90,0	-0,4	5,9	
ЦПВ < 1,0	так	12,5	2,0	4,0	41,8	44,4
	ні	87,5	98,0	-0,2	2,6	
Кесарів розтин	так	37,5	16,0	1,8	39,8	53,6
	ні	62,5	84,0	-0,6	13,8	
Передчасні пологи	так	27,5	12,0	1,8	27,9	34,4
	ні	72,5	88,0	-0,4	6,5	
Несвоєчасне відходження навколо-плодових вод	так	35,0	14,0	2,0	41,8	54,6
	ні	65,0	86,0	-0,6	12,8	
Дистрес плода в пологах	так	32,5	16,0	1,5	25,4	33,2
	ні	67,5	84,0	-0,5	7,8	
Асфіксія при народженні	так	62,5	34,0	1,3	37,7	72,7
	ні	37,5	66,0	-1,2	35,0	
Вага при народженні < 2500	так	47,5	16,0	2,4	74,4	106,6
	ні	52,5	84,0	-1,0	32,1	
Зміни м'язового тонусу	так	77,5	40,0	1,4	53,9	133,7
	ні	22,5	60,0	-2,1	79,9	

Показник		P1	P2	ПК	Інв	I
Нестійкі фізіологічні рефлекси	так	80,0	56,0	0,8	18,6	59,7
	ні	20,0	44,0	-1,7	41,1	
Розлади рухової активності	так	55,0	34,0	1,0	21,9	39,4
	ні	45,0	66,0	-0,8	17,5	
Вазогенний набряк мозку на НСГ	так	72,5	42,0	1,2	36,2	85,6
	ні	27,5	58,0	-1,6	49,4	
ВШК II і вище ст. на НСГ	так	25,0	2,0	5,5	126,1	139,5
	ні	75,0	98,0	-0,6	13,4	
Перивентрикулярна лейкомаляція на НСГ	так	17,5	8,0	1,7	16,1	18,4
	ні	82,5	92,0	-0,2	2,2	
Виражена вентрикулодилатація на НСГ	так	30,0	4,0	4,4	113,8	131,6
	ні	70,0	96,0	-0,7	17,8	
Пульсовий індекс у басейні середньої мозкової артерії > 1,6	так	15,0	4,0	2,9	31,6	34,5
	ні	85,0	96,0	-0,3	2,9	
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ у матері < 1,1	так	15,0	4,0	2,9	31,6	34,5
	ні	85,0	96,0	-0,3	2,9	
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ у дитини < 1,3	так	17,5	6,0	2,3	26,7	30,0
	ні	82,5	94,0	-0,3	3,3	
ІЛ-6/ ІЛ-10 у матері > 1,8	так	17,5	4,0	3,2	43,3	47,7
	ні	82,5	96,0	-0,3	4,4	
ІЛ-6/ ІЛ-10 у дитини > 7	так	20,0	6,0	2,6	36,6	41,5
	ні	80,0	94,0	-0,4	4,9	

Примітки: P1 – частота наявності/відсутності ознаки по підгрупі 1; P2 – частота наявності/відсутності ознаки по підгрупі 2; ПК – прогностичний коефіцієнт наявності/відсутності ознаки; Інв – інформативність наявності/відсутності ознаки; I – інформативність ознаки

Отже ознаки-кандидати на фактор ризику прогнозування стійких порушень ЦНС у новонароджених з внутрішньоутробним герпесвірусним інфікуванням за зменшенням інформативності вишикувались наступним чином:

- 1) ВШК II і вище ст. на НСГ I = 139,50;
- 2) Зміни м'язового тонусу I = 133,73;
- 3) Виражена вентрикулодилатація на НСГ I = 131,59;
- 4) Вага при народженні < 2500 г I = 106,58;
- 5) Часті (більше 5 раз на рік) рецидиви герпесвірусної інфекції до вагітності I = 97,93;

- 6) Гострий перебіг герпесвірусної інфекції I = 94,82;
- 7) Вазогенний набряк мозку I = 85,58;
- 8) Асфіксія при народженні I = 72,66;
- 9) Інфекції сечо-статевої сфери I = 66,57;
- 10) Кілька епізодів рецидиву I = 60,90;
- 11) Нестійкі фізіологічні рефлекси I = 59,68;
- 12) Несвоєчасне відходження навколо-плодових вод I = 54,55;
- 13) Кесарів розтин I = 53,57;
- 14) ЦПВ < 1,0 I = 44,37;
- 15) Іл-6/ Іл-10 у дитини > 7 I = 47,70;
- 16) Іл-6/ Іл-10 у матері > 1,8 I = 43,27;
- 17) Розлади рухової активності I = 39,40;
- 18) Плацентарна недостатність I = 38,01;
- 19) Дистрес плода I = 37,96;
- 20) ЗРП I = 35,78;
- 21) Пульсовий індекс у басейні середньої мозкової артерії > 1,6 I = 34,48;
- 22) CD4+/CD8+ у матері < 1,1 I = 34,48;
- 23) Передчасні пологи I = 34,43;
- 24) Інші інфекції групи TORCH I = 33,23;
- 25) Дистрес плода в пологах I = 33,23;
- 26) CD4+/CD8+ у дитини < 1,3 I = 29,99;
- 27) Перивентрикулярна лейкомаляція на НСГ I = 18,40.

Перші місця в цій низці ознак передбачувано посіли характеристики стану структур головного мозку при першому «НСГ обстеженні: ВШК II і вище» ст. та «Виражена вентрикулоділятація» - 1-ше та 3-те місце відповідно, на 2-ге місце вийшов клінічний показник неврологічних порушень «Зміни м'язового тонусу». Важливою прогностичною ознакою стійких порушень ЦНС є «Вага дитини при народженні < 2500 г» (4-те місце) , що відповідає даним літератури. Патогенетично несприятливим є часті (більше 5 раз на рік) рецидиви герпесвірусної інфекції до вагітності, гострий перебіг герпесвірусної інфекції та кілька епізодів рецидиву ГВІ при вагітності. У топ 10 увійшли

також, вазогенний набряк мозку на НСГ, асфіксія у дитини при народженні, коморбідність ГВІ з іншими інфекціями сечо-статевої сфери жінки. Додатково значими виявилось народження шляхом операції кесаревого розтину, зниження ЦПВ при доплерометричному обстеженні та зміни цитокінового балансу як у вагітної, так і у дитини. Отримані дані певним чином відображають патогенетичний ланцюжок стійких порушень ЦНС у новонароджених з внутрішньоутробним герпесвірусним інфікуванням: гострий перебіг ГВІ у вагітної, імунні порушення, внутрішньоутробне страждання плода, недоношеність та незрілість, асфіксія при народженні.

Проаналізувавши показники, відібрали найбільш інформативні та видалили взаємозалежні. Залишилось 10 показників, на основі яких побудували диференційно-прогностичну таблицю (ДПТ), на базі якої працює запропонований алгоритм прогнозування (табл. 5.2).

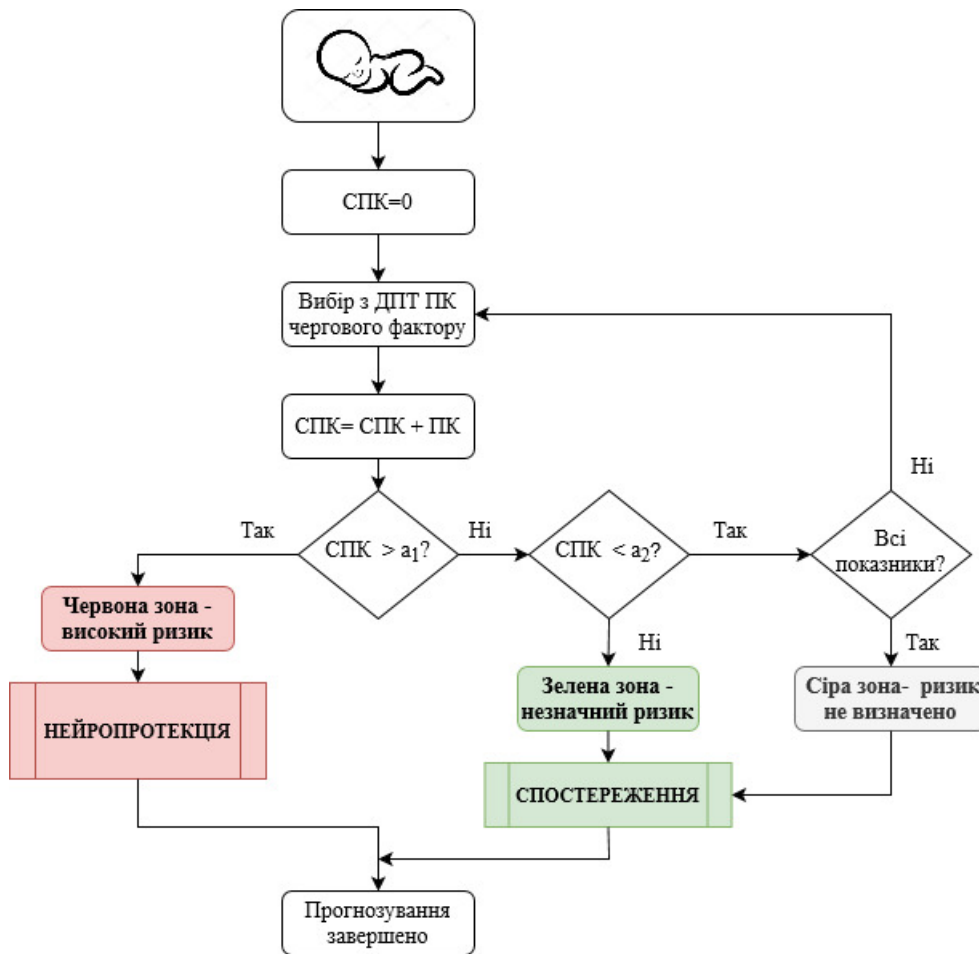
Таблиця 5.2

Диференційно-прогностична таблиця прогнозування стійких порушень ЦНС у новонароджених

Фактор ризику	ПК наявності/відсутності фактору ризику	
	Наявність	Відсутність
ВШК II і вище ст. на НСГ	5,48	-0,58
Зміни м'язового тону	1,44	-2,13
Виражена вентрикулоділяція на НСГ	4,38	-0,69
Вага при народженні < 2500 г	2,36	-1,02
Часті (> 5 раз/ рік) рецидиви ГВІ	5,00	-0,44
Гострий ГВІ при вагітності	3,98	-0,54
Асфіксія при народженні	1,32	-1,23
Інфекції сечо-статевої сфери у матері	2,14	-0,69
ЦПВ < 1,0	3,98	-0,25
ІЛ-6/ ІЛ-10 у матері > 1,8	3,20	-0,30

Для отримання результату за алгоритмом прогнозування згідно послідовної прогностичної процедури Вальда потрібні межі зупинки процесу: верхня для високого ризику a_1 та нижня – для незначного ризику a_2 . Емпіричним шляхом визначено a_1 на рівні 12,0 та $a_2 = - 5$.

Алгоритм застосовується наступним чином (рис. 5.2). Визначаються необхідні параметри для конкретного новонародженого згідно ДПТ. Послідовно, починаючи з першого розглядаються показники з ДПТ, до суми прогностичних коефіцієнтів (СПК) додається прогностичний коефіцієнт (ПК) наявності або відсутності фактору ризику. Отримана сума порівнюється з верхньою межею: якщо межа a_1 досягнута, тобто визначено високий ризик стійких порушень ЦНС у обстежуваного новонародженого (червона зона), проводяться відповідні заходи нейропротекції та реабілітації, робота алгоритму припиняється - прогнозування закінчено; у протилежному випадку сума порівнюється з нижньою межею: якщо a_2 досягнута, тобто визначено незначний ризик стійких порушень ЦНС (зелена зона), проводиться подальше спостереження за дитиною педіатром та неврологом, робота алгоритму припиняється. Якщо жодної межі не досягнуто і розглянуті не всі показники послідовно обирається наступний фактор і процедура повторюється. Якщо всі показники опрацьовані, а СПК знаходиться в діапазоні прогностичних меж, ризик вважається невизначеним (сіра зона), дитина також підлягає подальшому нагляду, процедура прогнозування завершена.



Примітки. СПК – сума прогностичних коефіцієнтів; ПК – прогностичний коефіцієнт; a_1 , a_2 – верхня та нижня прогностична межа.

Рисунок 5.2 – Алгоритм прогнозування стійких порушень ЦНС у новонароджених

Проведена перевірка процедури прогнозування на вибірці 40 дітей: у 15 випадках прогнозувався високий ризик, однак подальше спостереження не виявило стійких порушень ЦНС у 3 випадках, у 25 випадках прогнозувався низький ризик (у 1 випадку були стійкі порушення ЦНС), тобто точність роботи алгоритму склала 90,0 % ($36 \cdot 100 / 40$), чутливість – 92,3 % ($12 \cdot 100 / 13$), специфічність – 88,9 % ($24 \cdot 100 / 27$).

5.2 Патогенетичне обґрунтування, розробка та перевірка ефективності комплексу заходів нейропротекції у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією

Подальший розвиток методів нейропротекції у новонароджених не втрачає своєї актуальності, що обумовлено високою частотою патології ЦНС у новонароджених внаслідок недоношеності, гіпоксично-ішемічного пошкодження, внутрішньоутробного інфікування, зокрема герпесвірусного. Пропонуються різноманітні методи нейропротекції у новонароджених та дітей раннього віку як медикаментозні, так і різноманітні фізичного впливу (охоронний режим при недоношеності, гіпотермія при тяжкій гіпоксії/асфіксії, раннє застосування методик сенсорної інтеграції та інше.).

Перинатальне пошкодження головного мозку – складний, багатофакторний процес, на який впливають генетичні, епігенетичні, метаболічні, пренатальні, перинатальні та постнатальні фактори [137]. Ця складність унеможливорює розробку монотерапії, оскільки малоймовірно, що одне втручання буде ефективне у всіх випадках [101]. Зростає інтерес до комплексного підходу з кількома втручаннями [93].

Багато різних стратегій лікування було запропоновано як додаткові стратегії. До них відносяться алопуринол, азитроміцин, аскорбінова кислота, ібупрофен, сульфат магнію, вітамін D, лікування газом ксенон і силденафіл. Зараз проходять оцінку в клінічних випробуваннях використання мелатоніну (МТ), еритропоетину та мезенхімальних стромальних клітин [93].

Еритропоетин – це глікопротеїн 30,4 кДа, який головним чином виробляється в печінці плода та в нирках і печінці після неонатального періоду. Еритропоетин та його рецептор експресуються багатьма типами клітин мозку. У тваринних моделях еритропоетин може модулювати запалення, ангиогенез і нейрогенез і сприяє розвитку білої речовини [67].

На людях монотерапія еритропоетином неонатальної енцефалопатії була протестована в невеликих клінічних випробуваннях. Ці дослідження свідчать про короткострокову користь для розвитку нервової системи після

застосування високої дози еритропоетину протягом перших 5 днів життя або три рази на тиждень протягом 2–4 тижнів або довгострокову користь при застосуванні через день протягом 2 тижнів. Не було повідомлено про проблеми з безпекою, але невеликі розміри вибірки не дають можливості рекомендувати еритропоетин до широкого клінічного застосування [89].

Дослідження комбінованої еритропоетинової та гіпотермічної терапії продемонстрували безпеку високих доз еритропоетину, при дозі 1000 ОД/кг внутрішньовенно, що досягає сироваткових концентрацій, які найбільше наближені до оптимальних нейропротективних рівнів у доклінічних моделях. Дослідження болюсного застосування еритропоетину у віці 1, 2, 3, 5 та 7 днів можуть забезпечити додаткову користь, що відображається у покращенні МРТ та моторних реакцій у віці 12 місяців [139].

Еритропоетин надає внутрішньоклітинний захисний ефект після ішемічного пошкодження, наприклад, зменшення апоптозу, окислювального стресу та пошкодження гематоенцефалічного бар'єру. Крім того, доведено, що еритропоетин здатний стимулювати ангіогенез, нейрогенез і пластичність нейронів. Як на тваринних моделях, так і у новонароджених еритропоетин продемонстрував антиапоптотичні, антиоксидантні і протизапальні властивості. Потрібні додаткові дослідження індивідуальних режимів, що враховують стратифікацію ризику пошкодження мозку у новонароджених [104].

На сьогодні все більшу увагу привертають методики сенсорної інтеграції в контексті раннього втручання у відповідності до Концепції створення та розвитку системи раннього втручання (розпорядження Кабінету Міністрів України від 15.09.2021 № 1117). Під раннім втручанням розуміють комплекс дій по виявленню дітей з наявними порушеннями розвитку і когнітивних здібностей або високим ризиком таких порушень та надання допомоги таким дітям і їх родинам командою фахівців різного профілю. Цільовою групою раннього втручання є діти від народження до трьох років (у деяких країнах – до семи років) з наявністю або ризиком затримки розвитку, інвалідністю, поведінковими або психічними розладами [34, 45].

Перші роки життя мають вирішальне значення для закладення основи здорового розвитку дитини. Переваги раннього втручання для здоров'я дітей-інвалідів з вадами інтелекту та розвитку були добре встановлені, хоча й з різними рівнями доказів ефективності.

Медична та соціальна та корекційно-прицільно направлена реабілітація дітей з перинатальною патологією забезпечує компенсацію патологічних змін за умови природної пластичності організму та реалізує резервно-адаптаційні можливості дітей в період онтогенезу, що має сприятливий вплив на корекцію та саногенетичне скерування компенсаторно-приспосувальних реакцій. Починаючи з раннього періоду розвитку дитини (з 3 місяців життя), з метою забезпечення правильного сенсо-моторного, когнітивного, функціонально-емоційного розвитку рекомендовано застосовувати методи сенсорної інтеграції, нейрокорекції, метод замісного онтогенезу (за умови наявності попередньо виявлених рухових порушень або ж виявлення неправильного формування першочергових пасивних рухових патернів).

Засновницею напрямку сенсорної інтеграції (СІ) є Дж. Айрес (США). Теорія та практика СІ продовжує розвиватися, оскільки з'являється глибше розуміння нейробіології людської поведінки. Сучасні дослідження перевіряють і уточнюють пропозиції Дж.Айрес, описуючи функції вестибулярної, пропріоцептивної та тактильної сенсорних систем і досліджуючи їх взаємозв'язок з очною, постуральною, двосторонньою інтеграцією, праксисом і сенсорною модуляцією. нейропластичність - механізм, що лежить в основі змін в результаті втручання СІ [82].

Проведені комплексні дослідження створили теоретичне підґрунтя для розробки патогенетично обґрунтованого трьохетапного (преконцепційний етап – до вагітності, антенатальний – при вагітності, постнатальний – від народження до одного року) комплекс нейропротекції для новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами, диференційований відносно ступеня тяжкості виявлених порушень з включенням прогнозування. Запропонований комплекс полягає в наступному (рис. 5.3). На прекоцепційному етапі – при плануванні вагітності обстеження жінок на

інфекції групи TORCH, при наявності ГВІ протівірусне та протирецидивне лікування, санація вогнищ сечо-статевої інфекції. При вагітності моніторинг стану плода, виявлення маркерів плацентарних порушень, санація вогнищ інфекції, профілактика передчасних пологів (з урахуванням нейропротективних властивостей препаратів магнію).

При народженні дитини – для оцінки ступеня ризику пошкоджень ЦНС ускладнень збір анамнезу жінки, оцінка клінічного стану дитини, проведення обстежень новонародженого: нейросонографічне дослідження структур головного мозку, доплерометричне дослідження гемодинаміки головного мозку, оцінка стану клітинного імунітету та цитокінового профілю, виявлення факторів ризику та проведення прогнозування. При визначенні високого ризику – початок ранньої профілактики (протягом перших 48 годин життя, враховуючи наявність терапевтичного вікна) порушень ЦНС шляхом призначення низьких доз рекомбінантного еритропоєтину людини внутрішньовенно 400 МО через день 7 ін'єкцій, при покращенні нейросонографічної картини та відсутності клінічних ознак порушень на другому обстеженні (5-7 доба життя) – припинення лікування еритропоєтином. При прогнозованому низькому ризику – оцінка клінічного стану та НСГ на 5-7 добу, в разі виявленні порушень – 3 ін'єкції еритропоєтину через день. Всім дітям з внутрішньоутробним інфікуванням – бажано повторне НСГ-обстеження у віці один місяць та півроку, динамічне оцінювання психомоторного розвитку. При виявленні відхилень психомоторного розвитку – раннє (з трьох місяців) застосування методик сенсорної інтеграції.

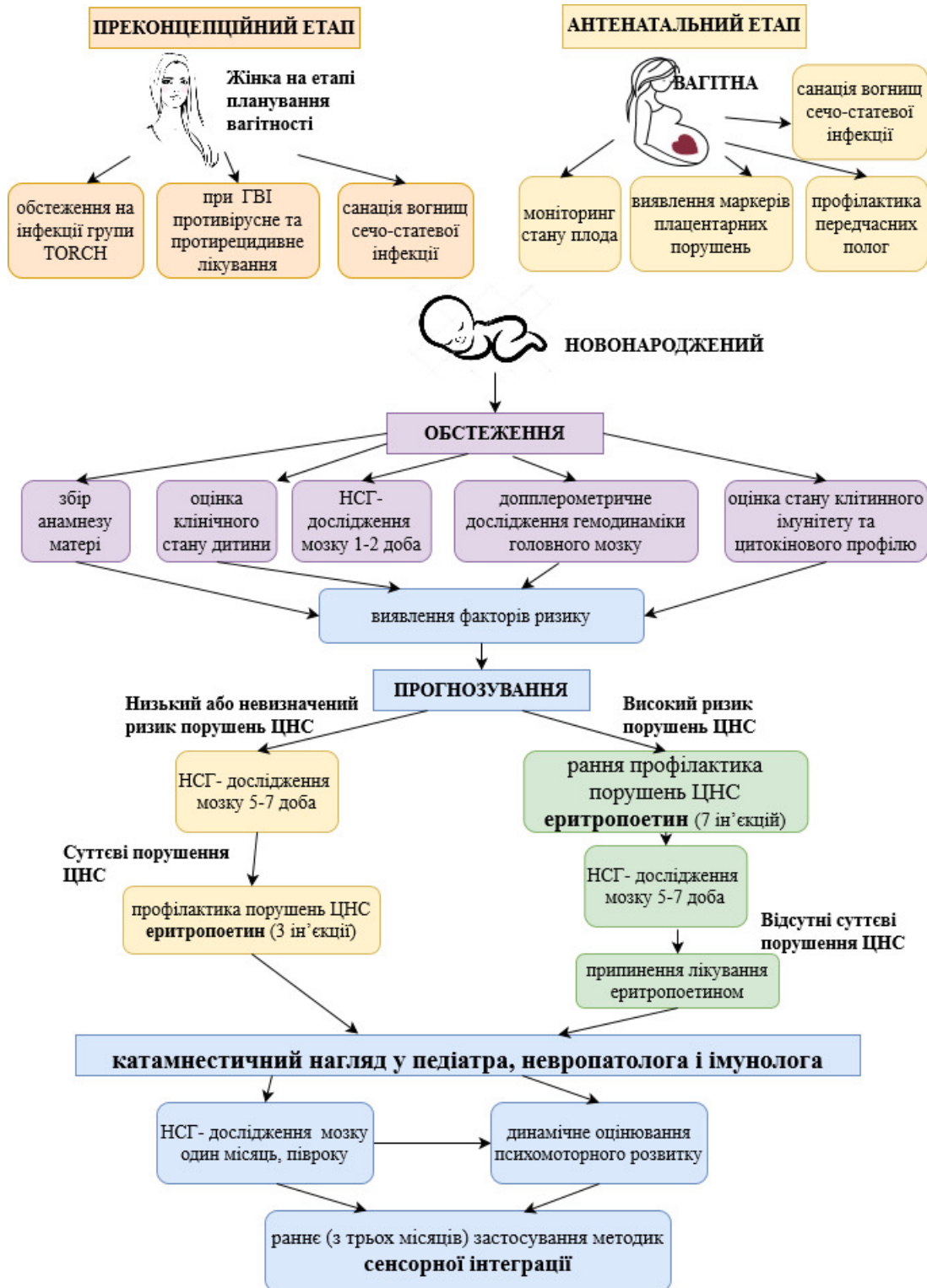


Рисунок 5.3 – Схематичне зображення комплексу профілактично-лікувально-реабілітаційних заходів нейропротекції у новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами

Діти, які перенесли внутрішньоутробне інфікування герпесвірусами, повинні бути віднесені до групи високого ризику перинатальних порушень

ЦНС, інфекційно-запальних захворювань, алергії, підлягають катamnестичному нагляду у педіатра, невропатолога і імунолога.

Для перевірки ефективності застосування розробленого комплексу нейропротекції на постнатальному етапі відібрано 60 новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами, які після проведеного прогнозування віднесені у групу високого ризику суттєвих порушень ЦНС. Методом рандомізації (випадковим чином) діти розділені на 2 групи: основна – 30 новонароджених, яким додатково до ведення згідно протоколів МОЗ України, застосовували новий комплекс нейропротекції, і порівняння – 30 дітей, медичний супровід яких здійснювався у відповідності до протоколів МОЗ України.

Клінічні прояви неврологічних порушень до початку лікування (1-2 доба життя) зустрічались у переважної більшості новонароджених обох груп і відзначались поліморфізмом (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Клінічні прояви неврологічних порушень, абс.ч. (%)

Показник	Основна група, n = 30		Група порівняння, n = 30	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Зміни м'язового тону	23	76,7	21	70,0
Нестійкі фізіологічні рефлекси	22	73,3	24	80,0
Розлади рухової активності	16	53,3	14	46,7
Синдром нервово-рефлекторної збудливості	17	56,7	17	56,7
Синдром пригнічення	8	26,7	10	33,3
Судоми	3	10,0	2	6,7

Примітка. Статистична різниця показників у групах дітей не виявлена ($p > 0,05$)

Зміни м'язового тону нестійкі фізіологічні рефлекси спостерігались у переважної більшості дітей обох груп. Висока частота порушень рухової активності та синдрому нервово-рефлекторної збудливості (біля 50,0 %). У кількох дітей відмічались судоми (3 дитини в основній групі і 2 – в групі

порівняння). За клінічними проявами обидві групи до початку лікування не розрізнялись.

На 1 добу життя нейросонографічне дослідження виявило високу частоту ультразвукових ознак порушень структур головного мозку у дітей обох груп (табл. 5.4).

Таблиця 4

Показники нейросонографії обстежених новонароджених на 1-2 добу життя

Показник	Основна група, n = 30	Група порівняння, n = 30
Міжшлуночкова асиметрія, %	2 (6,7)	1 (3,3)
Ширина III шлуночка, мм	1,94±0,15	1,88±0,11
Бокові шлуночки, мм: - передній ріг	8,13±0,34	7,98±0,28
- тіло	5,42±0,40	5,52±0,36
- задній ріг	12,54±0,52	11,93±0,25
Рідина у порожнині прозорі перетинки, абс.ч. %	15 (50,0)	14 (46,7)
Ширина судинного сплетіння на рівні тіла бокового шлуночка, мм	8,21±0,25	8,11±0,42
Внутрішньо-шлуночкові крововиливи за ступенями, абс.ч. (%): I	15 (50,0)	16 (53,3)
II	3 (10,0)	4 (13,3)
III	2 (6,7)	2 (6,7)
Перивентрикулярна лейкомаляція, абс.ч. (%)	5 (16,7)	6 (20,0)
Кісти	6 (20,0)	6 (20,0)
Кальцифікати	4 (13,3)	5 (16,7)
Вазогенний набряк мозку, абс.ч. (%):	22 (73,3)	21 (70,0)

Примітка. Статистична різниця показників у групах дітей не виявлена ($p > 0,05$)

Наявність у половини новонароджених рідини у порожнині прозорої перетинки вказує на порушення з боку ЦНС, обумовлені набряком головного мозку, що підтверджується більш високими показниками вентрикулометрії. Внутрішньошлуночкові крововиливи I ступеня виявлені у половини новонароджених, частота більш тяжких (II ступеня) була біля 10,0 %. У 3 дітей кожної групи спостерігались ВШК III ступеня. У 16,7 % та 20,0 % дітей 1 підгрупи відмічена перивентрикулярна лейкомаляція. УЗД ознаки вазогенного набряку мозку діагностовані у 73,3 та 70,0 % дітей обох груп. Особливо слід відмітити наявність кіст та кальцифікатів у структурах мозку дітей обох груп, що за даними літератури вважається ознаками внутрішньоутробного інфікування герпесвірусною інфекцією.

Отже, до початку лікування групи були порівнюваними як за клінічними проявами неврологічних порушень, так і за результатами нейросонорафічного обстеження структур головного мозку.

На 5-7 добу життя (табл. 5.5) прояви набряку мозку лишилися у половини обстежених дітей обох груп, у 10,0 % та 6,7 % спостерігалась міжшлуночкова асиметрія, зберігались розширення бокових шлуночків, в основному задній ріг (біля 15 мм). Частота виявлена кіст завдяки зменшенню набряку мозкових структур дещо підвищилась, те ж стосується і кальцифікатів, які відмічено у 18,0 % дітей 1 підгрупи. У 63,3 % дітей основної групи та 70,0 % групи порівняння зберігались ознаки внутрішньо-шлуночкових крововиливів, переважно I ступеня. Отже, суттєвого покращення показників нейросонорафії на 5-7 добу життя не спостерігали, тому терапія еритропоетином в основній групі продовжувалась.

У віці 1 місяць всім дітям проведено НСГ головного мозку, УЗД внутрішніх органів, огляд педіатра, невролога та офтальмолога.

Показники нейросонографії обстежених новонароджених на 5-7 добу життя

Показник	Основна група, n = 30	Група порівняння, n = 30
Міжшлуночкова асиметрія, %	3 (10,0)	2 (6,7)
Ширина III шлуночка, мм	3,89±0,27	3,93±0,19
Бокові шлуночки, мм		
- передній ріг	8,30±0,26	8,18±0,31
- тіло	8,43±0,25	8,37±0,26
- задній ріг	15,11±0,62	14,83±0,51
Рідина у порожнині прозорі перетинки, абс.ч. %	14 (46,7)	13 (43,3)
Ширина судинного сплетіння на рівні тіла бокового шлуночка, мм	8,87±0,22	8,91±0,18
Внутрішньо-шлуночкові крововиливи за ступенями, абс.ч. (%): I	14 (46,7)	15 (50,0)
II	4 (13,3)	4 (13,3)
III	1 (3,3)	2 (6,7)
Перивентрикулярна лейкомаляція, абс.ч. (%)	5 (16,7)	5 (16,7)
Кісти	7 (23,3)	6 (20,0)
Кальцифікати	5 (16,7)	6 (20,0)
Вазогенний набряк мозку, абс.ч. (%):	14 (46,7)	15 (50,0)

Примітка. Статистична різниця показників у групах дітей не виявлена ($p > 0,05$)

У дітей при огляді відмічалось підвищення м'язевого тонусу (30,0 % в обох групах), зниження м'язевого тонусу у 13,3 % та 23,3 % в основній групі та групі порівняння, нестійкі фізіологічні рефлексивні (20,0 та 23,3 %), зниження колінних та брюшних рефлексів, тремор ручок та підборіддя (16,7 та 20,0 %

відповідно). Ці зміни підтверджувались ознаками ліквородинамічних порушень, виявлених при НСГ (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Показники нейросонографії обстежених новонароджених у віці 1 місяць

Показник	Основна група, n = 30	Група порівняння, n = 30
Локальний набряк церебральних структур	5 (16,7)	6 (20,0)
Наявність міжшлуночкової асиметрії	3 (10,0)	5 (16,7)
Вентрикулодилатація без ПІВК	5 (16,7)	7 (23,3)
Наявність кіст	6 (20,0)	6 (20,0)
Розширення зовнішніх лікворних просторів	6 (20,0)	8 (26,7)

Примітка. Статистична різниця показників у групах дітей не виявлена ($p > 0,05$)

За даними НСГ у частини дітей зберігається розширення зовнішніх лікворних просторів та локальний набряк церебральних структур, міжшлуночкова асиметрія та вентрикулодилатація. На тлі ліквородинамічних порушень у дітей обох підгруп досить часто відмічаються кісти.

Поряд з цим у 13,3 % та 20,0 % дітей основної групи та групи порівняння спостерігались гастроінтестинальні реакції у вигляді зригування молоком, гикавки. У 16,7 та 20,0 % дітей відмічено в'яле смоктання.

Оцінка психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс показала дещо нижчі за норму (5-15 балів) середні показники у дітей основної групи та групи порівняння ($4,8 \pm 2,1$ балу проти $4,8 \pm 2,1$ балу), особливо у патернах «моторика» та «очі і руки».

З 3-х місячного віку діти основної групи включені до програми раннього втручання з застосуванням методик сенсорної інтеграції, нейрокорекції, метод замісного онтогенезу (за умови наявності попередньо виявлених рухових порушень або ж виявлення неправильного формування першочергових пасивних рухових патернів). Першочергово робили акцент на роботі з пропріоцептивною системою (робота з тілом-м'язи, суглоби, сухожильно-

зв'язковий апарат) шляхом глибоких протискувань, вібраційних маніпуляцій, тугих закутувань та, якнайраніше, стимуляція дитини до активних фізичних, моторно-рухових самостійних актів. Робота з вестибулярною системою (шляхом пропрацювання різновекторальних рухів) з метою покращання просторово-орієнтаційних стратегій, координації та відчуття власного тіла як єдиного цілого. Робота з тактильною системою для сенсорного насичення з метою покращення сприйняття навколишнього світу, формування та розвиток кистьового праксису, відчуття тіла та закладки правильного ольфакторного, смакового, зорового та аудіального сприйняття оточуючого світу. Робота здійснюється за принципом концепції «Гандем-партнерство» – взаємна співпраця лікаря, батьків та соціальних педагогів, яка включає ранню медичну та соціально-педагогічну реабілітацію, оскільки репаративні можливості нервової системи значно вищі на першому році життя.

Додатково широко використовували традиційні методики реабілітації зокрема, кінезіотерапія (масаж, ЛФК, застосування пароподіїв, методу динамічної пропріоцептивної корекції за допомогою рефлекторно – навантажувального пристрою Гравістат), рефлексотерапія, гідрокінезіотерапія – бальнеотерапія (перлинні ванни, гідромасаж), програма «Плавати раніше, ніж ходити». Використовували сучасні реабілітаційні методики: Шерборн-терапія, заняття за принципом біологічно – зворотнього зв'язку за допомогою апарату Амбліокор.

Динамічні спостереження до 6 місячного віку у дітей виявили зниження м'язевого тону та рухливої активності у 3 (10,0 %) та 6 (20,0 %) основної групи та групи порівняння. У 2 (6,7 %) та 6 (20,0 %) та відповідно ($p < 0,05$) зберігались знижені брюшні, колінні та сухожильні рефлекси.

Оцінка статичної та моторної розвитку за Денверською шкалою встановила, що відставання у розвитку більшості дітей групи порівняння: у шестимісячному віці у 19 (63,3 %) він відповідав 3-4 місяцям, тоді як у основній групі у 5 (16,7 %) дітей відмічена незначна затримка, їх розвиток відповідав 4-5 місячному віку. Цим результатам відповідала і оцінка

психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс ($45,8 \pm 6,9$ балу у дітей основної групи проти $65,4 \pm 5,7$ балу у групі порівняння, $p < 0,05$).

Високий рівень уражень ЦНС у 4 (6,7 %) дітей групи порівняння проявлявся гідроцефалічним та судомним синдромом. 3 (10,0 %) дітей потребували стаціонарного лікування у неврологічному відділенні: 2 дитини з наростаючою вентрикулоділятацією і 1 – з судомним синдромом.

За даними НСГ (табл. 5.7) у віці 6 місяців на тлі проведення терапії відмічено деяке покращення стану мозкових структур у дітей основної групи. У дітей групи порівняння у 6,7 % зберігались ознаки локального набряк церебральних структур, у них у 5 разів вища частота міжшлуночкової асиметрії та вентрикулоділятації (16,7 проти 3,3 %, $p < 0,05$).

Таблиця 5.7

Показники нейросонографії обстежених новонароджених у віці 6 місяців

Показник	Основна група, n = 30	Група порівняння, n = 30
Локальний набряк церебральних структур	-	2 (6,7)
Наявність міжшлуночкової асиметрії	1 (3,3)*	5 (16,7)
Вентрикулоділятація без ПІВК	1 (3,3)*	5 (16,7)
Наявність кіст	5 (16,7)	6 (20,0)
Розширення зовнішніх лікворних просторів	5 (16,7)	7 (23,3)

Примітка. * - різниця достовірна відносно показника дітей групи порівняння ($p < 0,05$)

При динамічному спостереженні до 1 року загальний рівень захворюваності обстежених дітей лишався високим, на що вказує висока частоти додаткових (незапланованих) звертань до вузьких спеціалістів. Найчастіше діти потребували звертання до невролога, імунолога та алерголога. Частота звертань до невролога у групі порівняння перевищила таку у основній групі більш ніж в 2 рази і склала 2,6 на 1 дитину проти 1,1 відповідно.

НСГ-ознаки порушень структур головного мозку у віці 1 рік лишались лише у 2 дітей основної групи у вигляді кіст і розширення лікворних просторів

(табл. 5.8), тоді як нейросонографічна картина дітей групи порівняння майже не змінилась відносно такої у 6 місяців (порушення відмічались у 23,3 % дітей).

Таблиця 5.8

Показники нейросонографії обстежених новонароджених у віці 1 рік

Показник	Основна група, n = 30	Група порівняння, n = 30
Локальний набряк церебральних структур	-	1 (3,3)
Наявність міжшлуночкової асиметрії	-	3 (10,0)
Вентрикулодилатація без ПІВК	-	5 (16,7)
Наявність кіст	2 (6,7)	5 (16,7)
Розширення зовнішніх лікворних просторів	1 (3,3)	4 (13,3)

Примітка. * - різниця достовірна відносно показника дітей 2 підгрупи ($p < 0,05$)

За статикою та моторним розвитком згідно Денверської шкали відставання у розвитку на 2-4 місяці встановлено у переважної більшості дітей (70,0 %) групи порівняння, тоді як у основній групі лише у 6 (20,0 %) лишилась незначна затримка на 1-2 місяці. Відповідно суттєво зниженою відносно основної групи була і оцінка психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс ($112,7 \pm 7,6$ балу проти $146,4 \pm 7,1$ балу відповідно, $p < 0,05$).

Зміни психомоторного розвитку в динаміці лікування згідно шкали Гріффітс представлено на рис. 5.4. Початкова оцінка у дітей обох груп була майже на нижній межі норми, яка встановлена на рівні 5 балів (4,6 та 4,8 балу у дітей основної групи та групи порівняння), у піврічному віці оцінка дітей основної групи, хоч і була дещо нижчою відносно норми, проте на 20 балів перевищувала результат розрахунків у групі порівняння (65,4 та 45,8 балу відповідно), у віці 1 рік ця відмінність стала ще більш очевидною і склала 34 бали, що підтверджує ефективність запропонованого комплексу нейропротекції у новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами.

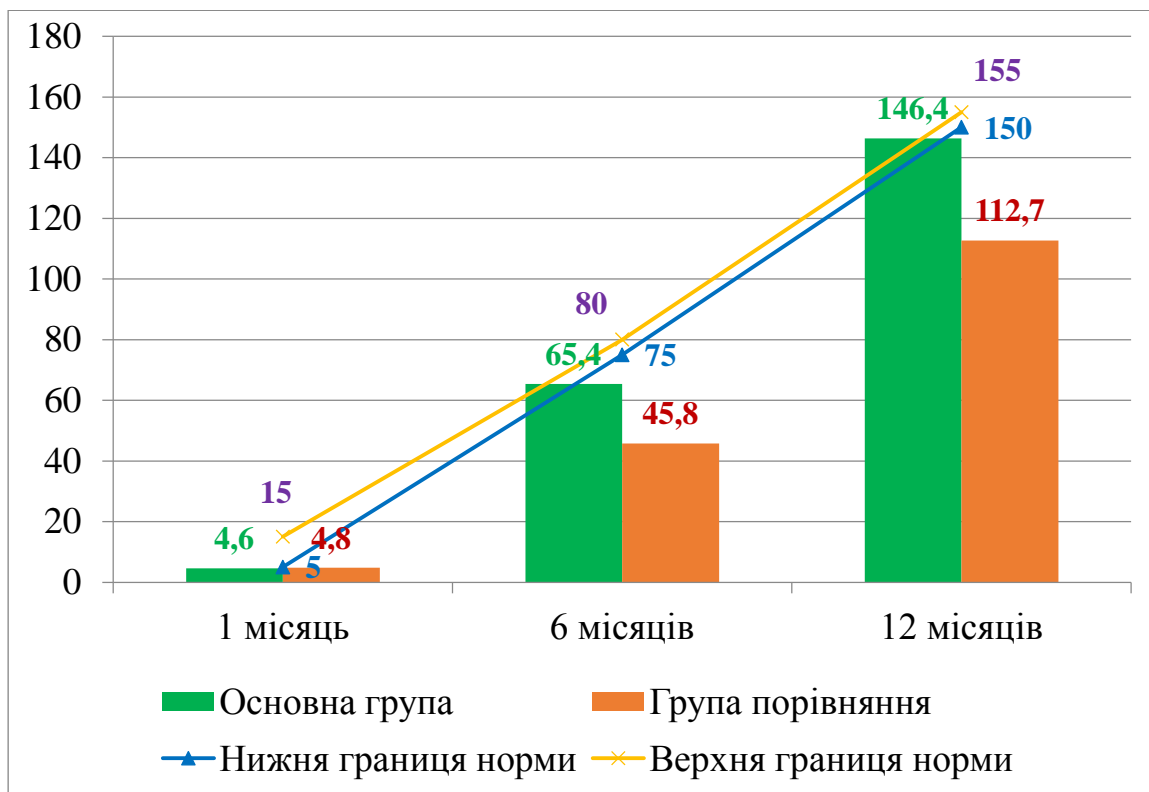


Рисунок 5.4. Динаміка психо-моторного розвитку обстежених дітей від 1 місяця до 1 року згідно шкали Гріффітс

Випадків малюкової смерті у обстежених дітей не відмічено. Перинатальні порушення ЦНС призвели до інвалідизації 2 (6,7 %) дітей групи порівняння. Побічних ефектів або ускладнень запропонованої терапії не спостерігали.

Отже, застосування комплексу лікувально-профілактичних заходів з метою нейропротекції у новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами, що включає проведення при народженні дитини прогнозування ризику порушень ЦНС, у дітей з високим ризиком - нейропротективне раннє лікування низькими дозами рекомбінантного еритропоєтину та раннє застосування сенсорно-моторної інтеграції, дозволяє покращити нейрокогнітивні та психомоторні здібності дітей до 1 року життя згідно Денверської шкали та шкали Гріффітс.

Розділ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема внутрішньоутробного інфікування є однією з провідних в практиці перинатології. Два з найпоширеніших вірусів людини – це віруси простого герпесу (ВПГ) типу 1 і 2 типу з рівнями поширеності біля 67% і 13%. Ці збудники персистують у центральній нервовій системі, підтримуючи латентну інфекцію. Як інфекції під час вагітності, так і запалення можуть призвести до прямого пошкодження нейронів і нервових клітин-попередників плода або до непрямого пошкодження через активацію цитокінами. Імунна система, яка в нормі приймає участь у підтримці гомеостазу, може бути пусковим механізмом пошкоджень головного мозку, обумовлених надмірною реакцією відповіді на вірусну агресію. Отже, розробка комплексу лікувально-профілактичних заходів для нейропротекції у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією є актуальним завданням сучасної педіатрії.

Тому, метою дослідження стало удосконалення методів нейропротекції у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією з урахуванням клініко-етіологічних чинників.

Для досягнення мети були виконані наступні завдання: клініко-статистичний аналіз частоти та характеру порушень ЦНС, особливостей неонатальної адаптації та катамнезу (перший рік життя) дітей при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією; встановлено механізми порушень ЦНС новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією (плацентарні порушення, зміни імунологічного статусу); виділені фактори ризику порушень ЦНС у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією; розроблено та впроваджено диференційований відносно виявлених факторів ризику комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на

зниження частоти порушень ЦНС у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією.

Комплексно обстежено 120 новонароджених, з них 90 дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією (основна група). Контрольну групу склали 30 здорових новонароджених. Досліджували особливості анамнезу, перебігу вагітності і пологів у матерів, стан при народженні та в динаміці раннього неонатального періоду обстежених новонароджених. Згідно дизайну дослідження для виділення потенційних факторів стійких порушень ЦНС 90 дітей основної групи розділили на 2 підгрупи: підгрупа 1 - 40 дітей зі стійкими клінічно вираженими порушеннями ЦНС, які підтверджені НСГ-ознаками пошкодження мозкових структур, що виявлені або залишались при повторному обстеженні на 5-7 добу життя та підгрупа 2, яку склали 50 новонароджених без клінічних проявів порушень ЦНС, у яких або не виявлено суттєвих порушень при НСГ дослідженні (31 дитина), або спостерігалися транзиторні зміни, які не зберігались до повторного обстеження (19 дітей). Контрольну групу склали 30 дітей від матерів без герпесвірусної інфекції. Тобто, за нашими даними частота виражених порушень ЦНС у новонароджених від матерів з герпесвірусною інфекцією склала 44,4 %.

За нашими даними в основній групі більше жінок старшого віку (23,3 % та 13,3 % жінки в основній і контрольній групі мали вік більше 30 років) і у 2,5 разу менше наймолодших (13,3 % та 33,3 % відповідно були у віці до 20 років, $p < 0,05$), можливо це обумовлено зростанням частоти герпесвірусної інфекції з віком. Статистично значимої різниці у розподіл за цим показником у підгрупах основної групи не встановлено, хоча у підгрупі 1 майже в 2 рази менша доля пацієнток віком до 20 років.

Серед жінок основної групи була менша частка першовагітних та першородящих, ніж серед жінок контрольної групи, вища у них виявилась і частота викиднів та медичних абортів в анамнезі, особливо у 2 групі обстежених.

У переважної більшості жінок основної групи під час вагітності відмічались різноманітні інфекційні захворювання. Гострий перебіг герпесвірусної інфекції (рецидив або перший епізод) у матерів дітей з більш значимими порушеннями ЦНС (1 підгрупа) відмічено в у 6 разів частіше ніж в підгрупі 2 (25,0 проти 4,0 %, $p < 0,05$), причому у 15,0 % було кілька епізодів загострення за вагітність (проти 2,0 % у підгрупі 1, $p < 0,05$), що відповідає літературним даним про перинатально пошкоджуючий вплив герпесвірусів при гострій формі захворювання. 5 жінок з підгрупи 1 (20,0 % проти 2,0 % у підгрупі 2, $p < 0,05$) повідомили про часті (більше 5 раз на рік) рецидиви герпесвірусної інфекції до вагітності. Більш ніж третина жінок 1 групи відмітила інфекції сечостатевої-сфери (37,5 % проти 14,0 та 16,7 % у підгрупі 2 та в контрольній групі відповідно, $p < 0,05$). У третини (32,5 %) пацієток підгрупи 1 відмічена коморбідність герпесвірусної інфекції з іншими інфекціями групи TORCH (проти 16,0 % жінок 2-ої підгрупи, $p < 0,05$).

Вагітність у жінок основної групи, а особливо в підгрупі 1, протікала ускладненнями. І половина вагітності ускладнилась загрозою її переривання у 27,5 % жінок 1 групи, у третини (32,5 %) - у другій відмічена загроза передчасних пологів. У 2 рази частіше ніж у 2 підгрупі відмічена анемія вагітних Плацентарну недостатність, яка і призводить до перинатальних ускладнень, діагностовано у половини (52,5 %) вагітних 1 групи. Внутрішньоутробне страждання плода у чверті пацієток 1 групи проявлялось його дистресом (22,5 % проти 8,0 % у жінок підгрупи 2, $p < 0,05$) та затримкою росту (25,0 % проти 10,0 %, $p < 0,05$).

В основній групі на тлі зростання показників периферичного опору в артерії пуповини відмічено зниження відповідних показників в середній мозковій артерії плода, що вказує на «централізацію» кровоплину плода, яка є адаптаційним механізмом захисту мозку плода. Вказані зміни особливо виражені у підгрупі 1, що відображає можливість порушень ЦНС, які формуються вже внутрішньоутробно. Для швидкої оцінки стану плода використовують розрахунковий показник - відношення ПІ в середній мозковій артерії плода і ПІ в артерії пуповини, названий церебро-плацентарним

відношенням (ЦПВ), для якого розраховані нормативні таблиці згідно термінів вагітності та доступні он-лайн калькулятори. За нашими даними ЦПВ було найнижчим у підгрупі 1 ($1,13 \pm 0,18$) і воно виявилось достовірно нижчим відносно інших груп дослідження і суттєво нижче норми (нижче 95-го центиля) для 34 тижнів вагітності (1,57). Тобто ЦПВ може бути маркером пошкодження ЦНС в антенатальному періоді.

У жінок основних груп відмічена тенденція до збільшення порушень перебігу пологів з достовірним зростанням частоти порушень у підгрупі 1. У третині випадків було застосовано кесарів розтин (27,5 % проти 12,0 % у підгрупі 2, $p < 0,05$), у 40,0 % випадків пологи були передчасними (37,5 % проти 16,0 %, $p < 0,05$). Причому відмічена більш ніж у три рази вища частота народження до 34 тижнів гестації (20,0 % проти 6,0 %, $p < 0,05$), 2 дитини народилось у 28-30 тижнів, а одна – до 28 тижнів вагітності. Загальновідомо, що недоношеність обумовлює значні порушення ЦНС, тим більші чим нижчий гестаційний вік при народженні. Суттєво вищою була частота несвоєчасного відходження навколоплодових вод, що вказує на підвищення загрози інфікування плода. Страждання плода в пологах відображає висока частота дистресу плода (32,5 % проти 16,0 %, $p < 0,05$).

Більше половини новонароджених основних груп народилось в асфіксії різного ступеня тяжкості, причому в асфіксії помірного ступеня 62,5 % та 34,0 % дітей 1 та 2 підгруп відповідно ($p < 0,05$) проти 20,0 % дітей групи контролю, тяжкого ступеня – 15,0 % та 2,0 % ($p < 0,05$). Переважна більшість новонароджених контрольної групи народилась з масою тіла від 3001 до 3500 г (80,0 %), тоді як у підгрупах 1 і 2 таких було 17,5 % та 56,0 % ($p < 0,05$).

У підгрупі 1 найбільша частка дітей мала вагу 2501 – 3000 г (35,0 %). Майже третина дітей підгрупи 1 народилися зі низькою масою від 2001 до 2500 г. (проти 12,0 % у підгрупі 2, $p < 0,05$), 3 (7,5 %) дітей групи мали при народженні дуже низьку масу тіл (менше 1500 г), одна з них була з екстремально низькою масою тіла (до 1000 г).

Клінічні прояви неврологічних порушень зустрічались у переважної більшості новонароджених основних груп і відзначались поліморфізмом. Зміни

м'язового тонусу спостерігались у 77,5 % дітей 1 групи та у 40,0 % дітей 2 групи ($p < 0,05$), у більшості дітей основних груп спостерігались нестійкі фізіологічні рефлекси (80,0 % і 56,0 % відповідно у дітей 1 і 2 групи, $p < 0,05$), висока частота порушень рухової активності та синдрому нервово-рефлекторної збудливості. У 3 (7,5 %) дітей підгрупи 1 відмічались судоми, а у 1 (2,5 %) дитини – кома.

Найчастіше серед інших дизадаптаційних синдромів відмічено гастроінтестинальний синдром (50,0 %) та респіраторний дистрес-синдром (45,0 %). Слід відмітити, високу частоту геморагічного синдрому, особливо у дітей 1 підгрупи (30,0 %), при чому в основному за рахунок петехіальних крововиливів, що може бути відображенням судинних розладів.

У 12 (13,3 %) новонароджених клінічно та рентгенологічно було діагностовано пневмонію: 10 (25,0 %) дітей з підгрупи 1 проти 2 (4,0 %) – з підгрупи 2 ($p < 0,05$). Тяжкий ступінь РДС спостерігався лише у 7,5 % дітей 1 підгрупи, тоді як у 2 групі таких дітей не було, помірний діагностовано у 30,0 % дітей 1 підгрупи проти 8,0 % дітей у підгрупі 2 ($p < 0,05$).

Про вираженість запального процесу можна судити за даними розгорнутого аналізу крові: у дітей основних груп, особливо в підгрупі 1, має місце зсув лейкоцитарної формули „вліво” з високим вмістом палочкоядерних форм, появою незрілих клітин (міелоцити). У дітей 1 підгрупи спостерігалось $15,09 \pm 2,08$ % палочкоядерних лейкоцитів, 2 підгрупи - $10,71 \pm 2,07$ % проти $4,3 \pm 0,57$ % у дітей контрольної групи ($p < 0,05$) ($p < 0,05$). Також відмічалось достовірне збільшення рівня моноцитів у дітей 1 підгрупи ($8,36 \pm 0,72$ % проти $6,5 \pm 0,8$ % та $4,64 \pm 0,56$ % відповідно, $p < 0,05$). Слід відмітити, що у дітей основних груп на тлі вираженого лейкоцитозу спостерігались зниження кількості лімфоцитів, а у 20,0 % дітей 1 підгрупи та 14 % - 2 підгрупи їх значення не перевищувало 10 %, що вказує на порушення імунної відповіді на вплив інфекційного агенту. У 15,0 % дітей 1 підгрупи та 6 % дітей 2 групи на 1-2 добу відмічалась помірна тромбоцитопенія (рівень тромбоцитів знижувався до 150×10^9), що характерно для гострих запальних процесів.

На 1 добу життя нейросонографічне дослідження структур головного мозку виявило високу частоту ультразвукових ознак порушень структур головного мозку у дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією. Наявність рідини у порожнині прозорої перетинки (47,5 та 22,0 % відповідно у дітей 1 та 2 підгруп проти 3,3 % у новонароджених контрольної групи, $p < 0,05$) вказує на порушення з боку ЦНС, обумовлені набряком головного мозку, що підтверджується більш високими показниками вентрикулометрії. Внутрішньошлуночкові крововиливи I ступеня виявлені у 55,0 % новонароджених 1 підгрупи проти 24,0 % у дітей 2 підгрупи ($p < 0,05$), більш тяжкі (II ступеня) – виявлені відповідно у 12,5 і 4,0 % дітей 1 та 2 підгруп відповідно. Крім того, у 3 (7,5 %) дітей 1 підгрупи спостерігались ВШК III ступеня, а у 2 (5,0 %) навіть IV ступеня тяжкості. УЗД ознаки вазогенного набряку мозку діагностовані у 72,5 та 42,0 % дітей 1 та 2 підгруп відповідно ($p < 0,05$) і не відмічались у новонароджених контрольної групи. У 17,5 % дітей 1 підгрупи спостерігалась перивентрикулярна лейкомаляція (проти 8,0 % у підгрупі 2, $p < 0,05$).

Особливо слід відмітити наявність кіст та кальцифікатів у структурах мозку дітей основних груп, що за даними літератури вважається ознаками внутрішньоутробного інфікування герпесвірусною інфекцією. Причому кальцифікати зустрічались у 3,5 рази частіше у підгрупі 1 відносно підгрупи 2 (14,0 % проти 4,0 %, $p < 0,05$).

На 5-7 добу життя прояви набряку мозку лишилися у 47,5 % дітей 1 підгрупи, у 12,5 % - спостерігалась міжшлуночкова асиметрія, зберігались розширення бокових шлуночків, в основному задній ріг ($15,27 \pm 0,72$ мм у новонароджених 1 підгрупи проти $11,33 \pm 0,31$ мм у дітей 2 підгрупи та $10,93 \pm 0,34$ мм - контрольної групи, $p < 0,05$), також більшою була ширина судинного сплетіння ($8,90 \pm 0,20$ мм проти $4,92 \pm 0,13$ та $5,53 \pm 0,17$ мм відповідно, $p < 0,05$). Частота виявлена кіст завдяки зменшенню набряку мозкових структур дещо підвищилась і склала 27,5 та 14,0 % у 1 та 2 підгрупі дітей, те ж стосується і кальцифікатів, які відмічено у 18,0 % дітей 1 підгрупи. У 70,0 % дітей 1 підгрупи зберігались ознаки внутрішньо-шлуночкових крововиливів

(45,0 % та 10,0 % - I та II ступеня, а у 15,0 % - III і IV ступеня). У 2 підгрупі ВШК I ступеня зберігались у 6 (12,0 %) дітей, II ступеня – у 1 (2,0 %) дитини.

Допплерометричне дослідження обстежених новонароджених показало, що на 1 добу життя у дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією виявлено зниження швидкості кровотоку у басейні середньої мозкової артерії, більш виражене у дітей 1 підгрупи. В динаміці неонатального періоду швидкість кровотоку має тенденцію до зростання, але у дітей 1 підгрупи лишається достовірно зниженою, як відносно показників дітей 2 підгрупи, так і контрольної групи. Так, максимальна швидкість кровотоку склала на 5-7 добу життя $0,30 \pm 0,02$ м/с проти $0,48 \pm 0,03$ та $0,51 \pm 0,04$ м/с відповідно ($p < 0,05$). На 1-2 добу у дітей обох основних груп виявлено достовірне вище значення пульсового індексу у басейні середньої мозкової артерії порівняно, при цьому показник дітей 1 підгрупи був достовірно вищим за показник дітей 2 групи. Резистентний індекс був суттєво підвищеним лише у дітей 1 підгрупи. В динаміці неонатального періоду відмічена тенденція до зниження досліджених індексів, проте у дітей 1 підгрупи вони лишались суттєво підвищеними відносно показників дітей 2 підгрупи та контрольної групи. Так, дослідженнями на 5-7 добу встановлено значення пульсового індексу $1,44 \pm 0,21$ у дітей 2 групи проти $1,15 \pm 0,02$ та $1,14 \pm 0,03$ відповідно у новонароджених 2 підгрупи та контрольної групи ($p < 0,05$). Резистентний індекс склав $0,80 \pm 0,03$ проти $0,69 \pm 0,03$ та $0,68 \pm 0,03$ відповідно ($p < 0,05$). Також високим є значення пульсового індексу середньої мозкової артерії ($p < 0,05$), причому підвищення цих показників у дітей 1 підгрупи зберігається до 7 доби життя ($p < 0,05$). Порушення гемодинаміки підтверджується зменшенням швидкості кровотоку у дітей основних підгруп ($p < 0,05$). Такі зміни у басейні середньої мозкової артерії свідчать про порушення мозкової мікроциркуляції, що на тлі набряку мозку, який виявлено більше ніж у половини дітей на фоні перенесеної асфіксії є субстратом для розвитку неврологічних порушень.

Діти з неврологічними проблемами на першому році життя мають схожі захворювання і в подальшому. Багато наукових досліджень останніх років показали — перинатальні ушкодження нервової системи досить часті й у

більшості випадків не проходять без наслідків. У частини дітей призводять до стійкої інвалідності. У іншій групі пацієнтів симптоми поступово зменшуються, залишаючись мінімальним осередковим неврологічним дефіцитом. Недооціненими зазвичай залишаються ті діти, які мають неврологічні прояви, що були транзиторними чи мінімальними. В подальшому саме у таких пацієнтів пізніше з'являються неврологічні та соматичні порушення, які обумовлені перинатальними порушеннями.

Етіологічні фактори, що спричиняють пошкодження нервової системи плода та новонароджених, можуть впливати у внутрішньоутробному, інтранатальному та неонатальному періодах, а інфекційні та генетичні фактори мають зумовлююче значення ще до зачаття. Необхідно привернути увагу лікарів до значущості навіть негрубої неврологічної симптоматики, виявленої в перші години та дні життя та її взаємозв'язку з численними порушеннями у дітей в подальшому.

Для вивчення впливу внутрішньоутробного інфікування на подальший розвиток дитини, зокрема на стан ЦНС, нами проведено динамічне спостереження за 60 дітьми: 30 дітей з підгрупи 1 та 30 немовлят з підгрупи.

У віці 1 місяць всім дітям проведено НСГ головного мозку, УЗД внутрішніх органів, огляд педіатра, невролога та офтальмолога. 23 (76,7 %) дітей 1 групи та 27 (90,0 %) – 2 групи перебували на грудному вигодовуванні. Відсутність грудного вигодовування можна пояснити проблемами з лактацією у матері або її небажанням вигодовувати груддю. У 8 (26,7 %) дітей 1 групи та 4 (13,3 %) – 2 групи відмічено відставання у фізичному розвитку, що проявлялось недостатнім набором маси тіла (20-30 %). У 9 (30,0 %) та 6 (20,0 %) дітей 1 та 2 групи відмічались ознаки дисбактеріозу різного ступеня тяжкості, основними збудниками, які провокували цей стан були клебсієла, золотистий стафілокок, гриби рода Кандіда. У 9 (30,0 %) та 7 (23,3 %) дітей по групам відповідно діагностована анемія різного ступеня тяжкості.

У дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами при огляді відмічалось підвищення м'язевого тону (30,0 % та 20,0 % дітей 1 та 2 групи), зниження м'язевого тону (23,3 % та 13,3 % по групам), нестійкі фізіологічні

рефлекси (23,3 та 10,0 %), зниження колінних та брюшних рефлексів, тремор ручок та підборіддя (23,3 та 10,0 % відповідно). Ці зміни підтверджувались ознаками ліквородинамічних порушень, виявлених при НСГ.

За даними НСГ у частини дітей зберігається розширення зовнішніх лікворних просторів та локальний набряк церебральних структур. При цьому у дітей 1 підгрупи значно частіше відмічається міжшлункова асиметрія (20,0 проти 3,3 %, $p < 0,05$) та вентрикулодилатація (20,0 проти 6,6 %, $p < 0,05$). На тлі ліквородинамічних порушень у дітей обох підгруп досить часто відмічаються кісти (у підгрупі 1 їх частота у 2 рази вища 26,7 проти 10,0 %).

Поряд з цим у 26,7 % дітей 1 підгрупи та 13,3 % – 2 групи спостерігались гастроінтестинальні реакції у вигляді зригування молоком, гикавки. У 20,0 % дітей 1 підгрупи відмічено в'яле смоктання.

При ехокардіографії у 8 (16,7 %) та 3 (10,0 %) дітей 1 та 2 підгрупи виявлено наявність додаткових хорд в серці, у 6 (20,0 %) та 3 (10,0 %) дітей відповідно, відкрите овальне вікно у 5 (16,7 %) та 3 (10,0 %) дітей. При УЗД внутрішніх органів відмічена наявність перетинки жовчного міхура у 2 (6,7 %) дітей 1 підгрупи та 1 (3,3 %) дитини 2 підгрупи. Також у 2 (6,7 %) та 1 (3,3 %) дітей 1 та 2 підгрупи спостерігалась пієлоектазія.

Звертає на себе висока частота алергічних проявів (23,3 та 13,3 % у дітей 1 та 2 підгрупи) та анемії (у 30,0 та 13,3 % дітей відповідно).

Оцінка психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс показала його достовірне зниження у дітей 1 підгрупи ($6,5 \pm 2,7$ балу проти $12,3 \pm 2,1$ балу, $p < 0,05$), особливо у патернах «моторика» та «очі і руки».

Динамічні спостереження до 6 місячного віку у дітей після внутрішньоутробного інфікування герпесвірусами виявили певні порушення стану здоров'я. Зниження м'язевого тону та рухливої активності спостерігалось у 6 (20,0 %) та 3 (10,0 %) дітей 1 та 2 підгрупи. У 7 (23,3 %) та 1 (3,3 %) відповідно ($p < 0,05$) зберігались знижені брюшні, колінні та сухожильні рефлекси.

Оцінка статички та моторного розвитку за Денверською шкалою встановила, що відставання у розвитку більшості дітей першої підгрупи: у

шестимісячному віці у 19 (63,3 %) він відповідав 3-4 місяцям, тоді як у підгрупі 2 у 5 (16,7 %) відмічена незначна затримка, їх розвиток відповідав 4-5 місячному віку. Цим результатам відповідала і оцінка психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс ($43,5 \pm 6,1$ балу у дітей 1 підгрупи проти $65,2 \pm 5,9$ балу у підгрупі 2, $p < 0,05$).

Високий рівень уражень ЦНС проявлявся перинатальною енцефалопатією (26,7 та 3,3 % у дітей 1 та 2 підгрупи, $p < 0,05$), гідроцефалічним (30,0 та 6,7 %, $p < 0,05$) та судомним синдромом. 3 (10,0 %) дитини 1 підгрупи потребували стаціонарного лікування у неврологічному відділенні: 2 дитини з наростаючою вентрикулодилатацією і 1 – з судомним синдромом.

За даними НСГ у віці 6 місяців відмічено деяке покращення стану мозкових структур, особливо у дітей 2 підгрупи. Проте у дітей 1 підгрупи майже в 6 разів вища частота міжшлуночкової асиметрії та вентрикулодилатація (16,7 проти 3,3 %, $p < 0,05$).

При динамічному спостереженні до 1 року загальний рівень захворюваності обстежених дітей лишався високим, на що вказує висока частоти додаткових (незапланованих) звертань до вузьких спеціалістів. Найчастіше діти потребували звертання до невролога, імунолога та алерголога. Частота звертань до невролога у підгрупі 1 перевищила таку у підгрупі 2 в 2,4 рази і склала 2,6 на 1 дитину. У цих дітей відмічено високий рівень інфекційних захворювань, як вірусних, так і запальних. Загальний рівень захворюваності за цей період у дітей 1 групи склав 73,3 % (проти 36,7 % у дітей 2 групи, $p < 0,05$). 1 дитина 1 підгрупи з гідроцефалією потребувала хірургічного лікування, 3 дитини з перинатальною енцефалопатією потребували стаціонарного лікування.

НСГ-ознаки порушень структур головного лишались лише у 2 дітей підгрупи 2 у вигляді кіст і розширення лікворних просторів, тоді як нейросонографічна картина майже не змінилась відносно такої у 6 місяців у дітей 1 підгрупи.

За статикою та моторним розвитком згідно Денверської шкали відставання у розвитку на 2-4 місяці встановлено переважної більшості дітей (73,3 %) підгрупи 1, тоді як у підгрупі 2 у лише 4 (13,3 %) лишилась незначна затримка на 1-2 місяці. Відповідно суттєво зниженою була і оцінка психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс ($103,6 \pm 8,4$ балу у дітей 1 підгрупи проти $138,2 \pm 6,4$ балу у підгрупі 2, $p < 0,05$).

Випадків малюкової смерті у обстежених дітей не відмічено. Перинатальні порушення ЦНС призвели до інвалідизації 2 (6,7 %) дітей.

R4

Імунна система, яка в нормі приймає участь у підтримці гомеостазу, може бути пусковим механізмом патологічних станів, обумовлених надмірною реакцією або недостатністю відповіді на агресію, які визначають як імунопатологічні процеси. Зокрема, останнім часом обговорюється роль імунної системи у пошкодженні головного мозку [6, 7]. Надмірна імунна відповідь може посилювати запалення та спричиняти неврологічні пошкодження.

Було проаналізовано вміст (абсолютну та відносну кількість) лімфоцитів та їх субпопуляцій у крові жінок у 15-24 тижні вагітності. У терміні 15-24 тижні вагітності у крові інфікованих герпесвірусами жінок встановлена тенденція до зниження загальної кількості лімфоцитів, субпопуляцій В-лімфоцитів та Т-лімфоцитів переважно за рахунок Т-хелперів при деякому зростанні натуральних кілерів. Достовірні зміни вмісту НК-клітини встановлені у вагітних, у дітей яких пізніше діагностовано виражені порушення ЦНС ($0,29 \pm 0,02$ проти $0,21 \pm 0,03 \times 10^9/л$ $p < 0,05$). Дослідження відносно кількості субпопуляцій лімфоцитів виявило у жінок всіх груп достовірне зниження відсотка В- та Т-лімфоцитів за рахунок Т-хелперів при зростанні доли натуральних кілерів і відсутності змін Т-цитотоксичних лімфоцитів, як результат – зниження імунорегуляторного співвідношення $CD4^+/CD8^+$, що вказує на певний дисбаланс імунної відповіді на вірусне навантаження.

Аналіз даних, отриманих при підрахунку абсолютної кількості лімфоцитів та їх субпопуляцій в периферичній крові новонароджених з

внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами, показав наступне. Виявлена достовірно знижена абсолютна кількість лімфоцитів та всіх досліджуваних субпопуляцій, окрім натуральних Т-хелперів, у всіх дітей основної групи порівняно з показниками дітей контрольної групи. У дітей з порушенням ЦНС встановлено достовірне зниження Т-хелперів, НК-клітин, Т-цитотоксичних лімфоцитів та В-лімфоцитів, що можливо свідчить про більше виснаження захисної здатності їх імунної системи.

Детальний аналіз відносної кількості лімфоцитів та їхніх субпопуляцій показав, що зміни відбуваються не тільки за рахунок змін абсолютних показників, але й за рахунок перерозподілу лімфоцитарних субпопуляцій. З результатів дослідження видно, що імунологічні показники у новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами характеризувалися тенденцією до зменшення загальної частки лімфоцитів та відносної кількості CD3+4+ Т-хелперів/індукторів при незначному зростанні CD3+8+ Т-цитотоксичних лімфоцитів, що проявилось достовірним зниженням імунорегуляторного співвідношення CD4+/CD8+. При цьому частка Т-кілерів дещо підвищувалась, а, також, відповідно знижувалось співвідношення CD4+/CD8+ порівняно з показниками дітей групи контролю, що поряд зі зниженням долі В-клітин (CD19+) та природних клітин-кілерів у цих дітей може бути свідченням імуносупресії, хронізації інфекційного процесу та низької функціональної активності Т-хелперних лімфоцитів. Якщо для підгруп дітей без ознак ВУІ такі зміни простежувались лише як тенденція, то при підтвердженому інфікуванні спостерігались достовірні зміни показників. У дітей без ознак ВУІ 3-ї групи достовірне зростання відносної кількості В-клітин при нормальному балансі хелпери/кілери може розцінюватися як певна активація противірусного імунітету.

Аналіз показників залежно від вираженості порушень ЦНС показав, що у дітей з суттєвими порушеннями ЦНС виявлено достовірне зниження відносно контролю абсолютної кількості лімфоцитів та субпопуляції НК-клітин і Т-хелперів при зростанні Т-цитотоксичних лімфоцитів, що відобразилось на достовірному зниженні імунорегуляторного співвідношення як відносно

контролю, так і щодо дітей підгрупи 2 ($1,46 \pm 0,11$ проти $2,20 \pm 0,18$ % та $1,84 \pm 0,14$ % в контролі та підгрупі 2, $p < 0,05$).

Клітинна ланка імунної відповіді організму на вторгнення чужорідних антигенів тісно взаємодіє і регулюється цитокінами. На сьогодні інтерлейкіни Іл-6 та Іл-8 вважають найважливішими стимуляторами гострої фази запалення []. Іл-10 володіє значними прозапальними властивостями, пригнічує проліферацію CD4 і CD8 Т-клітин, і продукування запальних цитокінів і хемокінів (наприклад, Іл-2, Іл-6, CCL3) (58). , 59).

У жінок, інфікованих герпесвірусами встановлено цитокінний дисбаланс у прозапальний бік (зростання прозапальних Іл-6 та Іл-8 при недостатньому підвищенні концентрації протизапального Іл-10), що підтверджено достовірним підвищенням співвідношення Іл-6/ Іл-10. Ці тенденції особливо виражені у пацієток підгрупи 1 з внутрішньоутробним герпесвірусним інфікуванням, показники у яких достовірно відрізняються не лише від жінок контрольної групи, а і відносно пацієток підгрупи 2, так співвідношення Іл-6/ Іл-10 склало $1,73 \pm 0,14$ у підгрупі 1 проти $1,37 \pm 0,12$ у підгрупі 2 ($p < 0,05$).

Результати проведеного дослідження стану неспецифічної резистентності організму новонароджених від матерів з герпесвірусною інфекцією виявили, що концентрація прозапальних інтерлейкінів Іл-6 та Іл-8 у новонароджених від інфікованих матерів була підвищеною порівняно з контролем, при внутрішньоутробному інфікуванні це підвищення було достовірним. При цьому рівень протизапального цитокіну Іл-10 виявився зниженим відносно контролю, особливо у дітей підгрупи 1 ($3,05 \pm 0,6$ проти $5,03 \pm 0,4$ у новонароджених контрольної групи, $p < 0,05$). Тобто у дітей з порушеннями ЦНС відмічений прозапальний дисбаланс цитокінів, що підтверджено суттєвим підвищенням співвідношення Іл-6/ Іл-10 до $6,11 \pm 1,5$ проти $3,2 \pm 1,2$ та $1,9 \pm 0,7$ у підгрупі 1 та контролі відповідно, $p < 0,05$).

Інфекційна патологія посліду є невід'ємною частиною загального інфекційного процесу, який реалізується у системі мати-плацента-плід при інфекційній патології у вагітній [2, 67, 70]. Стан плода обумовлений станом плаценти, що дає підстави для розширення клінічного поняття

"внутрішньоутробне інфікування", яке охоплює не тільки вертикальну передачу інфекції, а й прояви інфекційного пошкодження плаценти, плідних оболонок і пуповини [58].

Нами були досліджені плаценти від жінок з даними інфекціями: основна група – 20 плацент від жінок, інфікованих герпесвірусами та 20 плацент від жінок з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група).

У плацентах жінок основної групи макроскопічно відмічено збільшення маси плацент в середньому на 8 % і кількості ішемічних інфарктів, розташованих переважно в крайових зонах плаценти.

Плодові оболонки у 80 % спостережень тонкі, сірувато-білі, у 20 % - з помірно виразним набряком. В 20 % плацент в центральній та парацентральної товщі виявлені кісти, розмірами від 0,2x0,2 до 1,0x1,5 см. У більшості досліджень відмічено повнокрів'я тканини плаценти. Пуповина в 80 % спостережень з помірно виразним набряком, у 5 % виявлені несправжні вузли пуповини. Мікроскопія пуповини у 40 % досліджень виявила вогнища набряку вартонових драглів і запальної інфільтрації стінок вени (васкуліт).

Гістологічно в плаценті у більшості спостережень відмічені масивні запальні зміни: в децидуальній оболонці у вигляді васкуліту з ділянками набряку і виразними дистрофічними змінами децидуальних клітин. У частині з них виявляли достатньо великі базофільні включення, які оточені обідком просвітлення. Це характерно для клітин, ушкоджених вірусом герпесу.

У 30 % плацент в децидуальній оболонці відмічені вогнища коагуляційного некрозу, іноді розповсюджені. У 15 % - відмічено явища тотального мембраніту з запальною інфільтрацією усіх шарів оболонки і загибеллю епітелію. У 30% спостережень спостерігали інтервілузит (запальні зміни в міжворсинчастому просторі, лімфоїдно-плазмоцитарна інфільтрація) вогнищевого характеру, вогнищеві крововиливи у міжворсинчастий простір.

Ушкодження ворсинчастого хоріона стосується здебільшого змін у стовбурових та термінальних ворсинах у вигляді гіперхроматоза ядер синцитію з наступною загибеллю частини клітин та відкладанням на ушкоджених ділянках фібриноїдних мас. Характерним, для плацент основної групи є

наявність васкулітів в судинах ворсин різного калібру з фібриноїдними змінами їх стінки, навколо яких розташовані розповсюджені інфільтрати з лімфоцитів і плазматичних клітин. В стромі ворсин виявлені поодинокі фібробласти з великими гіперхромними ядрами, незначна лімфоплазмоцитарна інфільтрація.

Зрілість ворсинчастого дерева була неоднаковою: у 30 % спостерігався варіант проміжних диференційованих ворсин з переважанням в субхоріальній та середній зонах плаценти, ворсин з поодинокими термінальними гілками.

Капіляри в цих ворсинах нечисленні, розташовані переважно по центру. При проведенні морфометричного аналізу відмічено домінування ворсин з поодинокими капілярами, які розташовані центрально, що приводить до достовірного зменшення кількості синцитіокапілярних мембран, відносний обсяг яких становить $0,21 \pm 0,006$ ум.од. проти $0,77 \pm 0,09$ ум.од. ($p < 0,05$) і сприяє зменшенню спеціалізованих термінальних ворсин і порушенню проникливості в плацентарному бар'єрі.

У 20 % плацент виявлено вогнища незрілості у вигляді склерозованих, характерно розгалужених дрібних гіповаскуляризованих ворсин, розподілених нерівномірно. За своєю структурою вони не відповідають типовим термінальним ворсинам, мають щільну строму з великою кількістю фібробластів (ізолюваний склероз) з вузькими поодинокими капілярами. В частині ворсин капіляри зовсім відсутні. Ізолюваний склероз строми перешкоджає синусоїдальній трансформації капілярів, призводить до зменшення кількості синцитіокапілярних мембран, що сприяє виникненню хронічної дисфункції плаценти. Ці ворсини в плацентарній тканині перемежаються з звичайними термінальними ворсинами. У 40 % плацент поряд із типовими термінальними ворсинами відмічаються ділянки проміжних диференційованих і незрілих ворсин (дисоційований розвиток котиледонів), що розцінюється як відносний варіант незрілості.

Під децидуальною оболонкою переважають ворсини з потоншеним епітелієм, а також ділянки склеєних ворсин («афункціональні зони»), які поєднуються між собою синцитіальними містками, що призводить до скорочення дифузної поверхні ворсинчастого дерева, достовірного зменшення

відносного обсягу міжворсинчастого простору до $34,21 \pm 1,026$ проти $39,68 \pm 1,19$ ум.од. в контролі ($p < 0,05$) і сприяє виникненню плацентарної недостатності.

У 60 % плацент зустрічаються ділянки ворсин, які повністю замуrowані у фібриноід з ізольованими клітинами проліферуючого цитотрофобласту. В таких ділянках епітелій ворсин повністю чи частково відсутній, серед фібриноїдних мас знаходяться острівці, де зберігаються капіляри, нерідко заповнені еритроцитами.

У плацентах цієї групи достовірно збільшений відносний обсяг площі склеєних фібриноїдом ворсин – $2,3 \pm 0,09$ проти $1,5 \pm 0,007$ ум.од. в контролі ($p < 0,05$) та міжворсинчастого фібриноїду (відповідно $3,8 \pm 0,12$ проти $1,8 \pm 0,05$ ум.од. в контролі, $p < 0,05$), поряд із зменшенням відносного обсягу площі епітелію ворсин (відповідно $6,0 \pm 0,18$ проти $10,0 \pm 0,03$ ум.од., $p < 0,05$) та міжворсинчастого простору. Мікроскопія пупочного канатику, у 70,0 % досліджень, виявила вогнища набряку вартонова студня з утворенням великих порожнин і запальної інфільтрації стінок вени (явища васкуліту).

Отже, в плацентах жінок з герпетичною інфекцією у 50,0 % спостережень виявлені ознаки хронічної плацентарної недостатності першого ступеня з достатньо високим рівнем компенсаторних реакцій, яка проявлялась макроскопічно збільшенням маси плаценти, кількості ішемічних інфарктів, вогнищевих ущільнень.

Гістологічно виявлено ушкодження ворсинчастого хоріона у вигляді гіперхроматоза ядер синцитію здебільшого стовбурових та термінальних ворсин з послідуною загибеллю частини клітин та відкладанням на ушкоджених ділянках фібриноїдних мас; набряк ендотелію судин з гіперхроматозом ядер. Характерним для плацент цієї групи є наявність васкулітів в судинах ворсин різного калібру з фібриноїдними змінами стінки, навколо яких розташовані розповсюджені інфільтрати з лімфоцитів, лейкоцитів і плазматичних клітин. В стромі ворсин, базальній платівці, септах і оболонках відмічена збільшена кількість лімфоцитів, плазмоцитів і гістіоцитів. При цьому відмічається відставання росту ворсинчастого дерева у вигляді варіантів патологічної незрілості за типом проміжних та хаотично склерозованих ворсин.

У 60,0 % досліджених плацент виявлено досить високий рівень компенсаційних процесів у вигляді ангіоматоза судин ворсин, проліферації синцитія (синцитіальні вузлики).

Дані імуногістохімічного дослідження прозапального цитокіну інтерлейкіну-6, який бере участь в реалізації імунної відповіді і запальній реакції, показали, що у 80,0 % плацент жінок, інфікованих герпесвірусами, спостерігали наступну реакцію на інтерлейкін-6: в стромі ворсин - виразна реакція (розповсюдженість та експресія реакції 2-3 бали), в ендотелії судин – помірна реакція з рівнем інтенсивності та розповсюдженістю у 2 бали, при відсутності реакції в плацентах жінок контрольної групи.

Проведені комплексні дослідження дозволили встановити можливий патогенетичний механізм порушень ЦНС у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією, який можна описати наступним чином: герпесвірусна інфекція у вагітної жінки, особливо при її загостренні, частому рецидивуванні, обумовлює негативні зрушення в організмі жінки (порушення імунітету, судинні та плацентарні порушення), сукупний вплив яких призводить до внутрішньоутробного страждання плода, обумовлюючи порушення стану дитини при народженні (асфіксія, незрілість та недоношеність, імунні та судинні зрушення), що при зриві адаптаційно-захисних механізмів обумовлює структурні порушення мозку та значимі порушення ЦНС.

Вивчення особливостей анамнезу, перебігу вагітності, пологів, стану плода жінок-матерів обстежених дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією, клінічне, лабораторне та інструментальне дослідження стану новонароджених дозволило встановити фактори ризику стійких пошкоджень ЦНС у цієї когорти дітей.

Для аналізу і побудови алгоритму прогнозування стійких порушень ЦНС у новонароджених з внутрішньоутробним герпесвірусним інфікуванням відібрано 27 показників-кандидатів на фактор ризику, для яких розрахована частота наявності/відсутності кожної ознаки по підгрупах, які за зменшенням інформативності вишикувались наступним чином:

- 28) ВШК II і вище ст. на НСГ I = 139,50;
- 29) Зміни м'язового тонусу I = 133,73;
- 30) Виражена вентрикулодилатація на НСГ I = 131,59;
- 31) Вага при народженні < 2500 г I = 106,58;
- 32) Часті (більше 5 раз на рік) рецидиви ГВІ до вагітності I = 97,93;
- 33) Гострий перебіг герпесвірусної інфекції I = 94,82;
- 34) Вазогенний набряк мозку I = 85,58;
- 35) Асфіксія при народженні I = 72,66;
- 36) Інфекції сечо-статевої сфери I = 66,57;
- 37) Кілька епізодів рецидиву I = 60,90;
- 38) Нестійкі фізіологічні рефлекси I = 59,68;
- 39) Несвоєчасне відходження навколо-плодових вод I = 54,55;
- 40) Кесарів розтин I = 53,57;
- 41) ЦПВ < 1,0 I = 44,37;
- 42) ІЛ-6/ ІЛ-10 у дитини > 7 I = 47,70;
- 43) ІЛ-6/ ІЛ-10 у матері > 1,8 I = 43,27;
- 44) Розлади рухової активності I = 39,40;
- 45) Плацентарна недостатність I = 38,01;
- 46) Дистрес плода I = 37,96;
- 47) ЗРП I = 35,78;
- 48) Пульсовий індекс у басейні середньої мозкової артерії > 1,6 I = 34,48;
- 49) CD4+/CD8+ у матері < 1,1 I = 34,48;
- 50) Передчасні пологи I = 34,43;
- 51) Інші інфекції групи TORCH I = 33,23;
- 52) Дистрес плода в пологах I = 33,23;
- 53) CD4+/CD8+ у дитини < 1,3 I = 29,99;
- 54) Перивентрикулярна лейкомаляція на НСГ I = 18,40.

Отримані дані певним чином відображають патогентичний ланцюжок стійких порушень ЦНС у новонароджених з внутрішньоутробним герпесвірусним інфікуванням: гострий перебіг ГВІ у вагітної, імунні

порушення, внутрішньоутробне страждання плода, недоношеність та незрілість, асфіксія при народженні.

Проаналізувавши показники, відібрали найбільш інформативні та видалили взаємозалежні. Залишилось 10 показників, на основі яких побудували диференційно-прогностичну таблицю (ДПТ), на базі якої працює запропонований алгоритм прогнозування. Для отримання результату за алгоритмом прогнозування згідно послідовної прогностичної процедури Вальда потрібні межі зупинки процесу: верхня для високого ризику a_1 та нижня – для незначного ризику a_2 . Емпіричним шляхом визначено a_1 на рівні 12,0 та $a_2 = -5$.

Алгоритм застосовується наступним чином. Визначаються необхідні параметри для конкретного новонародженого згідно ДПТ. Послідовно, починаючи з першого розглядаються показники з ДПТ, до суми прогностичних коефіцієнтів (СПК) додається прогностичний коефіцієнт (ПК) наявності або відсутності фактору ризику. Отримана сума порівнюється з верхньою межею: якщо межа a_1 досягнута, тобто визначено високий ризик стійких порушень ЦНС у обстежуваного новонародженого (червона зона), проводяться відповідні заходи нейропротекції та реабілітації, робота алгоритму припиняється - прогнозування закінчено; у протилежному випадку сума порівнюється з нижньою межею: якщо a_2 досягнута, тобто визначено незначний ризик стійких порушень ЦНС (зелена зона), проводиться подальше спостереження за дитиною педіатром та неврологом, робота алгоритму припиняється. Якщо жодної межі не досягнуто і розглянуті не всі показники послідовно обирається наступний фактор і процедура повторюється. Якщо всі показники опрацьовані, а СПК знаходиться в діапазоні прогностичних меж, ризик вважається невизначеним (сіра зона), дитина також підлягає подальшому нагляду, процедура прогнозування завершена.

Проведена перевірка процедури прогнозування на вибірці 90 дітей показала 2 помилкових теоретичних прогнози (прогнозувався високий ризик, однак подальше спостереження не виявило стійких порушень ЦНС), і 3 випадки невизначеного прогнозу, з яких у одному випадку були стійкі порушення ЦНС, а у двох – не було), тобто точність роботи алгоритму склала

94,4 % ($85 \cdot 100 / 90$), чутливість – 92,5 % ($37 \cdot 100 / 40$), специфічність – 96,0 % ($48 \cdot 100 / 50$).

Пропонуються різноманітні методи нейропротекції у новонароджених та дітей раннього віку як медикаментозні, так і різноманітні фізичного впливу (охоронний режим при недоношеності, гіпотермія при тяжкій гіпоксії/асфіксії, раннє застосування методик сенсорної інтеграції та інше.).

Перинатальне пошкодження головного мозку – складний, багатофакторний процес, на який впливають генетичні, епігенетичні, метаболічні, пренатальні, перинатальні та постнатальні фактори [137]. Ця складність унеможлиблює розробку монотерапії [93]. втручання буде ефективно у всіх випадках [101].

Багато різних стратегій лікування запропоновано, до яких відносять алопуринол, азитроміцин, аскорбінова кислота, ібупрофен, сульфат магнію, вітамін D, лікування газом ксенон і силденафіл. Зараз проходять оцінку в клінічних випробуваннях використання мелатоніну (MT), еритропоетину та мезенхімальних стромальних клітин [93, 140]. У тваринних моделях еритропоетин може модулювати запалення, ангиогенез і нейрогенез і сприяє розвитку білої речовини [67].

На людях монотерапія еритропоетином неонатальної енцефалопатії була протестована в невеликих клінічних випробуваннях, які свідчать про короткострокову користь для розвитку нервової системи після застосування високої дози еритропоетину протягом перших 5 днів життя або три рази на тиждень протягом 2–4 тижнів або довгострокову користь при застосуванні через день протягом 2 тижнів. Не було повідомлено про проблеми з безпекою, але невеликі розміри вибірки не дають можливості рекомендувати еритропоетин до широкого клінічного застосування [89].

Еритропоетин надає внутрішньоклітинний захисний ефект після ішемічного пошкодження, наприклад, зменшення апоптозу, окислювального стресу та пошкодження гематоенцефалічного бар'єру. Крім того, доведено, що еритропоетин здатний стимулювати ангиогенез, нейрогенез і пластичність нейронів. Як на тваринних моделях, так і у новонароджених еритропоетин

продемонстрував антиапоптотичні, антиоксидантні і протизапальні властивості. Потрібні додаткові дослідження індивідуальних режимів, що враховують стратифікацію ризику пошкодження мозку [104].

На сьогодні асе більшу увагу привертають методики сенсорної інтеграції в контексті раннього втручання у відповідності до Концепції створення та розвитку системи раннього втручання (розпорядження Кабінету Міністрів України від 15.09.2021 № 1117). Під раннім втручанням розуміють комплекс дій по виявленню дітей з наявними порушеннями розвитку і когнітивних здібностей або високим ризиком таких порушень та надання допомоги таким дітям і їх родинам командою фахівців різного профілю. Цільовою групою раннього втручання є діти від народження до трьох років з наявністю або ризиком затримки розвитку, інвалідністю, поведінковими або психічними розладами [45, 95].

Перші роки життя мають вирішальне значення для закладення основи здорового розвитку дитини. Переваги раннього втручання для здоров'я дітей-інвалідів з вадами інтелекту та розвитку були добре встановлені.

Засновницею напрямку сенсорної інтеграції (СІ) є Дж. Айрес (США). Теорія та практика СІ продовжує розвиватися, оскільки з'являється глибше розуміння нейробіології людської поведінки. Сучасні дослідження перевіряють і уточнюють пропозиції Дж.Айрес, описуючи функції вестибулярної, пропріоцептивної та тактильної сенсорних систем. Нейропластичність - механізм, що лежить в основі змін в результаті втручання СІ [82].

Проведені комплексні дослідження створили теоретичне підґрунтя для розробки патогенетично обґрунтованого трьохетапного (преконцепційний етап, антенатальний та постнатальний етапи) комплекс нейротекції для новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами, диференційований відносно ступеня тяжкості виявлених порушень з включенням прогнозування. Запропонований комплекс полягає в наступному. На прекоцепційному етапі – при плануванні вагітності обстеження жінок на інфекції групи TORCH, при наявності ГВІ протівірусне та протирецидивне лікування, санація вогнищ сечо-статевої інфекції. При вагітності моніторинг

стану плода, виявлення маркерів плацентарних порушень, санація вогнищ інфекції, профілактика передчасних пологів (з урахуванням нейропротективних властивостей препаратів магнію). При народженні дитини – для оцінки ступеня ризику пошкоджень ЦНС ускладнень збір анамнезу жінки, оцінка клінічного стану дитини, проведення обстежень новонародженого: нейросонографічне дослідження структур головного мозку, доплерометричне дослідження гемодинаміки головного мозку, оцінка стану клітинного імунітету та цитокінового профілю, виявлення факторів ризику та проведення прогнозування. При визначенні високого ризику – початок ранньої профілактики (протягом перших 48 годин життя, враховуючи наявність терапевтичного вікна) порушень ЦНС шляхом призначення низьких доз рекомбінантного еритропоетину людини внутрішньовенно 400 МО через день 7 ін'єкцій, при покращенні нейросонографічної картини та відсутності клінічних ознак порушень на другому обстеженні (5-7 доба життя) – припинення лікування еритропоетином. При прогнозованому низькому ризику – оцінка клінічного стану та НСГ на 5-7 добу, в разі виявленні порушень – 3 ін'єкції еритропоетину через день. Всім дітям з внутрішньоутробним інфікуванням – бажано повторне НСГ-обстеження у віці один місяць та півроку, динамічне оцінювання психомоторного розвитку. При виявленні відхилень психомоторного розвитку – раннє (з трьох місяців) застосування методик сенсорної інтеграції. Діти, які перенесли внутрішньоутробне інфікування герпесвірусами, повинні бути віднесені до групи високого ризику перинатальних порушень ЦНС, інфекційно-запальних захворювань, алергії, підлягають катамнестичному нагляду у педіатра, невропатолога і імунолога.

Для перевірки ефективності застосування розробленого комплексу нейропротекції на постнатальному етапі відібрано 60 новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами, які після проведеного прогнозування віднесені у групу високого ризику суттєвих порушень ЦНС. Методом рандомізації (випадковим чином) діти розділені на 2 групи: основна – 30 новонароджених, яким додатково до ведення згідно протоколів МОЗ України, застосовували новий комплекс нейропротекції, і порівняння – 30

дітей, медичний супровід яких здійснювався у відповідності до протоколів МОЗ України.

Клінічні прояви неврологічних порушень до початку лікування (1-2 доба життя) зустрічались у переважної більшості новонароджених обох груп і відзначались поліморфізмом. Зміни м'язового тонусу нестійкі фізіологічні рефлекси спостерігались у переважної більшості дітей обох груп. Висока частота порушень рухової активності та синдрому нервово-рефлекторної збудливості (біля 50,0 %). У кількох дітей відмічались судоми (3 дитини в основній групі і 2 – в групі порівняння). За клінічними проявами обидві групи до початку лікування не розрізнялись. На 1 добу життя нейросонографічне дослідження виявило високу частоту ультразвукових ознак порушень структур головного мозку у дітей обох груп.

Наявність у половини новонароджених рідини у порожнині прозорої перетинки вказує на порушення з боку ЦНС, обумовлені набряком головного мозку, що підтверджується більш високими показниками вентрикулометрії. Внутрішньошлуночкові крововиливи I ступеня виявлені у половини новонароджених, частота більш тяжких (II ступеня) була біля 10,0 %. У 3 дітей кожної групи спостерігались ВШК III ступеня. У 16,7 % та 20,0 % дітей 1 підгрупи відмічена перивентрикулярна лейкомаляція. УЗД ознаки вазогенного набряку мозку діагностовані у 73,3 та 70,0 % дітей обох груп. Особливо слід відмітити наявність кіст та кальцифікатів у структурах мозку дітей обох груп, що за даними літератури вважається ознаками внутрішньоутробного інфікування герпесвірусною інфекцією.

Отже, до початку лікування групи були порівнюваними як за клінічними проявами неврологічних порушень, так і за результатами нейросонографічного обстеження структур головного мозку.

На 5-7 добу життя прояви набряку мозку лишилися у половини обстежених дітей обох груп, у 10,0 % та 6,7 % спостерігалась міжшлуночкова асиметрія, зберігались розширення бокових шлуночків, в основному задній ріг (біля 15 мм). Частота виявлена кіст завдяки зменшенню набряку мозкових структур дещо підвищилась, те ж стосується і кальцифікатів, які відмічено у

18,0 % дітей 1 підгрупи. У 63,3 % дітей основної групи та 70,0 % групи порівняння зберігались ознаки внутрішньо-шлуночкових крововиливів, переважно I ступеня. Отже, суттєвого покращення показників нейросонорафії на 5-7 добу життя не спостерігали, тому терапія еритропоетином в основній групі продовжувалась.

У віці 1 місяць всім дітям проведено НСГ головного мозку, УЗД внутрішніх органів, огляд педіатра, невролога та офтальмолога. У дітей при огляді відмічалось підвищення м'язевого тону (30,0 % в обох групах), зниження м'язевого тону у 13,3 % та 23,3 % в основній групі та групі порівняння, нестійкі фізіологічні рефлекси (20,0 та 23,3 %), зниження колінних та брюшних рефлексів, тремор ручок та підборіддя (16,7 та 20,0 % відповідно). Ці зміни підтверджувались ознаками ліквородинамічних порушень, виявлених при НСГ.

За даними НСГ у частини дітей зберігається розширення зовнішніх лікворних просторів та локальний набряк церебральних структур, міжшлуночкова асиметрія та вентрикулодилатація. На тлі ліквородинамічних порушень у дітей обох підгруп досить часто відмічаються кісти.

Поряд з цим у 13,3 % та 20,0 % дітей основної групи та групи порівняння спостерігались гастроінтестинальні реакції у вигляді зригування молоком, гикавки. У 16,7 та 20,0 % дітей відмічено в'яле смоктання.

Оцінка психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс показала дещо нижчі за норму (5-15 балів) середні показники у дітей основної групи та групи порівняння ($4,8 \pm 2,1$ балу проти $4,8 \pm 2,1$ балу), особливо у патернах «моторика» та «очі і руки».

З 3-х місячного віку діти основної групи включені до програми раннього втручання з застосуванням методик сенсорної інтеграції, сенсорної інтеграції, нейрокорекції, метод замісного онтогенезу. Першочергово робили акцент на роботі з пропріоцептивною системою (м'язи, суглоби, сухожильно-зв'язковий апарат) шляхом глибоких протискувань, вібраційних маніпуляцій, тугих закутувань та, якнайраніше, стимуляція дитини до активних фізичних, моторно-рухових самостійних актів. Робота з вестибулярною системою (шляхом

пропрацювання різновекторальних рухів) з метою покращання просторово-орієнтаційних стратегій, координації та відчуття власного тіла як єдиного цілого. Робота з тактильною системою для сенсорного насичення з метою покращення сприйняття навколишнього світу, формування та розвиток кистьового праксису, відчуття тіла та закладки правильного ольфакторного, смакового, зорового та аудіального сприйняття оточуючого світу. Робота здійснюється за принципом концепції «Тандем-партнерство» – взаємна співпраця лікаря, батьків та соціальних педагогів, яка включає ранню медичну та соціально-педагогічну реабілітацію,

Додатково широко використовували традиційні методики реабілітації зокрема, кінезіотерапія (масаж, ЛФК, застосування пароподіїв, методу динамічної пропріоцептивної корекції за допомогою рефлекторно – навантажувального пристрою Гравістат), рефлексотерапія, гідрокінезіотерапія – бальнеотерапія (перлинні ванни, гідромасаж), програма «Плавати раніше, ніж ходити». Використовували сучасні реабілітаційні методики: Шерборн-терапія, заняття за принципом біологічно – зворотнього зв'язку на апараті Амбліокор.

Динамічні спостереження до 6 місячного віку у дітей виявили зниження м'язевого тону та рухливої активності у 3 (10,0 %) та 6 (20,0 %) основної групи та групи порівняння. У 2 (6,7 %) та 6 (20,0 %) та відповідно ($p < 0,05$) зберігались знижені брюшні, колінні та сухожильні рефлекси.

Оцінка статичного та моторного розвитку за Денверською шкалою встановила, що відставання у розвитку більшості дітей групи порівняння: у шестимісячному віці у 19 (63,3 %) він відповідав 3-4 місяцям, тоді як у основній групі у 5 (16,7 %) дітей відмічена незначна затримка, їх розвиток відповідав 4-5 місячному віку. Цим результатам відповідала і оцінка психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс ($45,8 \pm 6,9$ балу у дітей основної групи проти $65,4 \pm 5,7$ балу у групі порівняння, $p < 0,05$).

Високий рівень уражень ЦНС у 4 (6,7 %) дітей групи порівняння проявлявся гідроцефалічним та судомним синдромом. 3 (10,0 %) дітей потребували стаціонарного лікування у неврологічному відділенні: 2 дитини з наростаючою вентрикулодилатацією і 1 – з судомним синдромом.

За даними НСГ у віці 6 місяців на тлі проведення терапії відмічено деяке покращення стану мозкових структур у дітей основної групи. У дітей групи порівняння у 6,7 % зберігались ознаки локального набряк церебральних структур, у них у 5 разів вища частота міжшлуночкової асиметрії та вентрикулодилатації (16,7 проти 3,3 %, $p < 0,05$).

При динамічному спостереженні до 1 року загальний рівень захворюваності обстежених дітей лишався високим, на що вказує висока частота додаткових (незапланованих) звертань до вузьких спеціалістів. Найчастіше діти потребували звертання до невролога, імунолога та алерголога. Частота звертань до невролога у групі порівняння перевищила таку у основній групі більш ніж в 2 рази і склала 2,6 на 1 дитину проти 1,1 відповідно.

НСГ-ознаки порушень структур головного лишались лише у 2 дітей основної групи у вигляді кіст і розширення лікворних просторів, тоді як нейросонографічна картина дітей групи порівняння майже не змінилась відносно такої у 6 місяців (порушення відмічались у 26,7 % дітей).

За статикою та моторним розвитком згідно Денверської шкали відставання у розвитку на 2-4 місяці встановлено у переважної більшості дітей (70,0 %) групи порівняння, тоді як у основній групі лише у 6 (20,0 %) лишилась незначна затримка на 1-2 місяці. Відповідно суттєво зниженою відносно основної групи була і оцінка психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс ($112,7 \pm 7,6$ балу проти $146,4 \pm 7,1$ балу відповідно, $p < 0,05$).

Зміни психомоторного розвитку в динаміці лікування виглядають наступним чином. Початкова оцінка у дітей обох груп була майже на нижній межі норми - 5 балів (4,6 та 4,8 балу у дітей основної групи та групи порівняння), у піврічному віці оцінка дітей основної групи, хоч і була дещо нижчою відносно норми, проте на 20 балів перевищувала результат у групі порівняння (65,4 та 45,8 балу), у віці 1 рік ця відмінність стала ще більш очевидною - різниця 34 бали, що підтверджує ефективність запропонованого комплексу нейропротекції.

Випадків малюкової смерті у обстежених дітей не відмічено. Перинатальні порушення ЦНС призвели до інвалідизації 2 (6,7 %) дітей групи порівняння.

Побічних ефектів або ускладнень запропонованої терапії не спостерігали.

Отже, застосування комплексу лікувально-профілактичних заходів з метою нейропротекції у новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами, що включає проведення при народженні дитини прогнозування ризику порушень ЦНС, у дітей з високим ризиком - нейропротективне раннє лікування низькими дозами рекомбінантного еритропоєтину та раннє застосування сенсорно-моторної інтеграції, дозволяє покращити нейрокогнітивні та психомоторні здібності дітей до 1 року життя згідно Денверської шкали та шкали Гріффітс.

ВИСНОВКИ

Проблема внутрішньоутробного інфікування є однією з провідних в практиці перинатології. Найпоширеніші віруси людини – це віруси простого герпесу (ВПГ) типу 1 і 2 типу (частота біля 67% і 13%). Ці збудники персистують у центральній нервовій системі, підтримуючи латентну інфекцію. Як інфекції під час вагітності, так і запалення можуть призвести до прямого та непрямого (активованими цитокінами) пошкодження нейронів плода. Отже, розробка комплексу лікувально-профілактичних заходів для нейропротекції у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією є актуальним завданням сучасної педіатрії.

1. Частота виражених порушень ЦНС у новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусною інфекцією досягає 44,4 %. Виникнення цих порушень асоціюється з інфекціями сечо-статевої сфери матері, ускладненнями вагітності, реактивацією інфекції. У 15,0 % дітей з порушеннями ЦНС спостерігається тяжка асфіксія при народженні, у 47,5 % - низька маса тіла. Клінічно відзначаються зміни м'язового тону (77,5 %), нестійкі фізіологічні рефлексії (80,0 %), порушення рухової активності та синдром нервово-рефлекторної збудливості, у 7,5 % - судоми. Висока частота гастроінтестинального (50,0 %) та респіраторного дистрес-синдрому (45,0 %), у 25,0 % дітей діагностують пневмонію. При нейросонографії виявляють ознаки вазогенного набряку мозку (72,5 %), перивентрикулярна лейкомаляція (17,5 %), кісти та кальцифікати, внутрішньо-шлуночкові крововиливи (80,0 %). Протягом 1 року життя відмічається високий рівень інфекційних захворювань, анемії, прогресуюче відставання психомоторного розвитку. Перинатальні порушення ЦНС призводять до інвалідизації 4,1 % дітей.

2. Антенатальний розвиток дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами та порушеннями ЦНС відбувається в умовах розбалансування материнського імунітету (клітинна імуносупресія на тлі цитокінового дисбалансу) та плацентарної недостатності. Надмірна запальна реакція підтверджується плацентарними запальними та судинними порушеннями,

виразною імуногістохімічною експресією в плаценті інтерлейкіну-6. Цим дітям з притаманна недостатність клітинної імунної відповіді: зниження кількості Т-лімфоцитів та Т-хелперів та імунорегуляторного співвідношення Т-хелпери/Т-супресори до $1,46 \pm 0,11$ проти $1,84 \pm 0,14$, $p < 0,05$) при зростанні у прозапальний бік співвідношення цитокінів ІЛ-6/ ІЛ-10 ($6,11 \pm 1,5$ проти $3,2 \pm 1,2$, $p < 0,05$).

3. Порушення ЦНС у дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами є результатом комплексного впливу низки негативних чинників, до яких відноситься запальні та імунологічні реакції при утробному розвитку, внутрішньоутробна гіпоксія, плацентарна дисфункція, передчасні пологи. У позаутробному розвитку маркерами порушень ЦНС можуть бути недоношеність, асфіксія та мала маса при народженні, нейросонографічні зміни структур ЦНС, доплерографічні ознаки порушень мікроциркуляції мозку, порушення імунітету. Прогностичний алгоритм, який аналіз найбільш інформативних факторів ризику, дозволяє визначити ризик порушень ЦНС у дітей з внутрішньоутробним інфікуванням герпесвірусами (точність роботи алгоритму 87,5 %), чутливість – 82,3 %, специфічність – 91,3 %.

4. Застосування комплексу нейропротекції при внутрішньоутробному інфікування герпесвірусами, що включає профілактичні заходи для попередження рецидиву герпесвірусної інфекції на преконцепційному етапі та при вагітності, при народженні дитини проведення прогнозування ризику порушень ЦНС, у дітей з високим ризиком нейропротекторне раннє лікування низькими дозами рекомбінантного еритропоетину та раннє застосування сенсорно-моторної інтеграції, дозволяє знизити частоту (у 3 рази) та вираженість (за даними нейросонографії) порушень ЦНС та покращити нейрокогнітивні та психомоторні можливості дітей до 1 року життя згідно Денверської шкали та шкали Гріффітс ($146,4 \pm 7,1$ балу проти $112,7 \pm 7,6$ балу, $p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Жінкам з герпесвірусною інфекцією для попередження рецидиву рекомендовано включати профілактичні заходи на преконцепційному етапі та при вагітності.

2. Для оцінки ступеня ризику пошкоджень ЦНС рекомендовано збір анамнезу жінки, проведення обстежень новонародженого: нейросонографічне та доплерометричне дослідження головного мозку, оцінка стану клітинного імунітету та цитокінового профілю. Прогнозування пошкоджень ЦНС полягає в підрахунку суми балів визначених факторів ризику.

3. Комплекс заходів нейропротекції при високому ризику пошкоджень ЦНС включає:

а) призначення низьких доз рекомбінантного еритропоєтину людини 400 МО через день протягом 2 тижнів.

б) раннє застосування методик сенсорної інтеграції.

4. Діти, які перенесли внутрішньоутробне інфікування герпесвірусами, підлягають катamnестичному нагляду у педіатра, невропатолога і імунолога.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бедрій НМ, Яблонь ОС. (2022). Імплементация адаптованої шкали Гріффітс у вітчизняний педіатричний простір. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 1(89): 17-21; doi 10.15574/PP.2022.89.17.
2. Бениова С.Н., Полякова М. С., Невмержицкая О. В., Блохина Н. П., Шегада М. Г. Механизмы иммунной адаптации у новорожденных детей при внутриутробных пневмониях. Медицинская иммунология. 2008; 4-5:473-476.
3. Боярська Л. М., Великанова Т. В., Подліанова О. І., Коротина Н. М. Реабілітація дітей, народжених передчасно, впродовж перших трьох років життя SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.7(79):33-36; doi 10.15574/SP.2016.79.33
4. Булавенко О. В. Перинатальные последствия внутриутробного инфицирования. СМБ. 2012; 4: 142-144.
5. Бурчинський, С. Г., Бачинська, Н. Ю., & Тихоненко, О. А. (2022). Ангіопротекція і нейропротекція: ключові задачі фармакотерапії хронічної ішемії головного мозку. Ліки України, (1(257), 12–16. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.1\(257\).264234](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.1(257).264234)
6. Вайншенкер, Ю.И. Маломанифестные инфекции перинатального периода и их клинично-неврологические проявления у детей и подростков / Ю.И. Вайншенкер [и др.] // Инфекционные болезни. – 2013; 11 (1): 44–49.
7. Горовенко Н.Г., Кир'яченко С.П., Россоха З.І. Асоціація поліморфних варіантів генів ACE та AT2R1 з розвитком перинатальної патології у новонароджених. Медичні перспективи. 2010; 15(4):28-33.
8. Горовенко, Н. Г., Шунько, Є. Є., Лакша, О. Т., Россоха, З. І., Кир'яченко, С. П., Похилько, В. І. та ін. Генетичні аспекти потреби у медичних втручаннях у новонароджених. Современная педиатрия. 2013; 2: 41-45.
9. Гриноу А., Осборн Д., Сазерленд Ш. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции. М: Медицина. 2000; 287:39.

10. Гублер Е.В, Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. Л.: Медицина, 1990. 176 с.
11. Жданович А. И., Коломийченко Т.В., Жданович Р. И. Иммунологический статус новорожденных от матерей с TORCH-инфекцией. Імунологія та алергологія. Наука і практика. 2015. 2: 103-107.
12. Жданович О.І., Знаменська Т.К., Жданович Р.І. Особливості фармакотерапії у новонароджених та недоношених дітей. Современная педиатрия. 2014. 5 (61): 59–62.
13. Жданович О. І., Коломийченко Т.В., Жданович Р. І. Профілактика пошкоджень ЦНС при вродженій пневмонії у новонароджених. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 1 (35). 2015: 18-21.
14. Жданович Р.І. Особливості стану імунітету у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2022. 2 (50): 21-25.
15. Знаменська Т. К., Жданович О. І., Коломийченко Т. В., Процюк Л. І., Заєць В. В., Біленька О. М..Стан системи гемостазу у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями. Перинатология и педиатрия. 2009; 3 (39): 32–35.
16. Знаменська Т. К., Жданович Р. І., Килимник Т. М., Журавель А. О., Луценко Т. М., Дзядик Т. В. Патоморфологічні особливості внутрішніх органів новонароджених від матерів з інфекцією статевих органів. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2011. 2 (1): 118-120. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nkhpm_2011_1_2_29.
17. Знаменська Т.К., Лошак О.О., Новик І.І., Петрицюк Т.В. Сучасний погляд на проблему профілактики анемії у недоношених новонароджених від матерів з бактеріально-вірусною МІКСТ-інфекцією. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014; 4(3):156-158.
18. Знаменська Т.К., Шунько Є.Є. , Ковальова О.М., Похилько В.І., Мавропуло Т.К. Досвід і перспективи розвитку неонатології та перинатальної медицини в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016; VI, 1(19): 5-11.

19. Ковальова, О. М., Похилько, В. І., Коробка, О. В., Калюжка, О. О., Гасюк, Н. І. Перебіг асфіксії та стан гемодинаміки у новонароджених, стратифікованих за генотипами AGTRI гена. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2013; 3 (3): 57-62.
20. Ковальова, О. М., Похилько, В. І., Россоха, З. І., Горовенко, Н. Г., Гончарова, Ю. О. Дослідження асоціації поліморфізму генів сімейства глутатіон-S-трансфераз: GSTM1, GSTT1 та GSTP1 з розвитком бронхелегенової дисплазії та потребою в респіраторній підтримці. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014; 4 (2): 50-57.
21. Коробка О. В. Асоціації між поліморфізмом гену eNOS та перебігом асфіксії у новонароджених. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії, 2015; 15.1 (49): 119-124.
22. Кудашов Н.И., Сухих Г.Т., Орловская И.В., Озерова О.Е., Файзуллин Л.З. Некоторые вопросы диагностики и лечения герпес-вирусной инфекции у новорожденных . ЗВ. 2011; 5:9-12.
23. Кузьмин В. Н., Арсланян К. Н., Харченко Э. И. Современный взгляд на проблему внутриутробной инфекции. Лечащий врач. 2016; 3:44-47.
24. Ліхачова А.С., Редько І.І., Зосимов А.М. Проблемні питання ранньої діагностики внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2013; 2 (8):40-3.
25. Ліхачова А.С., Редько І.І., Пилипенко О.І., Волкова Т.Д. Клініко-імунологічна характеристика вроджених вірусних інфекцій у новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2013; 3(3):63-66.
26. Майданник В.Г. Внебольничные пневмонии у детей: Применение азитромицина с позиции доказательной медицины. Межд. журн. педиатр., акуш. и гинекол. 2012; 2(1): 95-111.
27. Мартинюк ВЮ, Знаменська ТК, Швейкіна ВБ Морфофункціональні особливості розвитку головного мозку та системи кровообігу в онтогенезі Міжнародний неврологічний журнал 2019 № 6 (108)

28. Матейко Г.Б. Герпетична і цитомегаловірусна інфекції у вагітних: особливості перебігу, діагностики, лікування. Держ. Установа "Ін-т епідеміології та інфекц. хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України. К; 2008; 1:44.
29. Мироненко М.М., Долгих Т.И. Роль аллельного полиморфизма генов CD14, TLR2, TLR6 в развитии внутриутробной инфекции, вызванной вирусами семейства herpesviridae. Медицинская иммунология. 2010; 1(2):151-154.
30. Мулик О.В., Пригалінська Т.Г., Свистун-Золотаренко Л.О. Біостатистика засобами MS EXCEL. Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2023. – 364 с.
31. Пальчик А. Б. Нейропротекция при гипоксически-ишемической энцефалопатии / А. Б. Пальчик // Современная педиатрия. - 2016. - № 5. - С. 130-136. - Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2016_5_26.
32. Садигов Ю. М. Перебіг раннього неонатального періоду дітей, що народилися від матерів-носіїв генітального герпесу та цитомегаловірусної інфекції. Клінічна та експериментальна патологія. 2016; XV, 2 (56), 1: 141-143.
33. Сироткина Е., Кан Н., Тютюнник В. Внутриутробное инфицирование плода: патофизиологические механизмы, последствия пути профилактики. Врач, 2013.-N 8.-С.2-5.
34. Соціальна реабілітація як невід'ємна складова відновного лікування дітей з перинатальною патологією / Г. А. Павлишин, Г. І. Корицький, А. О. Сковронська, Н. М. Свірська // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2012. — Т. II, № 2 (4). — С. 14—17.
35. Танцюра Л.Д. Нейропротекция у новорожденных. Обзор современных доказательств. Біль, знеболення та інтенсивна терапія 2017 4:29-36
36. Фетісов В. С. Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA : навч. посіб. / В. С. Фетісов. – Ніжин : НДУ ім. М. Гоголя, 2018. – 114 с.
37. Фризе К., Кахель В., Розанова А.В. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных. М: Медицина; 2003:424.

38. Хайтович М.В. Ефективність та безпечність застосування амоксициліну/клавуланату в лікуванні респіраторної інфекції у дітей. *Здоров'я України. Педіатрія*. 2013; 1:4.
39. Хайтович М.В. Сучасна нейропротекція в педіатрії. *Zdorov'e Rebenka*. 2020;15(6):450-455. doi: 10.22141/2224-0551.15.6.2020.215531
40. Харченко Е.П. Толерантность матери и плода как проявление регуляторного континуума и пластичности их иммунных систем (Посвящается памяти И.П.Ашмарина). *Медицинская иммунология*. 2011; 2-3: 121-132.
41. Харченко Ю. П. Клинические аспекты диагностики и течения отдельных форм герпесвирусной инфекции на современном этапе. *Здоровье ребенка*. 2011; 6:74-77.
42. Шунько Є.Є. Стратегічні напрямки медичної допомоги новонародженим в Україні. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2014; 4 (3):11-14.
43. Ahmed J, Pullattayil SA, Robertson NJ, More K. Melatonin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: a systematic review & meta-analysis of clinical trials. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2021;31:38–45. doi: 10.1016/j.ejpn.2021.02.003
44. Al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B, et al. The fetal origins of mental illness. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Dec;221(6):549-562. doi: 10.1016/j.ajog.2019.06.013. Epub 2019 Jun 15. PMID: 31207234; PMCID: PMC6889013.
45. Apaydın U, Yıldız R, Yıldız A, Acar ŞS, Gücüyener K, Elbasan B. (2023). Short-term effects of SAFE early intervention approach in infants born preterm: A randomized controlled single-blinded study. *Brain Behav.* 13(10):e3199. doi:10.1002/brb3.3199
46. Aridas JD, et al. Melatonin augments the neuroprotective effects of hypothermia in lambs following perinatal asphyxia. *J. Pineal Res.* 2021;71:e12744. doi: 10.1111/jpi.12744.
47. Arriagada S, Huang H, Fletcher K, Giannone P. Prevention of excessive hypothermia in infants with hypoxic ischemic encephalopathy prior to admission

- to a quaternary care center: a Neonatal Outreach Educational Project. *J. Perinatol.* 2019;39:1417–1427. doi: 10.1038/s41372-019-0391-0.
48. Aslam S, Strickland T, Molloy EJ. Neonatal encephalopathy: need for recognition of multiple etiologies for optimal management. *Front. Pediatr.* 2019;7:142. doi: 10.3389/fped.2019.00142.
49. Bachnas MA, Akbar MIA, Dachlan EG, Dekker G. The role of magnesium sulfate (MgSO₄) in fetal neuroprotection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Mar;34(6):966-978. doi: 10.1080/14767058.2019.1619688. Epub 2019 May 27. PMID: 31092073.
50. Bajnok A, Berta L, Orbán C, Veres G, Zádori D, Barta H, Méder Ü, Vécsei L, Tulassay T, Szabó M, Toldi G. Distinct cytokine patterns may regulate the severity of neonatal asphyxia-an observational study. *J Neuroinflammation.* 2017 Dec 12;14(1):244. doi: 10.1186/s12974-017-1023-2.
51. Bashir RA, et al. Implementation of a neurocritical care program: improved seizure detection and decreased antiseizure medication at discharge in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr. Neurol.* 2016;64:38–43. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.07.007
52. Baudin B. New aspects on angiotensin-converting enzyme: from gene to disease. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2002; 40: 256–265.
53. Bolt H. M., Thier R. Relevance of the deletion polymorphisms of the glutathione S-transferases GSTT1 and GSTM1 in pharmacology and toxicology. *Curr. Drug Metab.* 2006; 7(6):613-628.
54. Britt W. Controversies in the natural history of congenital human cytomegalovirus infection: the paradox of infection and disease in offspring of women with immunity prior to pregnancy. *Med Microbiol Immunol.* 2015;204(3):263-71.
55. Cemali, M., Pekçetin, S., Akı, E. (2022). The Effectiveness of Sensory Integration Interventions on Motor and Sensory Functions in Infants with Cortical Vision Impairment and Cerebral Palsy: A Single Blind Randomized Controlled Trial. *Children*, 9: 1123. <https://doi.org/10.3390/children9081123>

56. Chorna O, et al. Neuroprocessing mechanisms of music during fetal and neonatal development: a role in neuroplasticity and neurodevelopment. *Neural Plast.* 2019;2019:3972918. doi: 10.1155/2019/3972918.
57. Clementi N, Cappelletti F, Criscuolo E, Castelli M, Mancini N, Burioni R, Clementi M. Role and potential therapeutic use of antibodies against herpetic infections. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Jun;23(6):381-386. doi: 10.1016/j.cmi.2016.12.023.
58. Cunningham CJ, Redondo-Castro E, Allan SM. The therapeutic potential of the mesenchymal stem cell secretome in ischaemic stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2018;38:1276–1292.
59. Danladi, J.; Sabir, H. Perinatal Infection: A Major Contributor to Efficacy of Cooling in Newborns Following Birth Asphyxia. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 707. <https://doi.org/10.3390/ijms22020707>
60. Davidson JO, et al. How long is sufficient for optimal neuroprotection with cerebral cooling after ischemia in fetal sheep? *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2018;38:1047–1059. doi: 10.1177/0271678X17707671.
61. Davidson JO, van den Heuij LG, Fraser M, Wassink G, Miller SL, Lim R, Wallace EM, Jenkin G, Gunn AJ, Bennet L. Window of opportunity for human amnion epithelial stem cells to attenuate astrogliosis after umbilical cord occlusion in preterm fetal sheep. *Stem Cells Transl Med.* 2021 Mar;10(3):427-440. doi: 10.1002/sctm.20-0314.
62. DeMaster D, et al. Nurturing the preterm infant brain: leveraging neuroplasticity to improve neurobehavioral outcomes. *Pediatr. Res.* 2019;85:166–175. doi: 10.1038/s41390-018-0203-9.
63. Di Martino E, Rayasam A, Vexler ZS. Brain Maturation as a Fundamental Factor in Immune-Neurovascular Interactions in Stroke. *Transl Stroke Res.* 2024 Feb;15(1):69-86. doi: 10.1007/s12975-022-01111-7.
64. Fischer HS, Reibel NJ, Bühner C, Dame C. Prophylactic Erythropoietin for Neuroprotection in Very Preterm Infants: A Meta-Analysis Update. *Front Pediatr.*

- 2021 May 20;9:657228. doi: 10.3389/fped.2021.657228. PMID: 34095027; PMCID: PMC8173165.
65. Fisher SA, et al. Mesenchymal stromal cells as treatment or prophylaxis for acute or chronic graft-versus-host disease in haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients with a haematological condition. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;1:Cd009768.
 66. Frankenburg W.K., Dobbs J.B. The Denver developmental screening test. *J. Pediatr.* 1967; 71(2): 181-91.
 67. Gonzalez FF, Larphaveesarp A, McQuillen P, et al. (2013). Erythropoietin increases neurogenesis and oligodendroglial cells of subventricular zone precursor cells after neonatal stroke. *Stroke.* 44(3):753-758. doi:10.1161/STROKEAHA.111.000104
 68. Griffiths R. Manual: The Griffiths mental development scales from birth to 2 years. UK: Association for Research in Infant and Child Development; 1996 Revision.
 69. Hagag AA, El Frargy MS, Abd El-Latif AE. Study of cord blood erythropoietin, leptin and adiponectin levels in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2020;20:213–220. doi: 10.2174/1871530319666190725110619.
 70. Hajj H., Dagle J.M. Genetics of Patent Ductus Arteriosus Susceptibility and Treatment. *Seminars in Perinatology.* 2012; 36(2):98-104.
 71. Herz J, Bendix I, Felderhoff-Müser U. Peripheral immune cells and perinatal brain injury: a double-edged sword? *Pediatr Res.* 2022 Jan;91(2):392-403. doi: 10.1038/s41390-021-01818-7. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34750522; PMCID: PMC8816729.
 72. Ike AC, Onu CJ, Ononugbo CM, Reward EE, Muo SO. Immune Response to Herpes Simplex Virus Infection and Vaccine Development. *Vaccines (Basel).* 2020 Jun 12;8(2):302. doi: 10.3390/vaccines8020302.
 73. Jaffray J1, Young G1, Ko RH2. The bleeding newborn: A review of presentation, diagnosis, and management. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Feb;21(1):44-9.

74. James C, Harfouche M, Welton NJ, et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ.* 2020;98(5):315–329.
75. Kaminski N, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles reduce neuroinflammation, promote neural cell proliferation and improve oligodendrocyte maturation in neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Front. Cell Neurosci.* 2020;14:601176. doi: 10.3389/fncel.2020.601176.
76. Kapitanović Vidak H, Catela Ivković T, Jokić M, Spaventi R, Kapitanović S. The association between proinflammatory cytokine polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. *Cytokine.* 2012 Apr;58(1):57-64.
77. Karjalainen MK1, Huusko JM, Tuohimaa A, Luukkonen A, Haataja R, Hallman M. A study of collectin genes in spontaneous preterm birth reveals an association with a common surfactant protein D gene polymorphism. *Pediatr Res.* 2012; 71(1):93-99.
78. Kimberlin DW, Brady MT, Byington CL, Davies H, Edwards KM, Glode MP et al. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. *Pediatrics.* 2013 Feb;131(2):383-6.
79. Khaitovych MV, Zhdanovych RI. (2024). Neuroprotection in intrauterine herpesvirus infection. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 3(139): 93-100. doi: 10.15574/SP.2024.139.93.
80. Kovács, V.; Remzsó, G.; Körmöczi, T.; Berkecz, R.; Tóth-Szűki, V.; Péntes, A.; Vécsei, L.; Domoki, F. The Kynurenic Acid Analog SZR72 Enhances Neuronal Activity after Asphyxia but Is Not Neuroprotective in a Translational Model of Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 4822. <https://doi.org/10.3390/ijms22094822>
81. Kwon EJ, Shin JS, Kim BM, Shah-Kulkarni S, Park H, Kho YL, Park EA, Kim YJ, Ha EH. Prenatal Exposure to Perfluorinated Compounds Affects Birth Weight Through GSTM1 Polymorphism. *J Occup Environ Med.* 2016;58(6): 198-205.

82. Lane SJ, Mailloux Z, Schoen S, et al. (2019). Neural Foundations of Ayres Sensory Integration®. *Brain Sci.* 9(7):153. doi: 10.3390/brainsci9070153.
83. Lawrence SM, Wynn JL. Chorioamnionitis, IL-17A, and fetal origins of neurologic disease. *Am J Reprod Immunol.* 2018 May;79(5):e12803. doi: 10.1111/aji.12803. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29271527; PMCID: PMC5966827.
84. Leeper C, Lutzkanin A 3rd. Infections During Pregnancy. *Prim Care.* 2018 Sep;45(3):567-586. doi: 10.1016/j.pop.2018.05.013.
85. Li J., Yawno T., Sutherland A.E., Gurung S., Paton M., McDonald C., Tiwari A., Pham Y., Castillo-Melendez M., Jenkin G., et al. Preterm umbilical cord blood derived mesenchymal stem/stromal cells protect preterm white matter brain development against hypoxia-ischemia. *Exp. Neurol.* 2018;308:120–131. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.07.006.
86. Lyra P.P., Albuquerque Diniz E.M. The importance of surfactant on the development of neonatal pulmonary diseases. *Clinics.* 2007; 62(2):181-190.
87. Mahant S, Hall M, Schondelmeyer AC, Berry JG, Kimberlin DW, Shah SS; Pediatric Research in Inpatient Settings Network and the Collaborative Antiviral Study Group. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection Among Medicaid-Enrolled Children: 2009-2015. *Pediatrics.* 2019 Apr;143(4):e20183233. doi: 10.1542/peds.2018-3233. PMID: 30923058; PMCID: PMC6565359.
88. Malaeb S., Dammann O. Fetal inflammatory response and brain injury in the preterm newborn. *J Child Neurol.* 2009; 24(9):19-26.
89. Malla RR, Asimi R, Teli MA, Shaheen F, Bhat MA. Erythropoietin monotherapy in perinatal asphyxia with moderate to severe encephalopathy: a randomized placebo-controlled trial. *J. Perinatol.* 2017;37:596–601. doi: 10.1038/jp.2017.17.
90. Massaro AN, et al. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Pediatr.* 2018;194:67.e61–75.e61. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.10.060.
91. McDonald CA, et al. Effects of umbilical cord blood cells, and subtypes, to reduce neuroinflammation following perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *J. Neuroinflammation.* 2018;15:47. doi: 10.1186/s12974-018-1089-5.

92. Mohammad K, et al. Impact of outreach education program on outcomes of neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Paediatr. Child Health.* 2020;26:e215–e221. doi: 10.1093/pch/pxaa075.
93. Molloy EJ, El-Dib M, Juul SE, Benders M, Gonzalez F, Bearer C, Wu YW, Robertson NJ, Hurley T, Branagan A, Michael Cotten C, Tan S, Laptook A, Austin T, Mohammad K, Rogers E, Luyt K, Bonifacio S, Soul JS, Gunn AJ; Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Neuroprotective therapies in the NICU in term infants: present and future. *Pediatr Res.* 2023 Jun;93(7):1819-1827. doi: 10.1038/s41390-022-02295-2. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36195634; PMCID: PMC10070589.
94. Moreira GA, Moraes Neto R, Ribeiro RG, Crippa ACS. Cannabidiol for the treatment of refractory epilepsy in children: a critical review of the literature. *Rev. Paul. Pediatr.* 2022;41:e2021197. doi: 10.1590/1984-0462/2023/41/2021197. [
95. Morozova Anhelina. (2023). Sensory integration as one of the methods of effective functioning of the early intervention program. *International Science Journal of Education & Linguistics.* 2 (3): 1-6. doi: 10.46299/j.isjel.20230203.01.
96. Nair S, et al. Neuroprotection offered by mesenchymal stem cells in perinatal brain injury: role of mitochondria, inflammation, and reactive oxygen species. *J. Neurochem.* 2021;158:59–73. doi: 10.1111/jnc.15267.
97. Namath A., Patterson A.J. Patterson Genetic Polymorphisms in Sepsis. *Critical Care Nursing Clinics of North America.* 2011; 23(1):181-202.
98. Nuñez-Ramiro A, et al. Topiramate plus cooling for hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized, controlled, multicenter, double-blinded trial. *Neonatology.* 2019;116:76–84. doi: 10.1159/000499084.
99. O'Brien K, et al. Effectiveness of family integrated care in neonatal intensive care units on infant and parent outcomes: a multicentre, multinational, cluster-randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2018;2:245–254. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30039-7.

100. O'Hare FM, et al. Serial cytokine alterations and abnormal neuroimaging in newborn infants with encephalopathy. *Acta Paediatr.* 2017;106:561–567. doi: 10.1111/apa.13745.
101. Oliveira V, et al. Hypothermia for encephalopathy in low-income and middle-income countries: feasibility of whole-body cooling using a low-cost servo-controlled device. *BMJ Paediatr. Open.* 2018;2:e000245. doi: 10.1136/bmjpo-2017-000245.
102. Pang, R.; Advic-Belltheus, A.; Meehan, C.; Fullen, D.J.; Golay, X.; Robertson, N.J. Melatonin for Neonatal Encephalopathy: From Bench to Bedside. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 5481. <https://doi.org/10.3390/ijms22115481>
103. Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. *Pediatr Neonatol.* 2018 Jun;59(3):231-237. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.09.001.
104. Perrone S, Lembo C, Gironi F, Petrolini C, Catalucci T, Corbo G, Buonocore G, Gitto E, Esposito SMR. Erythropoietin as a Neuroprotective Drug for Newborn Infants: Ten Years after the First Use. *Antioxidants (Basel).* 2022 Mar 28;11(4):652. doi: 10.3390/antiox11040652. PMID: 35453337; PMCID: PMC9031072.
105. Pichler M, Staffler A, Bonometti N, Messner H, Deluca J et al, Premature newborns with fatal intrauterine herpes simplex virus-1 infection: first report of twins and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Jun;29(6):1216-20.
106. Pierzak-Sominka J, Skonieczna-Żydecka K, Rudnicki J, Karakiewicz B. The Impact of rs3762271 and rs930557 Polymorphisms of ASPM and MCPH1 Genes on the Anatomy and Function of the Brain. *Biol Res Nurs.* 2016;18(4):386-393.
107. Procianoy R.S., Silveira R.C. Association between high cytokine levels with white matter injury in preterm infants with sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2012; 13(2):183–187.

108. Robertson NJ, et al. High-dose melatonin and ethanol excipient combined with therapeutic hypothermia in a newborn piglet asphyxia model. *Sci. Rep.* 2020;10:3898. doi: 10.1038/s41598-020-60858-x.
109. Robertson NJ, et al. Human umbilical cord mesenchymal stromal cells as an adjunct therapy with therapeutic hypothermia in a piglet model of perinatal asphyxia. *Cytotherapy.* 2021;23:521–535. doi: 10.1016/j.jcyt.2020.10.005.
110. Rossi AC, Prefumo F. Antepartum and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review with meta-analysis. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2019;31:410–417. doi: 10.1097/GCO.0000000000000581.
111. Rousseau A, Haigh O, Legrand R, Palgen JL, Lemaitre J, Deback C, Oziol N, Lomonte P, Labetoulle M. Initial TK-deficient HSV-1 infection in the lip alters contralateral lip challenge immune dynamics. *Sci Rep.* 2022 May 19;12(1):8489. doi: 10.1038/s41598-022-12597-4.
112. Roychoudhury S, et al. Implementation of neonatal neurocritical care program improved short-term outcomes in neonates with moderate-to-severe hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr. Neurol.* 2019;101:64–70. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.023.
113. Saadat M., Ansari-Lari M. Genetic polymorphism of glutathione S-transferase T1, M1 and asthma, a meta-analysis of the literature. *Pak. J. Biol. Sci.* 2007; 10(23):4183-4189.
114. Samies NL, James SH. Prevention and treatment of neonatal herpes simplex virus infection. *Antiviral Res.* 2020 Apr;176:104721. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104721. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32044154; PMCID: PMC8713303.
115. Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, Magarotto M, Viano A, Magnetti F et al. Clinical Data of Neonatal Systemic Thrombosis. *J Pediatr.* 2016 Apr;171:60-6.
116. Schepanski S, Buss C, Hanganu-Opatz IL, Arck PC. Prenatal Immune and Endocrine Modulators of Offspring's Brain Development and Cognitive

- Functions Later in Life. *Front Immunol.* 2018 Sep 26;9:2186. doi: 10.3389/fimmu.2018.02186. PMID: 30319639; PMCID: PMC6168638.
117. Seramo KA, Klemetti MM, Widness JA. Robust increases in erythropoietin production by the hypoxic fetus is a response to protect the brain and other vital organs. *Pediatr. Res.* 2018;84:807–812. doi: 10.1038/s41390-018-0054-4.
118. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2015 Mar;73(3):199-213.
119. Shankaran S, et al. Effect of depth and duration of cooling on death or disability at age 18 months among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318:57–67. doi: 10.1001/jama.2017.7218.
120. Shellhaas, R. A., Burns, J. W., Barks, J. D. E., Hassan, F. & Chervin, R. D. Maternal voice and infant sleep in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* **144**, e20190288 (2019).
121. Smith JB, Herbert JJ, Truong NR, Cunningham AL. Cytokines and chemokines: The vital role they play in herpes simplex virus mucosal immunology. *Front Immunol.* 2022 Sep 23;13:936235. doi: 10.3389/fimmu.2022.936235.
122. Song, J., Wang, Y., Xu, F. *et al.* Erythropoietin Improves Poor Outcomes in Preterm Infants with Intraventricular Hemorrhage. *CNS Drugs* **35**, 681–690 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00817-w>
123. Soontarapornchai, K.; Cai, C.L.; Ahmad, T.; Aranda, J.V.; Hand, I.; Beharry, K.D. Pharmacodynamic Effects of Standard versus High Caffeine Doses in the Developing Brain of Neonatal Rats Exposed to Intermittent Hypoxia. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3473. <https://doi.org/10.3390/ijms22073473>
124. Soul JS, et al. A pilot randomized, controlled, double-blind trial of bumetanide to treat neonatal seizures. *Ann. Neurol.* 2021;89:327–340. doi: 10.1002/ana.25959.

125. Tann CJ, et al. Perinatal risk factors for neonatal encephalopathy: an unmatched case-control study. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2018;103:F250–f256. doi: 10.1136/archdischild-2017-312744.
126. Tarocco A, et al. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell Death Dis.* 2019;10:317. doi: 10.1038/s41419-019-1556-7.
127. Thayyil S, et al. Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX): a randomised controlled trial in India, Sri Lanka, and Bangladesh. *Lancet Glob. Health.* 2021;9:e1273–e1285. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00264-3.
128. Treiber M, Mujezinović F, Pečovnik Balon B, Gorenjak M, Maver U, Dovnik A. Association between umbilical cord vitamin D levels and adverse neonatal outcomes. *J Int Med Res.* 2020 Oct;48(10):300060520955001. doi: 10.1177/0300060520955001.
129. Treszl A., Tulassay T., Vasarhelyi B. Genetic basis for necrotizing enterocolitis--risk factors and their relations to genetic polymorphisms. *Front. Biosci.* 2006; 1(11):570-580.
130. Tsuji M, et al. Autologous cord blood cell therapy for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: a pilot study for feasibility and safety. *Sci. Rep.* 2020;10:4603. doi: 10.1038/s41598-020-61311-9.
131. Vaes JEG, et al. The potential of stem cell therapy to repair white matter injury in preterm infants: lessons learned from experimental models. *Front. Physiol.* 2019;10:540. doi: 10.3389/fphys.2019.00540.
132. Vauloup-Fellous C, Bouthry E, Grangeot-Keros L. Infections transmitted from the mother to the fetus: diagnostic issues and management of pregnancy. *Ann Biol Clin (Paris).* 2013 Nov;71:5-18.
133. Vergnano S, Buttery J, Cailes B, Chandrasekaran R, Chiappini E, Clark E, et al. Neonatal infections: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine.* 2016; 1: 264-410.

134. Wagenaar N, de Theije CGM, de Vries LS, Groenendaal F, Benders MJNL, Nijboer CHA. Promoting neuroregeneration after perinatal arterial ischemic stroke: neurotrophic factors and mesenchymal stem cells. *Pediatr Res.* 2018;83(1-2):372-384. doi:10.1038/pr.2017.243
135. Wassink G, et al. A working model for hypothermic neuroprotection. *J. Physiol.* 2018;596:5641–5654. doi: 10.1113/JP274928.
136. Wassink G, et al. Recombinant erythropoietin does not augment hypothermic white matter protection after global cerebral ischaemia in near-term fetal sheep. *Brain Commun.* 2021;3:fcab172. doi: 10.1093/braincomms/fcab172.
137. Wood S, Crawford S, Hicks M, Mohammad K. Hospital-related, maternal, and fetal risk factors for neonatal asphyxia and moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy: a retrospective cohort study. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2021;34:1448–1453. doi: 10.1080/14767058.2019.1638901.
138. Wu YW, et al. Trial of erythropoietin for hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *N. Engl. J. Med.* 2022;387:148–159. doi: 10.1056/NEJMoa2119660.
139. Wu YW, Mathur AM, Chang T, et al. (2016). High-Dose Erythropoietin and Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Phase II Trial. *Pediatrics.* 137(6):e20160191. doi:10.1542/peds.2016-0191
140. Yates N, Gunn AJ, Bennet L, Dhillon SK, Davidson JO. (2021). Preventing Brain Injury in the Preterm Infant-Current Controversies and Potential Therapies. *Int J Mol Sci.* 22(4):1671. doi: 10.3390/ijms22041671.
141. Zareen Z, et al. Cytokine dysregulation persists in childhood post neonatal encephalopathy. *BMC Neurol.* 2020;20:115. doi: 10.1186/s12883-020-01656-w.
142. Zhou, K.Q.; McDouall, A.; Drury, P.P.; Lear, C.A.; Cho, K.H.T.; Bennet, L.; Gunn, A.J.; Davidson, J.O. Treating Seizures after Hypoxic-Ischemic Encephalopathy—Current Controversies and Future Directions. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 7121. <https://doi.org/10.3390/ijms22137121>
143. Zhu S, Viejo-Borbolla A. (2021). Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence.* 12(1):2670-2702. doi: 10.1080/21505594.2021.1982373.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

7. Знаменська Т. К., **Жданович Р. І.**, Килимник Т. М., Журавель А. О., Луценко Т. М., Дзядик Т. В. Патоморфологічні особливості внутрішніх органів новонароджених від матерів з інфекцією статевих органів. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2011. 2 (1): 118-120. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nkhrm_2011_1_2_29. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).* **У науковому фаховому виданні України.**

8. Жданович О.І., Знаменська Т.К., **Жданович Р.І.** Особливості фармакотерапії у новонароджених та недоношених дітей. Современная педиатрия. 2014. 5 (61): 59–62. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, оформлення і підготовка статті до друку).* **У науковому фаховому виданні України.**

9. Жданович А. И., Коломийченко Т.В., Жданович Р. И. Иммунологический статус новорожденных от матерей с TORCH-инфекцией. Иммунологія та алергологія. Наука і практика. 2015. 2: 103-107. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).* **У науковому фаховому виданні України.**

10. Жданович О. І., Коломийченко Т.В., Жданович Р. І. Профілактика пошкоджень ЦНС при вродженій пневмонії у новонароджених. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 1 (35). 2015: 18-21. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).* **У науковому фаховому виданні України.**

11. Жданович Р.І. Особливості стану імунітету у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2022. 2 (50): 21-25. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).* У науковому фаховому виданні України.

12. Khaitovych MV, Zhdanovych RI. (2024). Neuroprotection in intrauterine herpesvirus infection. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(139): 93-100. doi: 10.15574/SP.2024.139.93. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).* У науковому фаховому виданні України, що рецензується в Scopus.

Список публікацій, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

Тези виступів на конференціях

5. Жданович Р.І. Диференційована медикаментозна профілактика негативного впливу на ЦНС при пневмонії у новонароджених. Конференція молодих вчених України "Перинатальна медицина". Київ 24.04.2015. С.15-16.

6. Жданович Р.І. Комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зменшення наслідків негативного впливу на ЦНС при пневмонії у новонароджених. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених НМАПО ім. Шупика."Науково-практична діяльність молодих вчених медиків: досягнення і перспективи розвитку". 20 .05.2016 С.53

7. Жданович О.І., Воробей Л.І., Коломійченко Т.В., **Жданович Р.І.** Перинатальні аспекти порушень раннього неонатального періоду у дітей при Covid-19, перенесеному матір'ю при вагітності. Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії», Київ, 27-28 жовтня 2022. С. 15-17

8. Жданович О.І., Коханов І.В., Семенченко О.І., **Жданович Р.І.** Перинатальні наслідки посттравматичного стресового розладу. Матеріали

Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» 5-6 жовтня 2023 року, Ужгород. С.15-16.

Додаток Б

Апробація результатів роботи

Основні положення роботи представлені і обговорювалися на наступних наукових форумах: конференція молодих вчених України "Перинатальна медицина". (Київ 24.04.2015); Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених НМАПО ім. Шупика."Науково-практична діяльність молодих вчених медиків: досягнення і перспективи розвитку" (Київ, 20.05.2016); XV з'їзд акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (21-22 жовтня 2021 р., Київ), Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27-28 жовтня 2022 р., Київ); Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» (5-6 жовтня 2023 року, Ужгород).

ДОДАТОК В

Денверський скринінговий тест оцінки розвитку дитини

Denver II

DDM, INC. 1-800-419-4729
CATALOG #2115

Examiner:
Date:

Name:
Birthdate:
ID No.:

