

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

КРИВОШЕЄВА ВІРА ВІКТОРІВНА

УДК 616-008.939.6-07-037-053.32

ДИСЕРТАЦІЯ

**УДОСКОНАЛЕННЯ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ
РОЗЛАДІВ АМІНОКИСЛОТНОГО ОБМІНУ
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ**

228 «Педіатрія»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ В.В. Кривошеєва

Наукові керівники:

Воробйова Ольга Володимирівна, доктор медичних наук, професор

Марушко Юрій Володимирович, доктор медичних наук, професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Кривошеєва В.В. Удосконалення ранньої діагностики та прогнозування розладів амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 Педіатрія – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2025.

Дисертаційна робота виконувалась згідно плану наукових досліджень ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України») – «Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей першого року життя». Робота є фрагментом науково-дослідної роботи: «Розробити систему медико-соціального супроводу новонароджених з метаболічними захворюваннями на тлі перинатальної патології» (державний реєстраційний номер: 0120U100383).

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, частота передчасних пологів в усьому світі варіює від 10 до 15%, що становить близько 15 млн новонароджених, 2/3 (до 70%) з них – пізні недоношені діти, і цей показник постійно зростає [1,2]. В Україні цей показник коливається в межах 5,7 – 6,2 % відповідно у 2022 та 2024 роках [3]. Народження дітей завчасно продовжує залишатися головною проблемою в акушерстві та неонатології і надалі складає основу захворюваності серед дитячого населення. Народження дитини передчасно формує перед медичною спільнотою широкий перелік завдань, направлених на вирішення питань по збереженню соматичного, фізичного та інтелектуального розвитку кожної народженої дитини. Так як саме якість здоров'я дитячого населення є важливим компонентом та показником потенційного економічного та соціального розвитку країни.

Передчасно народжені діти мають високі ризики формування патологій і постнатальних ускладнень, пов'язаних з морфологічною та функціональною

незрілістю органів та систем, із наявним енергетичним і нутрітивним дефіцитом при народженні, який швидко прогресує на тлі наздоганяючого зростання, тяжких перинатальних стресових станів [4]. передчасно народжені - це діти, які за ступенем свого морфологічного формування, викликають мінливе враження практично «повної готовності» до позаутробного життя. Проте, тягар наздоганяючого зростання, у сукупності з морфологічною та функціональною незрілістю метаболічних ферментів, залишає відкритим питання налагодження та підтримки раннього ентерального харчування, особливо у періоди відновлення маси тіла та стабільного зростання, тобто наприкінці раннього неонатального періоду, коли фізіологічні потреби вимагають збільшену кількість білка [5]. Порухення амінокислотного обміну, що характеризується накопиченням або дефіцитом окремих амінокислот в крові, може призвести, в першу чергу, до гострої та хронічної недостатності нутрітивного статусу, порушення толерантності до ентерального харчування, відтермінування становлення процесів травлення, формування синдрому затримки фізичного зростання, ураження органів і систем і без того перевантаженого дитячого організму, з високим ризиком формування віддалених неврологічних, когнітивних і соматичних наслідків [6]. Незважаючи на широке використання сучасних рекомендацій з виходжування мало вагових та глибоко недоношених немовлят, група недоношених дітей потребує поглибленої уваги, так як потенційно формує тягар віддалених наслідків від порушення адаптації в ранньому неонатальному періоді [7].

Дисертаційна робота присвячена вирішенню основного наукового завдання, яке полягало в удосконаленні діагностики та прогнозування порушень амінокислотного обміну в передчасно народжених дітей, шляхом проведення клініко-лабораторних, біохімічних зіставлень і оптимізації неонатального скринінгу за результатами тандемної мас-спектрометрії. До числа актуальних завдань належали визначення референтних фізіологічних інтервалів профілю амінокислот у недоношених малюків, чи метаболіти з рутинного неонатального скринінгу асоціюються з поширеними, не спадковими захворюваннями у

передчасно народжених дітей і, отже, чи можуть вони бути потенційними біомаркерами, або терапевтичними мішенями для захворювань, що виникають на тлі передчасного народження; та, навпаки, які стани перинатального періоду можуть перебігати з порушенням амінокислотного обміну та потенційно впливати на результати неонатального скринінгу.

В межах вирішення цих питань дослідження було використано біохімічний аналіз профілю амінокислот за допомогою тандемної мас-спектрометрії. Таким чином, необхідним є проведення обстежень, спрямованих на прогнозування розвитку стосовно формування порушень обміну амінокислот у передчасно народжених. Всі ці питання визначають актуальність даної роботи, її мету і завдання.

Робота виконувалась у 3-х напрямках й у 4 етапи.

Дизайн дисертаційного дослідження включав:

I – проведено вивчення стану проблеми та перспективи діагностики порушень обміну амінокислот шляхом проведення розширеного неонатального скринінгу, методом тандемної мас-спектрометрії (рідинний хромато – мас-спектрометр API 400 LC-MS/MS System), що характеризує стан амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей.

II - ретроспективно за період 2020-2022 роки проведено безпосереднє вивчення обстежених дітей та сформовано досліджувані групи за допомогою оцінки клініко-анамнестичних (акушерського анамнезу, терміну гестації, застосованих медичних технологій, нозологічної характеристики перинатальної патології), фізикальних (динаміки антропометричних даних: прибавка обвіду живота, маси тіла, клінічних ознак толерантності харчування), клініко-лабораторних показників (рівні сечовини, креатиніну, загального білку активності лужної фосфатази).

III - розроблена прогностична модель ранньої діагностики розвитку порушень профілю амінокислот у передчасно народжених дітей протягом раннього неонатального періоду до отримання результатів неонатального скринінгу (проведено обробку отриманих даних за допомогою стандартного

пакету прикладних програм для медико-біологічних досліджень) і алгоритм медичного супроводу передчасно народжених дітей з порушеннями амінокислотного обміну.

Перший етап дисертаційного дослідження включав аналіз сучасної науково медичної літератури, патентно-інформаційний пошук, системний огляд та аналіз електронних баз даних щодо проблем та перспектив рутинної оцінки профілю амінокислот у передчасно народжених. Було вивчено сучасний стан проблеми амінокислотного обміну у світі, проаналізована ситуація із проведенням оцінки метаболічного статусу передчасно народжених немовлят в Україні, із застосуванням сучасних технологій та перспективи діагностики; враховані клінічні особливості перебігу порушень амінокислотного обміну у новонароджених і немовлят. Також вивчено показники стану здоров'я дітей в Україні, проаналізовано клінічні ознаки порушення профілю амінокислот у вище зазначеній категорії пацієнтів.

На другому етапі визначено мету та завдання, об'єкт та предмет дослідження, обрано методи та обсяг обстеження. Ретроспективно селективно в роботу було відібрано 114 дітей, які відповідали критеріям включення.

Критеріями включення в дослідження були діти, народжені протягом 2020-2022 рр. у ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», з гестаційним віком (ГВ) < 37 тижнів та масою тіла при народженні від 1800 г до 2500 г, з моменту народження протягом раннього неонатального періоду, які вигодовувались грудним молоком; після отримання добровільної інформованої згоди від батьків/опікунів пацієнта брати участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: передчасно народжені діти з природженими вадами розвитку, пацієнти з масою при народженні < 1800 г, передчасно народжені, що отримували парентеральне та штучне харчування, діти із двійні, діти зі спадковими хворобами обміну речовин.

Було сформовано досліджувані групи: І групу склали 42 передчасно народжених дітей, з ГВ < 37 тижнів, із масою тіла при народженні від 1800 г до 2500 г, які отримували вигодовування грудним молоком, із клініко-

лабораторними порушеннями амінокислотного обміну, зокрема при проведенні розширеного неонатального скринінгу.

У II групу увійшли 72 передчасно народжених немовлят із ГВ < 37 тижнів з масою тіла при народженні від 1800 г до 2500 г, що отримували вигодовування грудним молоком, без ознак клініко-лабораторних порушень амінокислотного обміну, зокрема при проведенні неонатального скринінгу (група контролю).

На третьому етапі дисертаційної роботи визначені референтні інтервали профілю амінокислот у передчасно народжених немовлят які можуть вважатися фізіологічними. Ретроспективно проведена ретельна оцінка материнських анте, перинатальних факторів ризику постнатального розвитку порушень амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей протягом раннього неонатального періоду методами побудови та аналізу моделей логістичної регресії.

На четвертому етапі виконано дослідження «випадок-контроль» та розроблена прогностична модель (проведено обробку отриманих даних за допомогою стандартного пакету прикладних програм для медико-біологічних досліджень) і алгоритм медичного супроводу передчасно народжених малюків, з порушеннями амінокислотного обміну.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні тандемної мас-спектрометрії, лабораторні та етичні.

Отримані дані були проаналізовані за допомогою дослідження «випадок-контроль», стандартних методів описової статистики. Закон розподілу даних відрізнявся від нормального, тому для представлення кількісних показників були визначені: медіана (Me) та міжквартильний інтервал (QI-QIII).

Методи описової статистики. Перевірка вибірки на нормальність розподілу (критерій Шапіра - Уїлкі). Для кількісних показників первинна статистична обробка включала обчислення середнього арифметичного значення кожного з показників (M) та середньоквадратичного відхилення (σ), похибки середньої арифметичної (m), у разі необхідності розрахунок 95% довірчого інтервалу (95% ДІ).

Для якісних показників була оцінена частота порушень, абсолютна кількість, %, стандартна похибка і 95% ВІ.

Методи парного порівняння. Для параметричних критеріїв: проводилося визначення відмінності між кількісними ознаками (критерій Стьюдента при нормальному розподілі випадкових величин або Манно-Уїтні при відмінному від нормального розподілі випадкових величин). Для якісних ознак: критерій χ^2 – квадрат.

Кореляційний аналіз (показники лінійної кореляції Пірсона при нормальному розподілі випадкових величин або показник рангової кореляції Спірмена при відмінному від нормального розподілі випадкових величин). При порівнянні більш ніж двох груп, були використані методи множинних порівнянь: однофакторний аналіз ANOVA при нормальному розподілі випадкових величин або критерій Краскела — Уолліса при відмінному від нормального розподілі випадкових величин.

Для виявлення факторів, пов'язаних із ризиком порушень адаптації у новонароджених в ранньому неонатальному періоді, були використані методи побудови та аналізу моделей логістичної регресії, розраховано показник відношення шансів (оцінки ризику) та його 95% ВІ.

Для оцінки моделей логістичної регресії використаний метод побудови та аналізу кривих операційних характеристик (ROC curve).

У результаті виконання дисертаційного дослідження встановлено референтні інтервали 16 показників профілю амінокислот, які є діагностичними аналітами (речовина або інша складова система, яка підлягає хімічному аналізу) 12 спадкових хвороб обміну речовин, для здорових передчасно народжених немовлят на грудному вигодовуванні, які можуть вважатися фізіологічними та знаходились в діапазоні від 2,5 до 97,5 перцентилі для кожного показника серед здорових дітей.

Різносторонній аналіз частоти і характеру змін показників профілю амінокислот за даними тандемної мас-спектрометрії надав можливість визначити «сіру» зону аналітів, які достовірно корелюють з розширеним

неонатальний скринінгом у передчасно народжені немовлят, що знаходились на виключно грудному вигодовуванні.

Значущі відхилення від референтних норм спостерігались у наступних показниках: *Arginine* (M: 35,884 (22,669-62,104), $p < 0,005$), *Citruline* (M: 16,566 (13,318-22,604), $p < 0,006$), *Citruline/Tyrosine* (M: 0,233 (0,142-0,381), $p < 0,007$), *Methionine/Phenylalanine* (M: 0,403 (0,263-0,562), $p < 0,015$). Причому, у дітей I групи *Arginine* був практично у 1,5 рази вище за II групу, *Citruline* - майже у 1,2 рази вище показника II групи, *Citruline/Tyrosine* - у 1,4 рази вище ніж у II групі, а *Methionine/Phenylalanine* - у 1,3 рази вище у порівнянні з I групою немовлят.

Найбільш часті відхилення спостерігались показників *Arginine* (M: 35,884 (22,669-62,104), $p < 0,005$), *Methionine* (M: 18,491 (14,09-27,357), $p < 0,059$), *Methionine/Leucine* (M: 0,15 (0,123-0,206), $p < 0,056$). При чому, кожна дитина мала зміни від одного до чотирьох показників профілю амінокислот при обстеженні розширеним неонатальним скринінгом.

У ході дослідження виявлено значущі відмінності в стані здоров'я дітей з порушенням профілю амінокислот, протягом раннього неонатального періоду. Новонароджені мали нижчу медіану маси тіла протягом раннього неонатального періоду, як на 1-шу, так і на 7-му добу життя, більш значну втрату маси тіла в ранньому неонатальному періоді, повільне її відновлення, а також затримку фізіологічної адаптації до ентерального харчування, що відобразилося на кривій прибавки маси тіла. Діти потребували більше часу для адаптації до поза утробного життя (14 ± 7 діб (min – 7, max – 21 днів)), а також сукупно мали більшу кількість перинатальних ускладнень.

Встановлено, що майже кожний другий новонароджений (54,80%) народився в стані помірної асфіксії з реалізацією ГІЕ переважно через 48 годин, при порівнянні з контролем, $p = 0,001$. У 2/3 немовлят (28 дітей – 66,67%) було зареєстровано порушення толерантності до ЕХ (при порівнянні з II групою $p < 0,001$), при чому розлади становлення процесів травлення відзначалися з перших діб життя при збільшенні об'єму ЕХ. Виділені наступні клінічні прояви протягом

раннього неонатального періоду: блювота перетравленим молоком у 23 новонароджених (54,76%), повторна блювота перетравленим молоком в 17 випадках (40,48%), збільшення обводу живота ≥ 2 см перед годуванням - у 23 немовлят (54,76%), шлунковий залишок $> 50\%$ від попереднього об'єму харчування у 13 дітей (30,45%), при порівнянні з групою контролю $p \leq 0,001$. Щодо отриманих біохімічних показників, то максимальні значення ферментів печінки були збільшені майже в два рази, а сечовини та лужної фосфатази – у півтора рази.

Систематизовані та доповнені материнські, антенатальні фактори, що впливають на перинатальні та постнатальні стани, що пов'язані з порушенням профілю амінокислот, у передчасно народжених дітей. До факторів *дуже високого ризику впливу* відносяться: фето-плацентарна дисфункція, гестоз другої половини вагітності; до факторів *високого ризику впливу* - гестоз першої половини вагітності, хронічні незапальні гінекологічні захворювання, маловоддя, анемія вагітних та загроза переривання 1 половини вагітності.

Доведено, що на результати розширеного неонатального скринінгу в передчасно народжених дітей від народження протягом раннього неонатального періоду впливають перинатальні фактори ризику. До групи факторів *дуже високого ризику* впливу на результати РНС потрапили порушення толерантності до ентерального харчування, а саме однократна та повторна блювота перетравленим молоком, шлунковий залишок $> 50\%$ від попереднього об'єму харчування, збільшення обводу живота ≥ 2 см, підвищенні рівні АЛТ, АСТ, до групи чинників *високого ризику* - підвищення сечовини, лужної фосфатази, асфіксія середнього ступеня та вроджена пневмонія, що обов'язково слід враховувати при проведенні РНС у передчасно народжених дітей.

На підставі статистичної обробки отриманих даних розроблена прогностична математична модель раннього прогнозування порушень амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей, які отримують грудне вигодовування. Після розрахунків усіх показників при ДІ $< -0,1566$,

встановлюють високу вірогідність розвитку порушень амінокислотного обміну; при $ДІ \geq -0,1566$ - низька вірогідність порушень амінокислотного обміну.

Розрахована модель ранньої діагностики патологічних порушень профілю амінокислот у малюків протягом раннього неонатального періоду підтвердила, що виявлені клініко-лабораторні відхилення були пов'язані саме з розладами амінокислотного обміну в I групі - у 30 дітей із 42, що становить 71,42%, водночас у групі II не виявлено порушень у 71 дитини із 72, відповідно 98,61%. Чутливість розробленої моделі становила 90%, специфічність – 85%.

Розроблений і впроваджений алгоритм медико-діагностичного супроводу передчасно народжених дітей із підозрою на порушення профілю амінокислот від народження протягом раннього неонатального періоду

Ключові слова: немовлята, недоношені новонароджені, новонароджені діти, грудне вигодовування, ентеральне харчування, перинатальна патологія, захворюваність, якість життя, прогноз, маршрут пацієнта, обмін речовин, амінокислоти, розширений неонатальний скринінг, медико – генетична служба, перинатальна допомога.

ANNOTATION

Kryvosheieva V.V. Improvement of early diagnostics and prognosis of amino acid metabolism disorders in late preterm infants.

Qualification scientific manuscript. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Healthcare", specialty 228 Pediatrics – National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, 2025.

The dissertation was carried out in accordance with the research plan of the State Institution "Ukrainian Center for Maternal and Child Health of the NAMS of Ukraine" (SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova, NAMS of Ukraine") under the project "Optimization of diagnostics of inherited metabolic diseases in newborns and infants during the first year of life." The work is a fragment of the research project: "Development of a system of medical and social support for newborns with metabolic disorders against the background of perinatal pathology" (state registration number: 0120U100383).

According to the World Health Organization, the frequency of preterm birth worldwide ranges from 10 to 15%, which is approximately 15 million newborns, two-thirds (up to 70%) of whom are preterm infants. This figure is steadily increasing [1,2]. In Ukraine, this rate ranged from 5.7 to 6.2% in 2022 and 2024, respectively [3]. Premature birth continues to be a major issue in obstetrics and neonatology and remains a key contributor to child morbidity. The birth of a premature infant poses numerous challenges to the medical community, aimed at preserving the somatic, physical, and intellectual development of each child. The health of the pediatric population is a critical indicator of a country's potential economic and social development.

Late preterm infants are at high risk of developing pathologies and postnatal complications due to the morphological and functional immaturity of organs and systems and the presence of energy and nutritional deficiencies at birth, which rapidly progress during catch-up growth and severe perinatal stress conditions [4]. Despite

appearing nearly "fully ready" for extrauterine life, preterm infants often exhibit metabolic enzyme immaturity, leaving unresolved the challenge of establishing early enteral feeding. This is especially critical during phases of weight restoration and stable growth—the end of the early neonatal period—when physiological demands require increased protein intake [5].

Amino acid metabolism disorders, characterized by the accumulation or deficiency of specific amino acids in the blood, may primarily lead to acute and chronic nutritional deficiencies, intolerance to enteral feeding, delayed maturation of digestion, failure to thrive syndrome, damage to organs and systems of the already vulnerable infant organism, and increased risk of long-term neurological, cognitive, and somatic complications [6]. Despite the widespread adoption of modern guidelines for managing low birth weight and very preterm infants, the group of preterm infants requires special attention due to the potential for long-term consequences resulting from early neonatal maladaptation [7].

This dissertation addresses the primary scientific objective of improving the diagnostics and prediction of amino acid metabolism disorders in preterm infants by conducting clinical-laboratory and biochemical assessments and optimizing neonatal screening through tandem mass spectrometry. The research also aimed to determine reference physiological intervals of amino acid profiles in preterm infants, assess whether routine neonatal screening metabolites are associated with common non-hereditary diseases in preterm infants and could serve as potential biomarkers or therapeutic targets, and, conversely, identify which perinatal conditions might lead to amino acid metabolism disorders and influence neonatal screening results.

The study employed biochemical analysis of amino acid profiles using tandem mass spectrometry. Therefore, assessments aimed at predicting amino acid metabolism disorders in preterm infants are essential. These objectives define the relevance of the work, its aim, and its tasks.

The research was conducted in three directions and four stages:

Study Design:

Stage I involved a literature review and analysis of current and future prospects for diagnosing amino acid metabolism disorders using expanded neonatal screening and tandem mass spectrometry (liquid chromatography – mass spectrometry API 400 LC-MS/MS System), focusing on the status of amino acid metabolism in preterm infants.

Stage II included a retrospective analysis for the period 2020–2022 of examined infants and the formation of study groups based on clinical-anamnestic data (obstetric history, gestational age, applied medical technologies, nosological characterization of perinatal pathology), physical examination (dynamics of anthropometric indicators such as abdominal circumference, body weight, clinical signs of feeding tolerance), and clinical-laboratory parameters (levels of urea, creatinine, total protein, alkaline phosphatase activity).

Stage III resulted in the development of a predictive model for early diagnosis of amino acid profile disorders in preterm infants during the early neonatal period prior to receiving neonatal screening results (using standard software packages for biomedical research) and a medical support algorithm for infants with amino acid metabolism disorders.

Stage IV included a case-control study and the creation of a predictive model (using standard biomedical software) and a diagnostic support algorithm for preterm infants with suspected amino acid metabolism disorders.

Research methods included clinical, biochemical via tandem mass spectrometry, laboratory, and ethical methods.

The data were analyzed using a case-control study and standard descriptive statistics. Since the data distribution differed from normal, quantitative indicators were expressed as median (Me) and interquartile range (QI-QIII).

Descriptive statistics included normality tests (Shapiro-Wilk). For quantitative indicators, the initial statistical processing included the calculation of the arithmetic mean (M), standard deviation (σ), standard error (m), and, if necessary, the 95%

confidence interval (95% CI). For qualitative variables, frequencies, absolute numbers, percentages, standard errors, and 95% confidence intervals were calculated.

Pairwise comparison methods included Student's t-test for normally distributed variables and Mann-Whitney U-test for non-normally distributed variables. For qualitative variables, chi-square tests were used.

Correlation analysis was conducted using Pearson's coefficient for normally distributed data and Spearman's rank correlation for non-normally distributed data. For comparisons among more than two groups, one-way ANOVA or Kruskal-Wallis test was used depending on the data distribution.

To identify factors associated with the risk of neonatal maladaptation, logistic regression modeling was used, including odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals.

The effectiveness of the logistic regression model was assessed using ROC (Receiver Operating Characteristic) curve analysis.

As a result of the dissertation study, reference intervals for 16 amino acid profile indicators—which are diagnostic analytes for 12 inherited metabolic disorders—were established for healthy preterm infants exclusively breastfed. These intervals ranged from the 2.5th to the 97.5th percentile.

Comprehensive analysis of amino acid profile alterations based on tandem mass spectrometry allowed the identification of a "gray zone" of analytes significantly correlated with expanded neonatal screening results in breastfed preterm infants.

Significant deviations from reference values were observed for the following indicators: Arginine (M: 35.884 [22.669–62.104], $p < 0.005$), Citrulline (M: 16.566 [13.318–22.604], $p < 0.006$), Citrulline/Tyrosine (M: 0.233 [0.142–0.381], $p < 0.007$), Methionine/Phenylalanine (M: 0.403 [0.263–0.562], $p < 0.015$). Moreover, in children of group I, Arginine was almost 1.5 times higher than in group II, Citrulline was almost 1.2 times higher than in group II, Citrulline/Tyrosine was 1.4 times higher than in group II, and Methionine/Phenylalanine was 1.3 times higher compared to group I infants.

Most frequent deviations were observed in: Arginine (M: 35.884 [22.669–62.104], $p < 0.005$), Methionine (M: 18.491 [14.09–27.357], $p < 0.059$), and

Methionine/Leucine (M: 0.15 [0.123–0.206], $p < 0.056$). Each child had abnormalities in one to four amino acid profile indicators during expanded neonatal screening.

The study identified significant health differences in infants with amino acid profile disorders during the early neonatal period. Newborns had lower median body weight on days 1 and 7 of life, greater weight loss in the early neonatal period, slower recovery, and delayed physiological adaptation to enteral feeding, reflected in weight gain curves. They required more time to adapt to extrauterine life (14 ± 7 days, min 7, max 21)), and experienced more perinatal complications.

Almost every second newborn (54.80%) was born with moderate asphyxia and developed HIE within 48 hours compared to the control group ($p = 0.001$). Two-thirds (28 infants, 66.67%) exhibited feeding intolerance compared to group II ($p < 0.001$), with digestive disorders observed from the first days of life. Clinical signs included vomiting of digested milk in 23 infants (54.76%), recurrent vomiting in 17 cases (40.48%), abdominal girth increase ≥ 2 cm before feeding in 23 infants (54.76%), and gastric residual $> 50\%$ of previous feeding volume in 13 infants (30.45%) ($p \leq 0.001$ compared to controls). Liver enzymes were nearly twice elevated, and urea and alkaline phosphatase were 1.5 times higher.

Maternal and antenatal risk factors influencing perinatal and postnatal conditions associated with amino acid profile disorders in preterm infants were systematized. Very high-risk factors included fetoplacental dysfunction and late-pregnancy preeclampsia. High-risk factors included early-pregnancy preeclampsia, chronic non-inflammatory gynecological diseases, oligohydramnios, maternal anemia, and threatened miscarriage in the first trimester.

It was shown that perinatal risk factors affect the outcomes of expanded neonatal screening in preterm infants. Very high-risk factors included feeding intolerance (vomiting of digested milk, gastric residuals $> 50\%$, increased abdominal girth ≥ 2 cm, elevated ALT/AST), while high-risk factors included elevated urea, moderate asphyxia, and congenital pneumonia. These factors should be considered during expanded screening in preterm infants.

Based on statistical data processing, a predictive mathematical model for early diagnosis of amino acid metabolism disorders in breastfed preterm infants was developed. With a discriminant index (DI) < -0.1566 , there is a high probability of metabolic disorders; with $DI \geq -0.1566$, the probability is low.

The model for early diagnosis of amino acid profile abnormalities confirmed that clinical-laboratory deviations were associated with metabolic disorders in 30 out of 42 infants in group I (71.42%) and were absent in 71 of 72 infants in group II (98.61%). Model sensitivity was 90%, specificity 85%.

A medical-diagnostic support algorithm for preterm infants with suspected amino acid profile disorders from birth through the early neonatal period was developed and implemented.

Keywords: infants, preterm newborns, neonatal health, breastfeeding, enteral feeding, perinatal pathology, morbidity, quality of life, prognosis, patient pathway, metabolism, amino acids, expanded neonatal screening, medical-genetic service, perinatal care.

Список публікацій здобувача Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Znamenska, T. K., Vorobiova, O. V., Kuznetsov, I. E., Holota, T. V., Kryvosheieva, V. V., Kremezna, A. V., Lastivka, I. V., Obod, M. V., & Samoilenko, I. H. (2021). Osoblyvosti rozshyrenoho skryninhu na spadkovi khvoroby obminu rehovyn u peredchasno narodzhennykh. *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna, 11*(3[41]), 5–16. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.1>
2. Znamenska, T. K., Vorobiova, O. V., Kuznetsov, I. E., Lastivka, I. V., Holota, T. V., Kryvosheieva, V. V., Kremezna, A. V., Obod, M. V., Samoilenko, I. H., Davydiuk, V., Marushko, Yu. V., Pokhylko, V. I., Kyrylova, L. H., Nikulina, L. I., Shveikina, V. B., Miroshnykov, O. O., Yuzva, O. O., Zbrozhyk, Y. V., & Holiuk, K. (2023). Onovleni klinichni protokoly zi spadkovykh porushen obminu zhyrnykh kyslot: zvedeni dani z mizhnarodnykh klinichnykh nastanov. *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna, 13*(1[47]), 60–87. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.9>
3. Vorobiova, O. V., & Kryvosheieva, V. V. (2023). Amino acid exchange as an integral part of the growth of preterm babies (literature review). *Modern Pediatrics. Ukraine, 7*(135), 87–93. <https://doi.org/10.15574/SP.2023.135.87>

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

4. Znamenska, T. K., Vorobiova, O. V., Antypkin, Yu. H., Kuznetsov, I. E., Holota, T. V., Kryvosheieva, V. V., Kremezna, A. V., Antsupova, V. V., Lastivka, I. V., Kyrylova, L. H., Yuzva, O. O., & Kaspruk, O. V. (2019). Suchasni pidkhody do diahnostyky ta likuvannia hustrykh metabolichnykh dekompensovanykh staniv u novonarodzhennykh zi spadkovymy khvorobamy obminu. *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna, 9*(3[33]), 64–73. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.2>
5. Znamenska, T. K., Vorobiova, O. V., Kuznetsov, I. E., Holota, T. V., Kryvosheieva, V. V., Kremezna, A. V., Lysenko, O. S., Lastivka, I. V., Kyrylova, L. H., Yuzva, O. O., & Kaspruk, O. V. (2020). Optymizatsiia diahnostyky spadkovykh khvorob obminu rehovyn pry pozytyvnykh rezultaty rozshyrenoho neonatanoho skryninhu.

- *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna, 10*(2[36]), 19–28.
<https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2>
6. Znamenska, T. K., Vorobiova, O. V., Kuznetsov, I. E., Holota, T. V., Kryvosheieva, V. V., Kremezna, A. V., Lysenko, O. S., Lastivka, I. V., Obod, M. V., Samoilenko, I. H., & Kaspruk, O. V. (2020). Yakist' sukhykh pliami krovi – nevid'iemna skladova shvydkoho vyivlennia spadkovykh khvorob obminu rehovyn. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna, 10*(4[38]), 77–86.
<https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.9>
7. Holota, T., Kryvosheieva, V., Pokhylko, V., & Vorobiova, O. (2020). Differential diagnostics of inherited metabolic disorders in newborns. *Wiadomosci Lekarskie, 23*(6), 1211–1217. <https://doi.org/10.36740/WLek202006125>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Poltavskyi derzhavnyi medychnyi universytet. (2020). *II Poltavski perynatalni chytannia im. N. M. Maksymovycha-Ambodyka: “Perynatalna dopomoha v umovakh reformuvannia systemy okhorony zdorovia Ukrainy: problemy i perspektyvy”*. [Usna dopovid].
9. Akademiia medychnykh nauk Ukrainy. (2021, October 28–29). *Naukovo-praktychna konferentsiia z mizhnarodnoiu uchastiu, prysviachena pamiaty akademika NAMN Ukrainy B. Ia. Reznikova*. Odesa, Ukraine. [Usna dopovid].
10. Znamenska, T. K. (2021). Stan problemy tranzytornykh porushen obminu rehovyn u novonarodzhenykh. In *XV Kongres pediatrii Ukrainy “Aktualni problemy pediatrii”* (pp. 63–64). Kyiv, Ukraine. [Tezy dopovidi].
11. Poltavskyi derzhavnyi medychnyi universytet. (2021). *Poltavski perynatalni chytannia im. N. M. Maksymovycha-Ambodyka: Novi stratehii ta pidkhody do orhanizatsii medychnoi dopomohy vahitnym, rodilliam, porodilliam ta novonarodzhenym*. Poltava, Ukraine. [Usna dopovid].
12. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2021). *Naukovo-praktychna konferentsiia “Orhanizatsiia medychnoi dopomohy novonarodzhenym v Ukraini v umovakh suchasnykh vyklykiv”*. Kyiv, Ukraine. [Poster presentation].

13. European Academy of Paediatric Societies. (2022). *9th Congress of the European Academy of Paediatric Societies*. Barcelona, Spain. [Poster presentation].
14. Union of European Neonatal & Perinatal Societies. (2022). *12th UENPS Congress: Everyday Practical Challenges in Neonatology*. Krakow, Poland. [Poster presentation].
15. Natsionalna akademiia medychnykh nauk Ukrainy. (2022, September 4–16). *Sidelnykovski chytannia: Aktualni pytannia pediatrii, prysviacheni pam'iaty prof. V. M. Sidelnykova*. Ukraine. [Poster presentation].
16. Poltavskyi derzhavnyi medychnyi universytet. (2023). *V Poltavski perynatalni chytannia im. N. M. Maksymovycha-Ambodyka: Novitni tekhnolohii v perynatalnii praktytsi, pediatrichnii sluzhbi, medychnii osviti ta vyklyky sohodennia*. Poltava, Ukraine. [Usna dopovid].
17. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2023, April 11–12). *Naukovo-praktychna konferentsiia z mizhnarodnoiu uchastiu "Skladnyi patsient v praktytsi pediatria"*. Zakhid #5502371. [Konferentsiia profesiinoho rozvytku].

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ	23
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1. ВПЛИВ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ АМІНОКИСЛОТ НА СТАН ЗДОРОВ'Я ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ	38
1.1. Особливості забезпечення та роль амінокислот у передчасно народжених дітей в ранньому неонатальному періоді.....	39
1.2. Вплив материнських факторів ризику на розвиток амінокислотних метаболічних порушень у дітей	43
1.3. Характер розладів обміну амінокислот у передчасно народжених дітей на тлі перинатальної патології	45
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	54
2.1. Загальна організація і дизайн дослідження	54
2.2. Стандартні клінічні, інструментальні та лабораторні методи дослідження.....	57
2.3. Спеціальні дослідження. Аналіз профілю амінокислот методом тандемної мас-спектрометрії при проведенні неонатального скринінгу.....	58
2.4. Статистичні методи та статистичний аналіз отриманих результатів дослідження.....	61
2.5. Дотримання вимог біоетики.....	64
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО - ЛАБОРАТОРНІ ДАНІ ТА ПЕРЕБІГ РАННЬОГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ПОРУШЕННЯМИ АМІНОКИСЛОТНОГО ОБМІНУ	64
3.1. Клінічна характеристика передчасно народжених, які включені	64

у дослідження.....	
3.2. Особливості ранньої адаптації та захворюваність передчасно народжених дітей з порушеннями амінокислотного обміну	70
3.3. Аналіз провідних факторів ризику розвитку порушень обміну білків у передчасно народжених дітей	81
 РОЗДІЛ 4. СТАН ПРОФІЛЕЙ АМІНОКИСЛОТ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ В РАННЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ...	98
4.1. Аналіз частоти і характеру змін показників профілю амінокислот у передчасно народжених дітей за даними тандемної мас-спектрометрії при проведенні неонатального скринінгу.....	98
4.2. Клініко-лабораторне зіставлення характеру змін показників профілю амінокислот за даними тандемної мас-спектрометрії з особливостями перебігу раннього неонатального періоду у передчасно народжених дітей.....	105
 РОЗДІЛ 5. МОДЕЛЬ ЛОГІСТИЧНОЇ РЕГРЕСІЇ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ПОРУШЕНЬ РАННЬОЇ НЕОНАТАЛЬНОЇ АДАПТАЦІЇ АМІНОКИСЛОТНОГО ОБМІНУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ.....	117
5.1. Модель логістичної регресії для прогнозування порушень ранньої неонатальної адаптації у новонароджених, у яких визначено зміни профілю амінокислот, та алгоритм спостереження за ними	117
5.2. Прогнозування розвитку порушень профілю амінокислот та ранньої неонатальної адаптації передчасно народжених немовлят...	120

5.3. Алгоритм медико-діагностичного супроводу передчасно народжених дітей із підозрою на порушення амінокислотного профілю від народження протягом раннього неонатального періоду.....	122
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	128
ВИСНОВКИ.....	143
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	146
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	149
Додаток А Список публікацій здобувача за темою дисертації і відомості про апробацію результатів дисертації.....	166
Додаток Б Перелік маркерних аналітів амінокислотних порушень СХОР	168
Додаток В Референтні інтервали діагностичних аналітів амінокислотних порушень СХОР	169
Додаток Г Перелік СХОР профілю амінокислот, включених до панелі розширеного неонатального скринінгу	170
Додаток Д Впровадження в практику	171

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АК	амінокислоти
ГВ	гестаційний вік
ГРВІ	гострі респіраторні інфекції
ІПАГ	Інститут педіатрії, акушерства та гінекології
НС	неонатальний скринінг
ПАК	профіль амінокислот
ПН	передчасно народжені
ПНД	передчасно народжені діти
ПР	постнатальний розвиток
СХОР	спадкові хвороби обміну речовин
ТМС	тандемна мас-спектрометрія
ТТГ	тиреотропний гормон
T4	тироксин
ФПН	фетоплацентарна недостатність
ЦНС	центральна нервова система
ЕХ	ентеральне харчування
17-OHP	17-гідроксипрогестерон
AFLP	гостра жирова хвороба печінки вагітних
ARG1	аргіназа
ASL	аргініносукцинатліаза
ASS1	аргініносукцинатсинтетаза 1
C6	гексаноїлкарнітин
C8	октаноїлкарнітин
C10	деканоїлкарнітин
C14	тетрадеканоїлкарнітин (міристоїлкарнітин)
C14:1	тетрадеценоїлкарнітин (міристолеїлкарнітин)
C16	пальмітоїлкарнітин
C18:1	олеїлкарнітин

CACT	карнітин-ацилкарнітин транслоказа
CPT2	недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу II
FAOD	порушення обміну жирних кислот
GALT	галактоземія
IRT	імунореактивний трипсин
MCAD	дефіцит ацил-КоА дегідрогенази жирних кислот з середньою довжиною вуглецевого ланцюга
MCT	тригліцериди середнього ланцюга
TREC	(T-cell receptor excision circles), кола висічення рецепторів Т- клітин
VLCAD	дефіцит дуже довголанцюгової ацил-КоА-дегідрогенази.

ВСТУП

Актуальність теми. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, частота передчасних пологів в усьому світі варіює від 10 до 15%, що становить близько 15 млн новонароджених, і цей показник постійно зростає, 2/3 (до 70%) з них – пізні передчасно народжені діти [1]. Народження дітей завчасно продовжує залишатися головною проблемою в акушерстві та неонатології і надалі складає основу захворюваності серед дитячого населення. Забезпечення здоров'я дітей залишається пріоритетним напрямком сучасної медицини.

Збільшення народження недоношених дітей, зокрема з малою та дуже малою масою тіла при народженні, залишається актуальною проблемою сучасної неонатології. Це пов'язано з великою смертністю, високовартісними методами невідкладної допомоги і виходжування немовлят, а у подальшому хронізацією захворювань та інвалідизацією дітей.

Передчасно народжені (ПН) діти мають менші шанси на виживання у зв'язку з високим ризиком формування патологій, пов'язаних з морфологічною та функціональною незрілістю органів та систем, із наявним енергетичним і нутритивним дефіцитом при народженні, який швидко прогресує на тлі наздоганяючого зростання, важких перинатальних стресових станів (респіраторний дистрес синдром, інфекційні захворювання та ін.) [8].

На перше місце при призначенні нутритивної підтримки стає завдання забезпечення адекватного постнатального фізичного та когнітивного розвитку з перших діб життя новонародженого [9, 10]. З точки зору харчування важливим аспектом амінокислотного компоненту є його амінокислотний склад, так як білки складаються з ланцюгів амінокислотних субодиниць з'єднаних між собою пептидними зв'язками [11].

Деякі амінокислоти (АК) можуть мати особливе значення для ПН дітей (умовно незамінні та незамінні), так як у даного контингенту характерна

недостатність ряду специфічних ферментів, від функціональної активності яких залежить подальший обмін АК що надходять виключно з харчуванням [12].

Висока потреба в нутрієнтах у сукупності з морфологічною та функціональною незрілістю метаболічних ферментів залишає відкритим питання повноти засвоєння харчування зі збільшеним вмістом білку [13, 14]. Жодне дослідження досі не застосовувало показники розширеного неонатального скринінгу (НС) для аналізу особливостей метаболізму ПНД та їх взаємозв'язку з ускладненнями, характерними для недоношеності.

Порушення амінокислотного обміну, що характеризується накопиченням або дефіцитом окремих АК в крові, може призвести, в першу чергу, до нутритивної недостатності, формування синдрому постнатальної затримки фізичного розвитку, соматичного росту, ураження органів і систем і без того ослабленого дитячого організму, з високим ризиком формування віддалених неврологічних наслідків [15, 16].

Охорона здоров'я материнства та дитинства залишається одним із пріоритетних завдань сучасної медицини у всьому світі [17]. Важливим кроком у цій сфері є впровадження прогресивних скринінгових технологій, які допомагають знизити рівень дитячої смертності та інвалідизації. Проте в Україні цей показник, на жаль, залишається значно вищим, ніж у країнах Європейського Союзу, де протягом десятиліть ефективно діє система розширеного неонатального скринінгу, що дозволяє ідентифікувати велику кількість метаболітів, які виступають маркерами спадкових і набутих пошкоджених обмінних процесів [18].

Все вищезазначене диктує актуальність обраної тематики та необхідність більш детального вивчення зазначеної проблеми.

Мета дослідження

Удосконалити діагностику та прогнозування порушень амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей шляхом проведення клініко-лабораторних, біохімічних зіставлень і оптимізації неонатального скринінгу.

Завдання дослідження:

1. Визначити провідні фактори ризику розвитку порушень амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей.
2. Дослідити клініко-лабораторні, біохімічні зміни профілю амінокислот у передчасно народжених дітей.
3. Визначити особливості перебігу раннього неонатального періоду у передчасно народжених дітей з порушеннями амінокислотного обміну.
4. Відслідкувати частоту і характер змін показників профілю амінокислот за даними тандемної мас-спектрометрії при проведенні неонатального скринінгу у передчасно народжених дітей.
5. Систематизувати та доповнити діагностичні та прогностичні предиктори розвитку порушень амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей, провести аналіз їхньої інформативності.
6. Розробити прогностичну модель ранньої діагностики розвитку порушень амінокислотного профілю у передчасно народжених дітей протягом раннього неонатального періоду до отримання результатів розширеного неонатального скринінгу та алгоритм медичного супроводу передчасно народжених дітей із порушеннями амінокислотного обміну.

Об'єкт дослідження: стан здоров'я передчасно народжених дітей з наявними та відсутніми ознаками порушення амінокислотного обміну за результатами розширеного неонатального скринінгу.

Предмет дослідження: рівні амінокислот крові.

Методи дослідження: анамнестичні, клінічні, лабораторні, біохімічні (тандемна мас-спектрометрія), математико-статистичні.

Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження передчасно народжених дітей у ранньому неонатальному періоді, з гестаційним віком < 37 тижнів із масою тіла при народженні від 1800 г до 2500 г, що отримували вигодовування грудним молоком, із клініко-лабораторними порушеннями амінокислотного обміну при проведенні неонатального скринінгу.

Матеріалом дослідження були зразки сухих плям капілярної крові. Обстеження новонароджених проводилось в рамках проекту «Удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей старшого віку в Україні», яка тривала з грудня 2019 до лютого 2022 року.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи відділення неонатології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» сумісно з відділенням психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», ТОВ «КДЦ «Фармбіотест», кафедрою педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця на тему: *«Розробити систему медико-соціального супроводу новонароджених з метаболічними захворюваннями на тлі перинатальної патології» (2020-2022 роки; державний номер реєстрації - 0120U100383).*

Дизайн дисертаційного дослідження включав 3 напрямки та 4 етапи:

I – проведено вивчення стану проблеми та перспективи діагностики порушень обміну АК шляхом проведення розширеного неонатального скринінгу (РНС), методом тамдечної мас-пектрометрії (ТМС) (рідинний хромато – мас-спектрометр API 400 LC-MS/MS System), що характеризує стан амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей.

II - ретроспективно за період 2020-2022 роки проведено безпосереднє вивчення обстежених дітей та сформовано досліджувані групи за допомогою оцінки клініко-анамнестичних (акушерського анамнезу, терміну гестації, застосованих медичних технологій, нозологічної характеристики перинатальної патології), фізикальних (динаміки антропометричних даних: прибавка обвіду живота, маси тіла, клінічних ознак толерантності харчування), клініко-лабораторних показників, які визначались протягом раннього неонатального періоду (рівні сечовини, креатиніну, загального білку активності лужної фосфатази).

III - розроблена прогностична модель ранньої діагностики розвитку порушень профілю амінокислот (ПАК) у передчасно народжених дітей (ПНД) протягом раннього неонатального періоду до отримання результатів неонатального скринінгу (проведено обробку отриманих даних за допомогою стандартного пакету прикладних програм для медико-біологічних досліджень) і алгоритм медичного супроводу передчасно народжених дітей із порушеннями амінокислотного обміну.

Перший етап дисертаційного дослідження включав аналіз сучасної науково медичної літератури, патентно-інформаційний пошук, системний огляд та аналіз електронних баз даних щодо проблем та перспектив рутинної оцінки ПАК у ПНД. Було вивчено сучасний стан проблеми амінокислотного обміну у світі, проаналізована ситуація із проведенням оцінки метаболічного статусу пізньої ПН дитини в Україні із застосуванням сучасних технологій та перспективи діагностики; враховані клінічні особливості перебігу порушень амінокислотного обміну у новонароджених і немовлят. Також вивчено показники стану здоров'я новонароджених і дітей в Україні, проаналізовано клінічні ознаки порушення ПАК у новонароджених та немовлят.

На другому етапі визначено мету та завдання, об'єкт та предмет дослідження, обрано методи та обсяг обстеження. Ретроспективно селективно в роботу було відібрано 114 дітей, що відповідали критеріям включення.

Критеріями включення в дослідження були діти, народжені протягом 2020-2022 рр. в ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», з ГВ менше 37 тижнів з масою тіла при народженні від 1800 г до 2500 г, з моменту народження протягом неонатального періоду, які вигодовувались грудним молоком; після отримання добровільної інформованої згоди від батьків/опікунів пацієнта брати участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: передчасно народжені діти з природженими вадами розвитку, пацієнти з масою тіла при народженні < 1800 г, передчасно народжені діти, що отримували парентеральне харчування та штучне вигодовування, діти від багатоплідної вагітності, діти зі спадковими хворобами обміну речовин.

Було сформовано досліджувані групи: І групу склали 42 передчасно народжених (ПН) немовлят із ГВ < 37 тижнів, масою тіла при народженні від 1800 г до 2500 г, що отримували вигодовування грудним молоком, із клініко-лабораторними порушеннями амінокислотного обміну, зокрема при проведенні розширеного неонатального скринінгу.

У ІІ групу увійшли 72 недоношених новонароджених із ГВ < 37 тижнів з масою тіла при народженні від 1800 грам до 2500 грам, що отримували вигодовування грудним молоком, без ознак клініко-лабораторних порушень амінокислотного обміну, зокрема при проведенні неонатального скринінгу (група контролю).

На третьому етапі дисертаційної роботи визначені референтні інтервали ПАК у ПН немовлят, які можуть вважатися фізіологічними. Ретроспективно проведена ретельна оцінка анте-, перинатальних, материнських факторів ризику ПР порушень амінокислотного обміну у ПН дітей протягом раннього неонатального періоду методами побудови та аналізу моделей логістичної регресії.

На четвертому етапі виконано дослідження «випадок-контроль» та розроблена прогностична модель (проведено обробку отриманих даних за допомогою стандартного пакету прикладних програм для медико-біологічних досліджень) і алгоритм медичного супроводу ПНД із порушеннями амінокислотного обміну.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні (ТМС), лабораторні та статистичні.

Отримані дані були проаналізовані за допомогою дослідження «випадок-контроль», стандартних методів описової статистики. Закон розподілу даних відрізнявся від нормального, тому для представлення кількісних показників були визначені: медіана (Me) та міжквартильний інтервал (QI-QIII).

Методи описової статистики. Перевірка вибірки на нормальність розподілу (критерій Шапіра -Уїлки). Для кількісних показників первинна статистична обробка включала обчислення середнього арифметичного значення кожного з показників (M) та середньоквадратичного відхилення (σ), похибки середньої арифметичної (m), у разі необхідності розрахунок 95% довірчого інтервалу (95% ДІ).

У разі закону розподілу відмінного від нормального було визначено медіанне значення (Me), між квартильний інтервал (QI - QIII) та 95% ДІ медіани.

Для якісних показників була оцінена частота порушень, абсолютна кількість, %, стандартна похибка і 95% ВІ.

Методи парного порівняння. Для параметричних критеріїв: проводилося визначення відмінності між кількісними ознаками (критерій Стьюдента при нормальному розподілі випадкових величин або Мано- Уїтні при відмінному від нормального розподілі випадкових величин). Для якісних ознак: критерій χ^2 – квадрат.

Кореляційний аналіз (показники лінійної кореляції Пірсона при нормальному розподілі випадкових величин або показник рангової кореляції Спірмена при відмінному від нормального розподілі випадкових величин).

Для виявлення факторів, пов'язаних із ризиком порушень адаптації у новонароджених в ранньому неонатальному періоді, були використані методи побудови та аналізу моделей логістичної регресії, розраховано показник відношення шансів (оцінки ризику) та його 95% ВІ.

Для оцінки моделей логістичної регресії використаний метод побудови та аналізу кривих операційних характеристик (ROC curve).

Наукова новизна отриманих результатів.

У результаті виконання дисертаційного дослідження вперше в Україні встановлено референтні інтервали 16 показників ПАК, які є діагностичними аналітами 12 спадкових хвороб обміну речовин (СХОР), для здорових ПНД на грудному вигодовуванні, які можуть вважатися фізіологічними та знаходились в діапазоні від 2,5 до 97,5 процентилі для кожного показника серед здорових дітей.

Вперше в Україні визначені рівні діагностичних аналітів ПАК, що потрапляють у «сіру» зону показників амінокислотного обміну, у ПНД на грудному вигодовуванні з порушенням постнатальної адаптації протягом раннього неонатального періоду. Найбільш значущі відхилення від референтних норм спостерігались у наступних показниках: *Arginine* (M: 35,884 (22,669-62,104), $p < 0,005$), *Citruline* (M: 16,566 (13,318-22,604), $p < 0,006$), *Citruline/Tyrosine* (M: 0,233 (0,142-0,381), $p < 0,007$), *Methionine/Phenylalanine* (M: 0,403 (0,263-0,562), $p < 0,015$). Причому, у дітей І групи *Arginine* був практично у 1,5 рази вище за ІІ групу, *Citruline* - майже у 1,2 рази вище показника ІІ групи, *Citruline/Tyrosine* - у 1,4 разів вище ніж у ІІ групі, а *Methionine/Phenylalanine* - у 1,3 рази вище у порівнянні з І групою немовлят.

Найбільш часті відхилення спостерігались показників Arginine (M: 35,884 (22,669-62,104), $p < 0,005$), Methionine (M: 18,491 (14,09-27,357), $p < 0,059$), Methionine/Leucine (M: 0,15 (0,123-0,206), $p < 0,056$). При чому, кожна дитина мала зміни від одного до чотирьох показників профілю амінокислот при обстеженні розширеним неонатальним скринінгом.

Систематизовані та доповнені перинатальні фактори ризику формування порушення амінокислотного обміну у ПН дітей від народження протягом раннього неонатального періоду. В результаті проведеного аналізу до групи факторів *дуже високого ризику* впливу на результати РНС у передчасно народжених немовлят потрапили порушення толерантності до ентерального харчування (ЕХ), а саме однократна та повторна блювота перетравленим молоком, шлунковий залишок більше 50% від попереднього об'єму харчування, збільшення обводу живота на 2 см і більше, підвищенні рівні АЛТ, АСТ; до групи чинників *високого ризику* - підвищення лужної фосфатази, сечовини, асфіксія середнього ступеня та вроджена пневмонія.

Систематизовані та доповнені материнські, антенатальні фактори, що впливають на перинатальні та постнатальні стани, що пов'язані з порушенням ПАК, у ПН дітей. До факторів *дуже високого ризику* впливу відносяться фето-плацентарна дисфункція, гестоз другої половини вагітності; до факторів *високого ризику* - гестоз першої половини вагітності, хронічні запальні гінекологічні захворювання, маловоддя, анемія вагітних та загроза переривання 1 половини вагітності.

Розроблена математична модель ранньої діагностики розвитку порушень ПАК у ПН дітей протягом раннього неонатального періоду до отримання результатів розширеного неонатального скринінгу. Після розрахунків усіх показників при $ДІ < -0,1566$, встановлюють високу вірогідність розвитку порушень амінокислотного обміну; при $ДІ \geq -0,1566$ - низька вірогідність порушень амінокислотного обміну.

Розроблено алгоритм медичного супроводу, що спрощує етап формування групи ризику по СХОР серед новонароджених із наявними певними материнськими, анте-, перинатальними факторами ризику та порушенням постнатальної адаптації протягом раннього неонатального періоду для проведення уточнюючого неонатального скринінгу.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що вони стали підґрунтям для:

- встановлення референтних інтервалів ПАК для здорових ПНД на грудному вигодовуванні, які можуть вважатися фізіологічними, що знаходились в діапазоні від 2,5 до 97,5 перцентилі для кожного показника серед здорових дітей.

- визначення рівнів діагностичних аналітів ПАК, що потрапляють у «сіру» зону показників амінокислотного обміну, у ПН дітей на грудному вигодовуванні з порушенням постнатальної адаптації протягом раннього неонатального періоду.

- розробки математичної моделі прогнозу раннього виявлення порушень амінокислотного обміну у ПНД від народження протягом раннього неонатального періоду до отримання результатів розширеного неонатального скринінгу.

- розробки алгоритму медичного супроводу, що спрощує етап формування групи ризику по СХОР серед новонароджених із наявними певними материнськими, анте-, перинатальними факторами ризику та порушенням постнатальної адаптації протягом раннього неонатального періоду для проведення уточнюючого неонатального скринінгу.

Особистий внесок здобувача

Виконана дисертаційна робота є результатом наукового дослідження та особистої праці авторки. Дисертантка самостійно проводила літературний і

патентний пошук, визначаючи основні напрями дослідження. Разом із науковими керівниками були сформовані мета і завдання дослідження, а також розроблено його дизайн. Авторка особисто зібрала та проаналізувала клінічний матеріал, систематизувала отримані результати, створила електронну базу даних для подальших статистичних розрахунків, підготувала отримані дані для публікацій.

У співавторських публікаціях дисертантці належить ідея дослідження, збір та обробка результатів, написання й підготовка рукописів до друку. Співавтори робіт (наукові керівники: д.мед.н., професор Воробйова О.В., д.мед.н., професор Марушко О.В., а також співробітники відділення неонатології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України») надавали консультативну, методологічну та організаційну підтримку, а також брали участь у виконанні досліджень.

Апробація матеріалів дослідження

Основні положення та результати обговорювалися на:

- Poltavskyi derzhavnyi medychnyi universytet. (2020). *II Poltavski perynatalni chytannia im. N. M. Maksymovycha-Ambodyka: "Perynatalna dopomoha v umovakh reformuvannia systemy okhorony zdorovia Ukrainy: problemy i perspektyvy"*. [Usna dopovid].
- Akademiia medychnykh nauk Ukrainy. (2021, October 28–29). *Naukovo-praktychna konferentsiia z mizhnarodnoiu uchastiu, prysviachena pamiati akademika NAMN Ukrainy B. Ia. Reznikova*. Odesa, Ukraine. [Usna dopovid].
- Znamenska, T. K. (2021). Stan problemy tranzytornykh porushen obminu rechovyh u novonarodzhenykh. In *XV Kongres pediatrii Ukrainy "Aktualni problemy pediatrii"* (pp. 63–64). Kyiv, Ukraine. [Tezy dopovid].
- Poltavskyi derzhavnyi medychnyi universytet. (2021). *Poltavski perynatalni chytannia im. N. M. Maksymovycha-Ambodyka: Novi stratehii ta pidkhody*

do orhanizatsii medychnoi dopomohy vahitnym, rodilliam, porodilliam ta novonarodzhеныm. Poltava, Ukraine. [Usna dopovid].

- Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2021). *Naukovo-praktychna konferentsiia "Orhanizatsiia medychnoi dopomohy novonarodzhеныm v Ukraini v umovakh suchasnykh vyklykiv"*. Kyiv, Ukraine. [Poster presentation].
- European Academy of Paediatric Societies. (2022). *9th Congress of the European Academy of Paediatric Societies*. Barcelona, Spain. [Poster presentation].
- Union of European Neonatal & Perinatal Societies. (2022). *12th UENPS Congress: Everyday Practical Challenges in Neonatology*. Krakow, Poland. [Poster presentation].
- Natsionalna akademiia medychnykh nauk Ukrainy. (2022, September 4–16). *Sidelnykovski chytannia: Aktualni pytannia pediatrii, prysviacheni pam'iaty prof. V. M. Sidelnykova*. Ukraine. [Poster presentation].
- Poltavskyi derzhavnyi medychnyi universytet. (2023). *V Poltavski perynatalni chytannia im. N. M. Maksymovycha-Ambodyka: Novitni tekhnolohii v perynatalnii praktytsi, pediatrichnii sluzhbi, medychnii osviti ta vyklyky sohodennia*. Poltava, Ukraine. [Usna dopovid].

Публікації за темою дисертації

За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових праць, з них – 6 статей у вітчизняних наукових фахових виданнях, які визначені МОН України та входять у наукометричні бази даних (усі цитуються у базі Scopus), 1 стаття у зарубіжному журналі, віднесеному до четвертої квартилі (цитується у базі Scopus), колективна монографія – 1.

Зв'язок роботи з науковими темами

Дисертаційна робота виконувалась згідно плану наукових досліджень ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» – «Оптимізація діагностики СХОР у новонароджених і дітей першого року життя». Робота є фрагментом науково-дослідної роботи: «Розробити систему медико-соціального супроводу

новонароджених з метаболічними захворюваннями на тлі перинатальної патології» (державний реєстраційний номер: 0120U100383; термін виконання: 01.2020-12.2022 рр.).

Обсяг і структура дисертації.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 177 сторінках комп'ютерного тексту, з яких 99 сторінок займає основний текст. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», п'ятих розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку літератури і 5 додатків. Список використаних джерел літератури містить 182 найменувань. Роботу ілюстровано 15 таблицями і 14 рисунками.

Впровадження в практику

Результати дослідження впроваджено у роботу неонатальних відділень лікувальних закладів: «Дитяча міська лікарня ПМР», КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», КНП «Лікарня Святого Мартина» ММР ЗО, КНП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР ОПЦ, КНП «Міський перинатальний центр» ХМР, КНП «Обласна клінічна лікарня» ООР ОПЦ.

РОЗДІЛ 1

ВПЛИВ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ АМІНОКИСЛОТ НА СТАН ЗДОРОВ'Я ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

1.1. Особливості забезпечення та роль амінокислот у передчасно народжених дітей у ранньому неонатальному періоді.

Перехід із внутрішньоутробного середовища, що призводить до зміни стану повної залежності від матері до незалежного поза утробного середовища, є мабуть, найрізкішою фізіологічною та метаболічною подією в житті [19].

Хоча переважна більшість новонароджених переходять у поза утробне середовище без ускладнень, у деяких немовлят, зокрема тих, хто народився передчасно, можуть формуватися значні клінічні проблеми. Народження та рання адаптація провокують формування значних змін в білковому та енергетичному обміні [20-22].

Білок є макроелементом, який має велике значення в харчуванні, особливо незрілого дитячого організму. Рослинні і тваринні білки складаються з більш ніж 20 окремих АК [23]. АК та азот доступні ссавцям через розкладання білків та інших азотистих сполук. Ссавці можуть синтезувати незамінні АК *de novo*, якщо доступна енергія та відповідні форми вуглецю та азоту [24].

Отже, чисті потреби в АК можна задовольнити як харчовим білком, так і ендегенним синтезом АК. Зазвичай наступні АК вважаються незамінними, оскільки вони не можуть бути синтезовані ссавцями: гістидин, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, цистин, фенілаланін, тирозин, треонін, триптофан і валін [25].

Таким чином, вони повинні бути забезпечені в достатній кількості з харчуванням. Інші АК, такі як аргінін і таурин, можуть бути функціонально необхідними під час внутрішньоутробного та постнатального зростання, оскільки

метаболічні шляхи ще не повністю розвинені до рівня дорослої людини, і тому їх кількість, необхідна для покриття зростання та чистого накопичення нового білка, є високою [26, 27].

Незрілість біохімічних шляхів розвитку також може обмежувати перетворення так званих пар метаболічно пов'язаних незамінних АК, наприклад перетворення фенілаланіну в тирозин [28].

У постнатальному періоді спожитий білок гідролізується до АК, які поглинаються та переносяться через порталну систему до печінки. Потім АК потрапляють в системний кровотік і розносяться по всьому організму. Печінка є особливо активним місцем для синтезу білка з АК. Оскільки відбувається значна реутилізація АК, щодня синтезується та розкладається більше білка, ніж було спожито [29,30].

В організмі АК використовуються багатьма ферментами і структурними білками і вони служать джерелом енергії, вуглецю та азоту. Важливість АК не обмежується їхньою роллю як структурних компонентів білків, оскільки багато з них відіграють дуже специфічне значення у небілкових метаболічних процесах [31].

АК є критично важливими для ПН дітей, оскільки передчасно народжений організм потребує додаткової підтримки в періоді ранньої постнатальної адаптації [32, 33].

ПН діти мають обмежені запаси АК і потребують адекватного зовнішнього постачання для синтезу білків [34]. В цей же час, задоволення метаболічних потреб для сприяння задовільної швидкості синтезу білка, харчовий субстрат повинен забезпечувати АК належної якості та кількості [35].

Білки є основою для клітинного росту, розвитку тканин і органів. У цьому контексті важливими є всі незамінні АК, які не можуть синтезуватися в організмі і мають надходити з харчуванням. АК фенілаланін, тирозин, триптофан беруть

участь у синтезі нейромедіаторів, таких як дофамін, норадреналін і серотонін. Ці нейромедіатори відіграють ключову роль у розвитку мозку, когнітивних функцій і регуляції настрою[36]. Для ПН дітей адекватне засвоєння цих АК є критичним для подальшого нормального забезпечення неврологічного розвитку.

ПН діти більш схильні до окислювального стресу через незрілість антиоксидантних систем. АК, такі як глутатіон (утворений з глутаміну, цистеїну та гліцину), є важливими антиоксидантами, які захищають клітини від ушкодження вільними радикалами [37, 38, 39].

Частою проблемою ПН дитини є порушення функції дихання через органну та функціональну незрілість легеневої системи, що призводить до частої патології - респіраторного дистрес-синдрому [40]. АК глутамін відіграє важливу роль у підтримці функцій легень та регенерації легеневої тканини, сприяючи зниженню запалення і прискоренню її відновлення [41].

Відомо, що людина катаболізує до 40% аргініну, отриманого з їжею, у тонкому кишечнику. Аргінін, будучи важливою АК для клітин кишечника, посилює кровообіг, клітинну міграцію та синтез поліамінів, оскільки є попередником оксиду азоту (NO) [41, 42]. У ПН дітей недостатність аргініну може призвести до проблем із кровообігом, зокрема до гіпертензії легеневого кола кровообігу, що вимагає додаткового моніторингу та корекції [43].

Аргінін також стимулює біосинтез білка за допомогою сигнальних механізмів, що залучають мітоген-активовану протеїнкіназу та рибосомальну кіназу, покращуючи структуру та функцію епітеліальних клітин кишечника [44].

Надзвичайно важливу роль відіграють розгалужені АК (лейцин, ізолейцин і валін) в забезпеченні енергією серцевого м'язу і підтримці здоров'я судин, а також ці АК відіграють важливу роль у забезпеченні організму енергією. Вони можуть бути використані як альтернативне джерело енергії, особливо під час гіпоглікемії,

що може виникати у ПН дітей через незрілість систем енергетичного обміну [45, 46].

Недостатнє отримання поживних речовин у критичні періоди адаптації, призводить до сповільнення розвитку внутрішніх органів і збільшення захворюваності, зокрема і після закінчення періоду новонародженості [47, 48].

Завдяки залученню до синтезу епідермічного фактору росту аргінін і глютамін сприяють розвитку та відновленню слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Це особливо важливо для ПНД, які мають високий ризик розвитку некротичного ентероколіту. АК аргінін і глютамін, сприяють розвитку та відновленню слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, так як залучені до синтезу факторів, таких як епідермічний фактор росту (EGF), який критично важливий для розвитку шлунково-кишкового тракту у ПН дітей. EGF сприяє регенерації епітелію та знижує ризик розвитку некротичного ентероколіту. В свою чергу сталий рівень цих АК профілакує розвиток некротичного ентероколіту, що нерідко вражає дітей, які народились з малою масою [49 - 51].

АК (глютамін, цистеїн, аргінін) впливають на склад мікробіому кишечника, слугуючи джерелом її живлення, та відіграють важливу роль у підтримці цілісності кишкового бар'єру. Міцний бар'єр запобігає проникненню патогенних мікроорганізмів і токсинів у кровообіг, допомагає зберегти здоровий баланс мікрофлори. Дефіцит АК може негативно впливати на мікробіом і спричиняти дисбактеріоз, що призводить до порушення травлення та засвоєння поживних речовин і розвитку імунної системи [52, 53].

Незамінна АК треонін відіграє ключову роль у синтезі муцину та підтримці бар'єрної функції кишечника у новонароджених. Треонін отриманий їжею на 60% утилізується саме у кишечнику. Ця висока потреба в треоніні пояснюється активним синтезом муцинів, які виробляються інтестинальними келихоподібними клітинами. Муцини — це великі гель-утворюючі глікопротеїни, які синтезуються та секретуються келихоподібними клітинами, причому муцин-2 (MUC2) є

домінуючим секреторним муцином у людини. Близько 30% АК у білковому компоненті MUC2 складає саме треонін [54 - 56].

Дослідження на тваринах показали, що при ПН, особливо при штучному вигодовуванні, спостерігається зниження мукози, синтезу білка та муцину MUC2 у дистальних відділах тонкого кишечника порівняно з природним вигодовуванням [57]. Вироблення муцину має важливе значення для функціонування кишкового бар'єру, оскільки муциновий шар, що покриває епітелій кишечника, захищає його від патогенних молекул і токсичних сполук у кишковому просвіті. Пошкодження муцинового шару може знизити бар'єрну функцію і сприяти транслокації бактерій, що призводить до розвитку некротичного ентероколіту, сепсису та дисфункції кишечника [58 - 60].

Для ПН дітей закономірно характерний високий рівень катаболізму, що може негативно впливати на їхній ріст та розвиток. Саме АК допомагають зберегти м'язову масу та сприяють анаболічним процесам, що є важливим для забезпечення здорового розвитку, особливо у період наздоганяючого зростання [61, 62].

У недоношених малюків вміст вільних АК у плазмі крові залежить не тільки від рівня споживання білка, але і від ступеня зрілості ферментних систем, відповідальних за їх метаболізм. Фізіологічна незрілість ферментативних систем печінки може призвести до підвищення рівнів фенілаланіну, тирозину, метіоніну в плазмі крові. Ці зрушення бувають особливо значущими, коли недоношена дитина одержує суміші з неадаптованим білковим складом [63 - 65].

У той же час незрілість ферментативних систем метаболізму у недоношених дітей призводить до того, що деякі з них (цистеїн, таурин та ін.) набувають характер абсолютно незамінних [66].

Таким чином, у недоношених, а отже незрілих дітей існує значна небезпека виникнення метаболічного стресу та можливість дефіциту окремих АК. Так ряд дослідників відносять гліцин до незамінних АК для ПН, що обумовлено високою інтенсивністю його метаболізму в ранньому неонатальному

періоді, а також низьким його вмістом у грудному молоці. З іншого боку, підвищення рівня треоніну в плазмі крові при його відносному дефіциті в тканинах у недоношених дітей може бути обумовлено незрілістю ключового ферменту його метаболізму [67 - 69].

У сукупності усі ці аспекти підкреслюють комплексну та критичну роль АК у підтримці ранньої адаптації дитини з малою масою, надаючи дітям необхідні ресурси для подолання викликів, пов'язаних із передчасним народженням.

1.2. Вплив материнських факторів ризику на розвиток амінокислотних метаболічних порушень у дітей.

Достовірно відомо, що роль матері у формуванні метаболічного профілю дитини є критичною і починається ще зі стадії внутрішньоутробного розвитку. У жодний інший період життя білковий та амінокислотний обмін не досягає такої швидкості, як під час внутрішньоутробного диференціювання та розвитку. Цей процес включає низку механізмів та факторів, які впливають на здоров'я дитини як під час вагітності, так і після народження [70, 71].

Нормальне зростання та розвиток плода залежать від динаміки постійного надходження АК від матері до плоду. Дані про вікові зміни вмісту вільних АК у тканинах плоду людини нечисленні. Відомо, що за нормального розвитку плоду концентрація вільних АК у крові в нього набагато вища, ніж у матері. Ці співвідношення не змінюються протягом усієї вагітності [72, 73].

Плід отримує безперервний потік АК від матері через плаценту, АК перетинають плаценту за допомогою складної серії транспортних механізмів за допомогою низки транспортних білків, які, ймовірно, включають як активні, так і полегшені транспортні системи. Транспортні системи можуть відрізнятися на материнській і ембріональній сторонах плаценти, і різні класи АК транспортуються різними плацентарними системами. Концентрації АК зазвичай дещо вищі у плода,

ніж у матері. Крім того, плацента і сама дуже метаболічно активна, так як вона відіграє важливу роль у метаболізмі азоту [74 -76].

Пул вільних АК формується значною мірою за рахунок функціонування плацентарного перенесення. Здатність плаценти та материнського організму виконувати багато необхідних метаболічних задач, забезпечує внутрішньоутробну дитину фізіологічним метаболізмом на тлі структурної та функціональної незрілості органів і систем [76, 77].

Недостатнє харчування майбутньої матері завжди розглядалося як пояснення дефіциту росту плоду та низької маси при народженні. Деякі немовлята народжуються з масою, значно нижчою за очікувану. Точні причини цього часто невідомі, але є припущення, зазвичай спрямовані на плаценту, як причину порушення в харчуванні плоду. З огляду на складність транспортних процесів і метаболізму плаценти, складно передбачити вплив зміни споживання білків матір'ю на метаболізм АК внутрішньо утробної дитини, як в аспекті загального потоку АК, так і в аспекті відносних змін потоків окремих АК [78, 79].

Традиційно визнається, що природне вигодовування надає достатню кількість АК для новонароджених. У грудному молоці АК присутні у формі білків та пептидів, а також як вільні АК та глюкозаміни. Особливо велика кількість у грудному молоці АК з розгалуженими вуглецевими ланцюгами, хоча їхня концентрація також залежить від харчування матері [80 - 82].

Нещодавні дослідження *Manta-Vogli* та співавторів показали, що в грудному молоці міститься менше 50% необхідного для синтезу білка аргініну, тому його дефіцит у харчуванні може обмежити ріст ПН дитини у період наздоганяючого зростання [83].

Групи вчених (*Ling, Patel* та ін.) описали, що у малюків з меншою масою тіла при народженні ніж очікувалось, реєструється зниження амінокислотного пулу крові, причому це має місце при одночасному збільшенні вмісту тирозину. Є дані про дисбаланс рівнів вільних АК у тканині мозку щурів з вродженою білково –

енергетичною недостатністю. При цьому відзначається підвищення вмісту аланіну та зниження концентрації таурину в мозочку та корі головного мозку. Тим часом помічено, що концентрація вільних АК у головному мозку майже у 8 разів перевищує їх вміст у крові та варіює залежно від віку та статі [84, 85].

Аналіз амінокислотного спектра плазми крові у новонароджених від матерів з ожирінням виявив збільшення відносної кількості замісних АК, зокрема майже дворазове підвищення рівня гліцину. Одночасно фіксувалось достовірне зниження концентрацій низки незамінних АК: метіоніну ізолейцину та тирозину. Наслідки цих особливостей амінокислотного дисбалансу можуть спричинити недостатність синтезу фосфоліпідів. Фосфоліпіди, в свою чергу, відіграють ключову роль у структурі та функціонуванні клітинних мембран, активації мембранних і лізосомальних ферментів, передачі нервових імпульсів, зсіданні крові та імунологічних реакціях [86 - 88].

За даними *Mouri, Zhao* та інших авторів, у дітей які народилися від вагітностей, обтяжених інфекційним процесом, гестозом, загрозою переривання II половини, достовірно очікуються частіші зміни ПАК. Вірогідно, це пов'язано зі зміненою активністю плацентарних транспортерів [89, 90].

При інфекційних ускладненнях з наявністю гострого запалення, які супроводжуються вираженою реакцією з боку судин (порушення плацентарного кровотоку) та імунної системи, можливі зміни рівнів треоніну і валіну, що приймають участь у енергетичному метаболізмі та гліюконеогенезі, тобто можуть використовуватись як субстрати в механізмах захисту на дію інфекції. Посилення катаболітичних реакцій з підвищенням утворення аміаку на тлі інфекційного процесу може спровокувати зміни амінокислотного обміну циклу сечовини з наростанням рівнів аргініну та орнітину, при мляво перебігаючих запальних процесах, можливе підвищення аспарагіну. Відомо, що аспаргінова кислота наділена імуномодулюючою та протизапальною дією на бактерії, а також має фунгіцидні властивості [91 - 94].

Таким чином, існує нагальна необхідність оцінки прогностичної інформативності предикторів стану здоров'я ПН дітей. Роль матері у формуванні метаболічного профілю дитини є надзвичайно важливою, і починається ще на етапі внутрішньоутробного розвитку. Генетичні, екологічні, харчові та поведінкові фактори матері можуть суттєво впливати на метаболізм АК у плода, що в подальшому може визначати ризик розвитку метаболічних розладів у дитини.

В свою чергу, встановлення критеріїв ризику до формування змін ПАК з урахуванням різноманітних чинників дозволить оптимізувати прогноз і, таким чином, покращити якість життя дітей в майбутньому.

1.3. Характер розладів обміну амінокислот у передчасно народжених дітей на тлі перинатальної патології.

Комплексне визначення метаболічного профілю при народженні є критично важливою програмою охорони здоров'я на національному та міжнародному рівнях для виявлення рідкісних вроджених захворювань, які можна вилікувати за умови раннього виявлення. Якщо ці розлади не лікувати, вони можуть призвести до довічних захворювань або смерті [95]. На додаток до обов'язкового скринінгу новонароджених, поздовжнє метаболічне профілювання за допомогою високопродуктивних методів, таких як ТМС, може виявитися важливою ланкою моніторингу, діагностики та лікування станів, які розвиваються у зв'язку з передчасним народженням дитини.

Незважаючи на те, що зараз існує багато ординарних клінічних обстежень, які використовуються для звичайного моніторингу загального стану здоров'я мало вагової дитини, включаючи показники глюкози, електролітів та ін., вимірювання специфічних аналітів, у тому числі рівнів АК, за допомогою високопродуктивних методів, таких як ТМС, що використовується в програмах скринінгу

новонароджених, може значно розширити розуміння глибини перебігу перинатальної патології та метаболічного статусу ПН дитини.

ПН дитина, окрім базових потреб, потребує в першу чергу підвищеного нутритивного забезпечення для приближення вагової кривої до «ідеальної». Чим менший ГВ дитини, тим більшу частку в новостворених синтезованих тканинах займає білок [96, 97].

Включення АК до складу білків відбувається найбільш інтенсивно у фетальний та неонатальний періоди. У перші 2 тижня життя має місце проміжний пік інтенсивності процесу, який поступово знижується по мірі зростання. Максимальна швидкість біосинтезу білка, наприклад, у нервовій системі спостерігається у продовж першої половини неонатального періоду. Саме тому пріоритетним для незрілої ПН дитини є отримання саме збільшеної кількості білків з оцінкою повноти засвоєння харчування зі збільшеним вмістом білку [98 - 100].

Традиційно вважається, що грудне молоко повністю забезпечує надходження адекватної кількості АК для дитини народженої в термін. Що не можна однозначно сказати про ПН. Метаболізм АК змінюється при різних фізіологічних (напружений період адаптації) та патологічних станах (перинатальна патологія), призводячи до зміни гомеостазу в цілому. До типових причин, що призводять до порушень амінокислотного обміну у ПН, відносять невідповідність кількості та амінокислотного складу білка, що надходить потребам організму, розлади гідролізу білка у шлунково-кишковому тракті, порушення трансмембранного перенесення АК із кишечника в кров, порушення метаболізму АК [101 - 104].

Потреби в АК у немовлят, що перебувають на парентеральному вигодовуванні, нижчі, ніж у немовлят, які отримують ЕХ, оскільки їх надходження відбувається в обхід кишечника. Висока доля АК, корті надійшли з ЕХ, мають значний відсоток деградації у тонкому кишечнику, а бактерії у просвіті кишечника можуть розщеплювати замінні та незамінні АК. Тому співвідношення більшості АК у раціоні ЕХ помітно відрізняються від того спектру, який надходить у порталну

вену з просвіту тонкого кишечника, або з'являється в плазмі крові та білках організму (особливо аргініну, гістидину, метіоніну, проліну, глутаміну, гліцину та серину). Саме тому особливого контролю засвоєння білку потребують новонароджені, які отримують ентеральне вигодовування грудним молоком [105 - 108].

Метаболізм АК змінюється при різних фізіологічних та патологічних станах, потенційно призводячи до зміни гомеостазу в цілому. Незрілість шляхів синтезу білку у печінці, обмежена доступність субстрату, проблеми з ентеральним вигодовуванням, розлади гідролізу білка у шлунково-кишковому тракті потенційно збільшують ризик обтяженого перебігу раннього неонатального періоду з потенційним формуванням віддалених наслідків.

Ідентифікація та кількісне визначення малих молекул, у тому числі ПАК у біологічних системах, дає змогу всебічної та систематичної оцінки багатьох захворювань.

Перинатальне ушкодження мозку є однією з найважливіших клінічних проблем. Дослідження *Ellen C Francis, Beck, J.* та ін. показують, що збуджуючі нейроактивні АК можуть відігравати особливу роль у розвитку гіпоксично-ішемічного ураження мозку у новонароджених. Мозок недоношеної дитини чутливіший до токсичних ефектів збуджуючих АК [109, 110].

Chalak, Álvarez-Merz, Johnston, Rosenfeld та їх співавтори вказали, що Гіпоксична ішемія супроводжується виходом з клітин нейронів і глії збудливих АК, а, у свою чергу, гіпоксично-ішемічне ушкодження мозку призводить до зменшення кількості рецепторів для збудливих АК. Надлишок гліцину, який є попередником холіну та ацетилхоліну, може впливати на проведення нервового імпульсу та активацію холінергічних еферентних систем, що включають моторні нейрони, які формують нервово-м'язові синапси, всі прегангліонарні нейрони автономної нервової системи та постгангліонарні нейрони парасимпатичної нервової системи [111 - 114]. Ці особливості амінокислотного дисбалансу, ймовірно, сприяють

переважанню синдрому зригування у даної групи дітей, а також подовженню періоду аутостабілізації, коли відбувається синхронізація основних функціональних систем в умовах поза утробного життя .

За даними дослідника *Grompe*, падіння рівнів основних глікогенних АК, утворення яких в організмі дитини тісно пов'язане з метаболізмом вуглеводів, зокрема глюкози, таких як аспартат, глутамат, аланін та глутамін. Збільшення співвідношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові новонароджених вказує на незрілість ферментних систем печінки [115]. Транзиторна незрілість метаболічних ферментів, зокрема 4 -HPPD, в поєднанні з високобілковим харчуванням потенційно може призвести до формування транзиторної тирозинемії (ТТ), в меншій мірі фенілаланінемії. Тирозин - це важлива АК, яка є попередником медіаторів (допаміна, норадреналіна, адреналіна), гормонів (тироксину) та меланіну. Проте підвищення рівня тирозину в крові може призвести до ураження ЦНС з формування віддалених наслідків. ТТ потенційно описується як одне з найчастіших амінокислотних порушень у дітей [116].

Дотепер залишаються невідомими епідеміологічні цифри як на національному, так і на міжнародному рівні. За даними окремих досліджень ТТ частіше зустрічається у ПН (до 30%; приблизно 1:113). ТТ може перебігати без симптомно, або проявлятися у вигляді млявого смоктання, дефіциту маси тіла, млявої гіпотонії, гіпореклексії, летаргії, що вдало маскується під загальний клінічний опис незрілої або хворої дитини. У період ранньої адаптації ТТ може спровокувати виражений жовтяничний синдром, що вимагатиме посиленої фототерапії та дезінтоксикаційної терапії [117 - 118].

Незрілість ферментативних систем, ураження печінки, нирок, хронічні запальні захворювання кишечника є основними причинами недостатнього ендогенного синтезу функціонально значимих замінних АК.

Таким чином, існує нагальна необхідність оцінки прогностичної інформативності предикторів стану здоров'я ПН дітей з перинатальною

патологією. В свою чергу, розуміння перебігу перинатальної патології на більш глибокому рівні, з урахуванням її впливу на обмін речовин, дозволить значною мірою зменшити формування ускладнень метаболічного характеру, оптимізувати прогноз і завдяки цьому покращити якість життя дітей в майбутньому.

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Антипкін ЮГ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Анцупова ВВ, Ластівка ІВ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Каспрук ОВ. Сучасні підходи до діагностики та лікування гострих метаболічних декомпенсованих станів у новонароджених зі СХОР. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(3,33):64–73. doi: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.2.

2. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Ластівка ІВ, Обод МВ, Самойленко ІГ. Особливості розширеного скринінгу на спадкові хвороби обміну речовин у ПН. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021;11(3,41):5-16. doi 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.1.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна організація та дизайн дослідження.

Ключовою ідеєю дисертаційного дослідження стало удосконалення діагностики та прогнозування порушень амінокислотного обміну в ПН дітей шляхом проведення клініко-лабораторних, біохімічних зіставлень і оптимізації неонатального скринінгу (НС) за результатами тандемної мас-спектрометрії (ТМС).

Сучасна медицина використовує ТМС, як один із методів діагностики або прогнозування розвитку складних неонатальних захворювань – спадкових захворювань обміну речовин (СХОР), зокрема ПАК.

СХОР - це група генетично детермінованих хвороб, які призводять до дитячої інвалідизації або смерті дитини в наслідок метаболічних порушень, проте превентивна діагностика надає можливість призначити специфічне лікування, тим самим на ранніх стадіях значно покращити прогноз та виживання даної групи пацієнтів [119 - 122].

Багато метаболітів ідентифікуються за допомогою розширеного НС, які є маркерами СХОР, проте жодне дослідження не використовувало ці значення для вивчення особливостей метаболізму ПН дітей та їх зв'язку з ускладненнями, зазвичай пов'язаними з недоношеністю [123 - 126].

Важливим напрямком дисертаційної роботи було визначення наступних питань: які саме референтні інтервали ПАК у ПН немовлят, які можуть вважатися фізіологічними; чи метаболіти з рутинного скринінгу новонароджених асоціюються з поширеними не спадковими захворюваннями ПН дітей і, отже, чи можуть вони бути потенційними біомаркерами, або терапевтичними мішенями для захворювань, що виникають на тлі ПН; та, навпаки, які стани перинатального періоду можуть перебігати з порушенням

амінокислотного обміну та потенційно впливати на результати НС. В межах вирішення цих питань дослідження, було використано біохімічний аналіз ПАК за допомогою ТМС.

У грудні 2019 року в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» було розпочато пілотний проєкт «Програми удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей старшого віку в Україні» [127].

Одним із напрямів програми було оцінювання метаболічного ПАК у ПНД, які отримували ентеральне вигодовування грудним молоком з метою визначення фізіологічних і «сірих» зон реферетних інтервалів діагностичних аналітів амінокислот у недоношених дітей, дослідження процесів становлення ентерального харчування та ризиків розвитку «прихованих» розладів ПАК від народження протягом раннього неонатального періоду у передчасно народжених немовлят на грудному вигодовуванні до отримання результатів розширеного неонатального скринінгу, сформувати групи ризику дітей із порушенням ПАК і визначити додаткові материнські, анте, перинатальні чинники, що можуть впливати на перебіг постнатальної адаптації ПНД і на результати неонатального скринінгу.

Підготовка до запуску загальної Програми тривала понад два роки, охоплюючи вирішення лабораторних, технічних, логістичних та інформаційних питань, а також стажування лікарів у Варшавському Інституті Матері і Дитини (IMiD). Польський досвід був обраний через схожі показники народжуваності та швидке впровадження сучасних лабораторних технологій у Польщі в умовах обмеженого фінансування. ТОВ «КДЦ «Фармбіотест» здійснював лабораторні дослідження, використовуючи ТМС, а медичний супровід новонароджених і немовлят до 3-х років забезпечував ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» [127, 128].

Механізмом реалізації цієї програми було виконання комплексної науково-дослідної роботи відділення неонатології сумісно с відділенням психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними

захворюваннями ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», ТОВ «КДЦ «Фармбіотест», кафедрою педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця на тему: *«Розробити систему медико-соціального супроводу новонароджених з метаболічними захворюваннями на тлі перинатальної патології»* (2020-2022 роки; державний номер реєстрації - 0120U100383). Керівники НДР: 1) Антипкін Юрій Геннадійович, доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (натепер – генеральний директор ДУ «Всеукраїнський центр материнства і дитинства НАМН України»); 2) Знаменська Тетяна Костянтинівна, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з перинатальної медицини, керівник відділення неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (натепер – заступник генерального директора з перинатальної медицини, менеджменту та інноваційного розвитку ДУ «Всеукраїнський центр материнства і дитинства НАМН України»); 3) Кирилова Людмила Григорівна, доктор медичних наук, професор, керівник відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «Всеукраїнський центр материнства і дитинства НАМН України». Головний виконавець: Воробйова Ольга Володимирівна – провідний науковий співробітник відділення неонатології ДУ «Всеукраїнський центр материнства і дитинства НАМН України», доктор медичних наук, професор.

Представлена дисертаційна робота є фрагментом комплексної НДР і вищезазначеної Програми. Дослідження тривало з 2020 до 2022 року за участю неонатологічних відділень ДУ «Всеукраїнський центр материнства і дитинства НАМН України», включаючи відділення новонароджених, відділення реанімації та інтенсивної терапії новонароджених і недоношених дітей, відділення постінтенсивного догляду, виходжування та реабілітації новонароджених, а також Центр катамнестичного спостереження за дітьми групи ризику до 3-х років.

Протягом виконання дисертаційної роботи було дотримано усіх етичних норм, включаючи принципи GCP ICH та Гельсінської декларації. Батьки були проінформовані про методи дослідження, і всі процедури проводилися за попередньою згодою на дослідження, відповідно до затвердженої програми та робочого плану.

Дизайн дисертаційної роботи був розроблений відповідно до мети і завдань дослідження із застосуванням систематичного підходу. Загальна схема дизайну представлена на рис. 2.1.

Дослідження мало відкритий характер і проводилось як аналітичне одномоментне (поперечне), а також ретроспективне/проспективне когортне дослідження.

Методологія виконання дослідження ґрунтувалася на принципах Консенсусу з біоетики та медичної етики, а також основах доказової медицини. Основні напрями виконання роботи визначені в межах запропонованої програми наукового дослідження.

I – проведено вивчення стану проблеми та перспективи діагностики порушень обміну АК шляхом проведення РНС, методом ТМС (рідинний хромато – мас-спектрометр API 400 LC-MS/MS System), що характеризує стан амінокислотного обміну у ПНД.

II – ретроспективно, за період 2020–2022 років, проведено безпосереднє обстеження дітей та сформовано досліджувані групи за оцінками клініко-анамнестичних даних (акушерський анамнез, термін гестації, застосовані медичні технології, нозологічна характеристика перинатальної патології), фізичних показників (динаміка антропометричних даних, зокрема прибавка маси тіла, клінічні ознаки толерантності харчування), а також клініко-лабораторних показників (рівні сечовини, креатиніну, загальної білкової активності лужної фосфатази).

III - розроблена прогностична модель ранньої діагностики розвитку порушень ПАК у ПН дітей протягом раннього неонатального періоду до

отримання результатів НС (проведено обробку отриманих даних за допомогою стандартного пакету прикладних програм для медико-біологічних досліджень) і алгоритм медичного супроводу ПН дітей із порушеннями амінокислотного обміну.

Дисертаційна робота у відповідності до зазначених вище напрямків виконання програми наукового дослідження проводилася в *чотири етапи* (див. рис. 2.1).

Перший етап включав аналіз сучасної науково медичної літератури, патентно-інформаційний пошук, системний огляд та аналіз електронних баз даних щодо проблем та перспектив рутинної оцінки ПАК у ПНД. Було вивчено сучасний стан проблеми амінокислотного обміну у світі, проаналізована ситуація із проведенням оцінки метаболічного статусу ПН дитини в Україні із застосуванням сучасних технологій та перспективи діагностики; враховані клінічні особливості перебігу порушень амінокислотного обміну у новонароджених і немовлят. Також вивчено показники стану здоров'я новонароджених і дітей в Україні, проаналізовано клінічні ознаки порушення ПАК у цієї когорти малюків.

На *другому етапі* визначено мету та завдання, об'єкт та предмет дослідження, обрано методи та обсяг обстеження. Ретроспективно селективно в роботу було відібрано 114 дітей, що відповідали критеріям включення.

Критеріями включення в дослідження були: діти, народжені протягом 2020-2023 рр. в ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», з ГВ < 37 тижнів, із масою тіла при народженні від 1800 г до 2500 г, з моменту народження протягом раннього неонатального періоду, які вигодовувались грудним молоком; після отримання добровільної інформованої згоди від батьків/опікунів пацієнта брати участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: передчасно народжені діти з природженими вадами розвитку, діти з масою при народженні < 1800 г, передчасно народжені, що отримували парентеральне харчування та штучне

вигодовування, діти з двійні, трійні, діти зі СХОР, відмова батьків/опікунів від участі дитини у дослідженні.

Було сформовано групи обстеження: І групу склали 42 передчасно народжені дитини, з ГВ < 37 тижнів, із масою тіла при народженні від 1800 грам до 2500 грам, що були на грудному вигодовуванні, з клініко-лабораторними порушеннями амінокислотного обміну, зокрема при проведенні неонатального скринінгу. У ІІ групу увійшли 72 умовно-здорових недоношених новонароджених із ГВ < 37 тижнів, із масою тіла при народженні від 1800 г до 2500 г, що отримували вигодовування грудним молоком, без ознак клініко-лабораторних порушень амінокислотного обміну, зокрема при проведенні неонатального скринінгу (контроль).

На третьому етапі ретроспективно проведена ретельна оцінка анте-, перинатальних, материнських факторів ризику ПР порушень амінокислотного обміну у ПН дітей протягом раннього неонатального періоду методами побудови та аналізу моделей логістичної регресії. В межах етапу визначені референтні інтервали ПАК у ПН немовлят, які можуть вважатися фізіологічними.

Наступним кроком були проаналізовані клініко-лабораторні особливості ранньої адаптації та захворюваність передчасно народжених дітей з порушеннями амінокислотного обміну.

Після визначення та систематизації всіх факторів ризику розвитку порушень обміну АК у ПН дітей протягом раннього неонатального періоду, характеристик перинатального періоду, клініко-лабораторних особливостей перебігу раннього неонатального періоду, було встановлено зв'язок та ступень впливу (значущості) всіх факторів/станів на реалізацію постнатальних порушень ПАК, із використанням дослідження з рівнем доказовості "В" - подовжене клінічне дослідження "Випадок-контроль".

Розроблена прогностична модель (проведено обробку отриманих даних за допомогою стандартного пакету прикладних програм для медико-біологічних досліджень) і алгоритм медичного супроводу ПНД з порушеннями амінокислотного обміну.



Рис. 2.1. Схема дизайну дослідження.

2.2. Стандартні клінічні, інструментальні та лабораторні методи дослідження.

Новонароджені, які були включені в дослідження, отримували увесь необхідний обсяг діагностичних і терапевтичних заходів згідно з діючими наказами МОЗ України: № 873 від 05.05.2021 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) і третинної

(високоспеціалізованої) медичної допомоги «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей» [129], № 870 від 05.05.2021 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят» [130], №1144 від 09.06.2021 «Про затвердження Порядку проведення скринінгу слуху у дітей» [131].

У межах інструментального обстеження новонароджених груп спостереження при наявності медичних показань використовувалися методи візуалізації: ультразвукове дослідження паренхіматозних органів, нейросонографія з доплерографією судин головного мозку у 10 стандартних перерізах на апаратах LOGIQ-book XP, LOGIQ-e (General Electric, США), Siemens G-40. Додатково при медичних показаннях проводилося рентгенологічне дослідження легень у дітей груп спостереження [132].

Об'єм додаткових методів дослідження визначався індивідуально та залежав від характеру та важкості основного захворювання та стану дитини як після народження, так і протягом всього періоду спостереження.

2.3. Спеціальні дослідження. Аналіз профілю амінокислот методом тандемної мас-спектрометрії при проведенні неонатального скринінгу.

Комплексне визначення метаболічного статусу новонароджених є важливою складовою програми охорони здоров'я виявлення рідкісних спадкових захворювань, які можна успішно лікувати за умови їх ранньої діагностики. У випадку, якщо такі розлади залишаються невиявленими та не лікованими, це може призвести до серйозних хронічних захворювань або навіть смерті дитини [133, 134]. Окрім обов'язкових програм НС уроджених помилок обміну речовин, супутнє метаболічне профілювання за допомогою ТМС в рамках НС, може стати важливим компонентом виходжування, ранньої

діагностики та своєчасного лікування новонароджених, особливо тих, що народились передчасно [135, 136].

Процедура визначення ПАК проводилась при виконанні розширеного НС (в рамках сумісної Програми «Baby Screen» (<https://baby-screen.com.ua>), виконавцями якої були ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», ВГО «Асоціація неонатологів України» та ТОВ «КДЦ «Фармбіотест».) методом забору капілярної крові з п'яти новонародженого.

За процедурою розширеного НС в рамках програми, забір зразків крові ПН здійснювався на 7-11 добу життя.

Оптимальним періодом для забору зразків крові у ПНД є саме 7-11 доба життя. Зазначений вік обстеження, рекомендований в Настанові NBS03 CLSI щодо НС ПН, мало вагових та хворих новонароджених з метою зниження частки хибно негативних результатів для кожного із спадкових захворювань. [137].

Забір біологічного матеріалу проводився попередньо проінструктованим медичним персоналом у відділеннях, де малюки отримували лікування та виходжування, або при патронажі ПН дитини в центрі катамнестичного спостереження ІПАГ.

Всі пацієнти отримували виключно ентеральне годування грудним материнським молоком. При заборі крові на тест-картки з фільтрувального паперу були дотримані обов'язкові умови та певні правила, які є принципово важливими. Місцем для пункції обиралась латеральна частина п'яти новонародженого, розташована між уявними лініями, проведеними від 4-го та 5-го пальця, і самою п'ятою. Масаж цієї ділянки не проводився через ризик гемолізу та потрапляння інтерстиційної або внутрішньоклітинної рідини до зразка, що могло призвести до розведення крові.

Перед проколом місця пункції попередньо зігрівали протягом 3-5 хвилин та обробляли антисептиком. Для забору крові використовувався одноразовий скарифікатор, який направлявся перпендикулярно до поверхні п'яти. Глибина проколу не перевищувала 2,5 мм, щоб уникнути ризику виникнення

остеомієліту. Першу краплю крові витирали, після чого легенько натискали на п'яту, щоб отримати другу краплю, яку наносили на спеціальний фільтрувальний папір. Діаметр кров'яної плями мав відповідати діаметру позначеного кола на папері тест-картки. Кров повністю просочувала ділянки з 4-х кіл на картці, що було показником правильно проведеної процедури. Це забезпечувало необхідну кількість крові для отримання точних і відтворюваних результатів кількісного аналізу АК.

Після того, як позначені кола на тест-картці були належним чином заповнені кров'ю, її висушували при кімнатній температурі в горизонтальному положенні протягом 2-3 годин. При цьому, щоб запобігти пошкодженню зразків, категорично не допускався вплив тепла, прямих сонячних променів та накладання вологих бланків один на один. Після висушування зразків крові, фільтрувальний папір поміщався в конверт і надсилалася до лабораторії, не шє, ніж через 24 години з моменту забору [138, 139].

На лабораторному етапі програми проводився аналітичний аналіз визначення та інтерпретація маркерів метаболізму, у тому числі рівнів АК методом ТМС.

ТМС — це метод кількісного аналізу речовин у складних зразках, що ґрунтується на іонізації аналітів у досліджуваному зразку, селекції іонів за масо-зарядовим відношенням у високочастотному електричному полі, після чого здійснюється їхня детекція. Процес селекції іонів відбувається шляхом зміни параметрів електричного поля, при якому нерезонансні іони осідають на електродах. Метод дозволяє за 1-2 хвилини одночасно виявити більше 40-45 молекулярних маркерів, у тому числі ПАК, з чутливістю 99 % та специфічністю 99,995 %.

Тандемний мас-спектрометр складається з двох мас-аналізаторів, що працюють послідовно, і дозволяють з більшою точністю та надійністю вимірювати рівень цільових речовин завдяки виявленню «дочірніх» іонів, які утворюються під час дисоціації «батьківських» іонів. ТМС почав

застосовуватися у біохімічних лабораторіях у 1980-х роках і вирізняється мультиплексністю, високою селективністю, чутливістю на рівні нг/мл, а також мінімальним обсягом зразка, необхідним для проведення аналізу [140, 141].

Таким чином, обов'язковий НС є дієвим інструментом в діагностиці не тільки СХОР, а також суміжно, без додаткових втручань, надає можливість оцінити особливості метаболічного статусу ПН дитини на критичних етапах її адаптації до поза утробного життя.

2.4. Статистичні методи та статистичний аналіз отриманих результатів дослідження.

Для обробки отриманих даних використовувалися сучасні статистичні методи аналізу. Їх застосування дало змогу оцінити достовірність результатів, виявити зв'язки між змінними, та визначити значущість відмінностей між досліджуваними групами. Аналіз результатів дослідження був проведений у пакеті Statistical software EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [142].

При розрахунку мінімального об'єму вибірки, достатнього для виявлення факторів, пов'язаних із ризиком порушень адаптації у новонароджених з порушеннями амінокислотного обміну, використано метод розрахунку для аналізу у логістичній моделі регресії. Для визначення ступеню впливу факторної ознаки, $VSH \geq 3$, при очікуваній 30% частоті випадків порушення амінокислотного обміну у ПН дітей (відповідно до літературних даних), при 5% рівні значимості, 80% потужності для нормально розподіленої ознаки достатній мінімальний об'єм вибірки склав $n = 114$ дітей. При розрахунку мінімального об'єму вибірки, достатнього для визначення відмінності показників стану здоров'я ПН дітей в I групі, з порушеннями

амінокислотного обміну і II групі, без порушення амінокислотного обміну, використано метод розрахунку порівняння двох середніх.

Для кількісних показників первинна статистична обробка включала обчислення середнього арифметичного значення кожного з показників (M) та середньоквадратичного відхилення (σ), похибки середньої арифметичної (m), у разі необхідності розрахунок 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). Для якісних показників було визначено частоту порушень, абсолютну кількість, %, стандартну похибку і 95% ВІ. У випадках закону розподілу відмінного від нормального визначено медіанне значення (Me), міжквартильний інтервал (QI - $QIII$) та 95% ДІ медіани.

Методи парного порівняння: для параметричних критеріїв – визначення відмінності між кількісними ознаками (критерій Стюдента при нормальному розподілі випадкових величин або Манов-Уїтні при відмінному від нормального розподілі випадкових величин); для якісних ознак - критерій χ^2 – квадрат.

Кореляційний аналіз: показники лінійної кореляції Пірсона при нормальному розподілі випадкових величин, або показник рангової кореляції Спірмена при відмінному від нормального розподілі випадкових величин.

Для виявлення факторів пов'язаних із ризиком порушень адаптації у новонароджених у ранньому неонатальному періоді використані методи побудови та аналізу моделей логістичної регресії, розраховано показник відношення шансів (оцінки ризику) та його 95% ВІ.

Після визначення та систематизації всіх материнських факторів ризику розвитку порушень обміну АК у ПН дітей протягом раннього неонатального періоду, вже відомими характеристиками перинатального періоду, особливостями перебігу раннього неонатального періоду встановлювався зв'язок та ступень впливу (значущості) всіх факторів/станів на реалізацію постнатальних порушень у новонароджених. Для цього було прийнято рішення

використати метод розрахунку з рівнем доказовості "B" - подовжнє спостережливе кількісне дослідження "Випадок-контроль".

Група випадків включала пацієнтів із змінами ПАК при обстеженні НС, тоді як контрольна група складалася з дітей без цього стану, але зіставлених за віком та іншими релевантними факторами.

Для кожної дитини було проаналізовано потенційні чинники ризику (детермінанти), які приблизно могли впливати на постнатальний стан дітей. Надалі був проведений аналіз впливу кожного чинника шляхом обчислення відношення шансів (ВШ) і атрибутивної фракції (АФ).

Статистичним методом відношення шансів (OR) були вивчені чинники ризику (детермінанти), які могли б впливати на формування змін ПАК у ПН дітей досліджуваних груп.

Формула:

$$OR = \frac{(a \cdot d)}{(b \cdot c)}$$

де:

- **a** — кількість випадків з експозицією;
- **b** — кількість контролів з експозицією;
- **c** — кількість випадків без експозиції;
- **d** — кількість контролів без експозиції.

Інтерпретація результатів:

- Якщо $OR > 1$ — фактор підвищує ризик захворювання.
- Якщо $OR < 1$ — фактор знижує ризик захворювання.
- Якщо $p < 0,05$ — зв'язок між фактором та захворюванням вважається статистично значущим.

Ці статистичні методи дозволяють оцінити ризик та ймовірність впливу різних факторів на розвиток спадкових захворювань обміну амінокислот,

забезпечуючи науково обґрунтовані висновки для медичних досліджень та стратегічних підходів в цілому.

2.5. Дотримання вимог біоетики.

Усі дослідження проведено з суворим слідуванням норм безпеки та дотримання прав пацієнтів, із забезпеченням морально-етичних принципів, гарантії та поваги до людської гідності. Це повністю відповідає фундаментальним принципам GSP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів медичних досліджень для участі людини (1964/2000 р.), а також рекомендаціям Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002 р.).

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Ластівка ІВ, Обод МВ, Самойленко ІГ. Особливості розширеного скринінгу на спадкові хвороби обміну речовин у ПН. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021;11(3,41):5-16. doi 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.1.
2. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Обод МВ, Самойленко ІГ, Каспрук ОВ. Якість сухих плям крові – невід’ємна складова швидкого виявлення спадкових хвороб обміну речовин. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(4,38):77-86. doi: 10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.9.
- 3.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО - ЛАБОРАТОРНІ ДАНІ ТА ПЕРЕБІГ РАНЬОГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ІЗ ПОРУШЕННЯМИ АМІНОКИСЛОТНОГО ОБМІНУ

3.1. Клінічна характеристика передчасно народжених дітей, які включені у дослідження.

За період дослідження проведено визначення рівнів АК у рамках розширеного НС 114 дітей, які народилися у ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» протягом 2020 – 2022 років.

На початку виконання II етапу дисертаційної роботи ретроспективно, селективно було відібрано 114 новонароджених, які відповідали критеріям включення та виключення. Усі діти були розподілені на 2 групи в залежності від наявності відхилень в ПАК після проведення НС. Слід вказати, що забір капілярної крові проводився в обох групах на 7 – 11 добу життя, тому оцінка анамнестичних, перинатальних факторів і особливостей перебігу раннього неонатального періоду проводилися в групах дослідження також ретроспективно.

Діти обох груп отримували лікування, заходи спостереження та виходжування на базі відділень постінтенсивного догляду та реабілітації новонароджених ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (зараз – ДУ «Всеукраїнський центр охрани материнства та дитинства НАМН України»). Загальний стан дітей обох груп розцінювався в межах середнього ступеню тяжкості. Критеріями виписки немовлят були відсутність ознак порушення толерантності до ЕХ, досягнення маси тіла 2000 г і більше та відсутність загрозливих станів, які потребують стаціонарного лікування [143, 144].

Новонароджені обох груп після виписки, за згодою батьків отримували катамнестичне спостереження за ПН дитиною в центрі катамнезу ДУ «ІПАГ ім.

акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (зараз – ДУ «Всеукраїнський центр охрани материнства та дитинства НАМН України»). У разі виписки пацієнта із стаціонару раніше рекомендованого терміну відбору біологічного матеріалу для обстеження РНС, відбір крові проводився в центрі катamnестичного спостереження Інституту в заплановані дні з 7-11 добу життя, згідно дизайну дослідження.

Родину пацієнта заздалегідь було попереджено шляхом роз'яснення важливості запланованих заходів діагностики та можливих обтяжливих наслідків для здоров'я малюка у разі наявного, вчасно не діагностованого спадкового захворювання.

Після ретельного аналізу результатів РНС всіх новонароджених виявилось, що майже у 1/3 всіх дітей (42 недоношених немовлят) виявлені відхилення профілю амінокислот, що відповідало 36,84% серед усіх досліджених новонароджених. Саме ці діти склали І групу дослідження.

У ІІ групу увійшли решта 72 недоношених немовлят, у яких не були виявлені відхилення ПАК, що відповідало 63,16% досліджених новонароджених.

Маса тіла новонароджених у обох групах коливалась від 1800 г до 2500 г.

При проведенні аналізу дітей по групах дослідження встановлено, що І групу склали немовлята із середньою масою тіла при народженні $2189,17 \pm 45,22$ г та середнім ГВ $34,64 \pm 0,31$ тиж. У ІІ групі середня маса малюків складала $2289,51 \pm 27,03$ г та середній ГВ – $35,36 \pm 0,14$ тиж. Новонароджені обох груп відповідали критеріям передчасно наоджених дітей.

Розподіл немовлят у залежності від маси тіла по групах дослідження представлено на рис. 3.1.

Немовлята обох груп отримували виключно грудне вигодовування та перебували сумісно із матерями від народження.

Розподіл пацієнтів за гендерною характеристикою в обох групах представлений у таблиці 3.1 та суттєво не відрізняється при порівнянні груп.

Аналіз антропометричних показників дітей І та ІІ груп при народженні та на 7-й день життя наведені в таблицях 3.2 та 3.3.

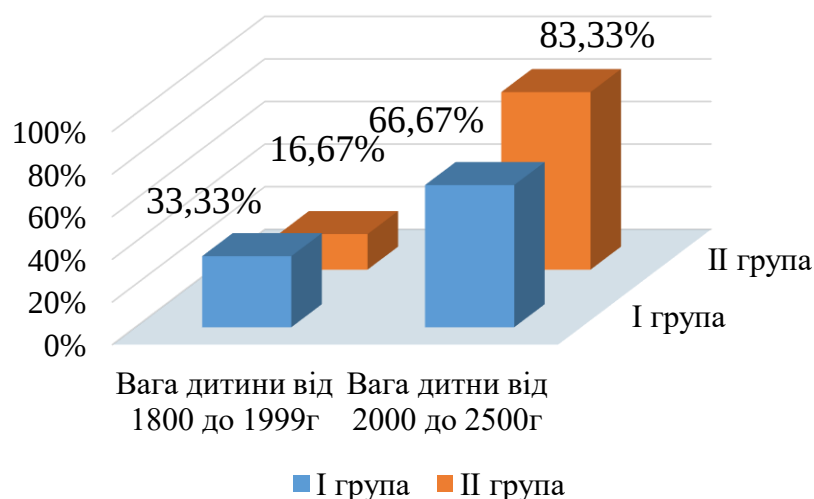


Рис.3.1. Розподіл дітей в залежності від маси тіла при народженні.

Таблиця 3.1

Розподіл дітей за гендерною характеристикою

Групи	Стать	
	чоловіча	Жіноча
I	40,48 % (n = 17)	59,52 % (n = 25)
II	43,06% (n = 31)	56,94 % (n = 41)

При порівняльному аналізі маси тіла дітей можна відмітити, що на 1-й день життя медіана цього показника, у новонароджених в I групі становила 2285 г, а на 7-й день знизилася до 2092,5 г при $p < 0,05$. У II групі медіана маси знизилась з 2390 г в 1-й день до 2325 г на 7-й день життя, при $p > 0,05$.

Збільшення маси тіла протягом раннього неонатального періоду від 5% до 10% спостерігалась лише в II групі у 7 дітей, що становить 9,72%, $p < 0,05$. Збільшення маси тіла до 5% в I групі була у 5 дітей – 11,90%, а в II групі у 31 випадку – 43,06%, при $p < 0,05$.

Таблиця 3.2

Аналіз антропометричних показників дітей I та II груп при народженні

I група, 1-й день життя					
	N	Mediana	Minimum	Maximum	QI – QIII
Маса, г	42	2285	1800,0	2500,0	1822,50 – 2467,5
Зріст, см	42	44,25	37,0	50,5	41,63 – 47,0
Окружність голови, см	42	32,25	27,0	35,0	30,50 – 33,5
II група, 1-й день життя					
	N	Mediana	Minimum	Maximum	QI – QIII
Маса, г	72	2390,0	1800,0	2500,0	2177,5 – 2476,25
Зріст, см	72	46,25	38,5	52,0	44,38 – 48,0
Окружність голови, см	72	33,0	28,0	34,5	32,0 – 34,0

Таблиця 3.3

Аналіз антропометричних показників дітей I та II груп на 7-й день життя

I група, 7-й день життя					
	N	Mediana	Minimum	Maximum	QI – QIII
Маса, г	42	2092,5	1580,0	2520,0	1661,25 – 2250,0
Зріст, см	42	44,25	37,0	50,5	41,63 – 47,0
Окружність голови, см	42	32,25	27,0	35,0	30,5 – 33,5
II група, 7-й день життя					
	N	Mediana	Minimum	Maximum	QI – QIII
Маса, г	72	2325,0	1635,0	2690,0	2182,5 – 2490,0
Зріст, см	72	46,5	38,5	52,0	44,5 – 48,5
Окружність голови, см	72	33,0	28,0	34,5	32,0 – 34,0

У більшості новонароджених II групи - 34 (47,22%) дітей - відзначалася фізіологічна втрата маси тіла, що становило а в першій групі цей показник відповідав нормі у 15 дітей – 35,72%, при $p \leq 0,001$. Втрата маси тіла від 10% до 15% була лише в I групі у 19 дітей, відповідно 45,24%, при $p < 0,001$. Також лише в цій групі 3 дитини мали найбільший дефіцит маси тіла до 20% , що складає 7,17%. Дані представлено на рисунку 3.2.

Максимальний набір маси тіла дітей за перший тиждень життя в I групі становить 40 г (+ 2,0%), а максимальна втрата маси – 320 г, 15,76% відповідно. У дітей II групи ці показники вище, а саме, максимальний набір був 190 г (+ 7,60%), при цьому максимальна втрата 230 г (9,27%), що відповідає фізіологічній втраті маси тіла та свідчить про кращу адаптацію дітей цієї групи ($p < 0,001$).

Отже, отримані показники аналізу кривій маси тіла від народження до 7 доби життя демонструють виражену відмінність між групами ($p < 0,001$). Так, діти I групи відрізнялися у порівнянні з II групою, тобто новонароджені основної групи з порушеннями ПАК, встановленому після проведеного НС, протягом раннього неонатального періоду, мали нижчу медіану маси тіла на 7 добу життя ($p < 0,001$), більш значну втрату маси тіла в ранньому неонатальному періоді ($p < 0,001$), повільне її відновлення, а також, ймовірно, затримку фізіологічної адаптації до ЕХ, що відобразилося на кривій приросту маси тіла. При подальшому аналізі виявилось, що саме новонароджені цієї групи мали тригерні чинники ризику, які призводили до порушення функції шлунково-кишкового тракту, становлення системи травлення протягом раннього неонатального періоду.

В обох групах показники зросту та окружності голови залишалися стабільними протягом першого тижня життя, що є типовим для новонароджених в ранньому неонатальному періоді.

У I групі частка дітей, народжених шляхом кесаревого розтину складала 10 випадків – 23,81 %, тоді як у II групі – лише 2 випадки (2,78 %).

Значна різниця в частоті застосування кесаревого розтину між групами ($p < 0,001$), може бути пов'язана з наявністю анте- та перинатальних факторів

ризикі вагітності, як наслідок, підвищеними медичними та акушерськими ризиками ускладнень для плоду. Саме такий перебіг вагітності може бути як причиною, так й наслідком наявних спадкових метаболічних порушень у дитини у постнатальному періоді.

В залежності від маси при народженні, важкості перинатальних захворювань та об'єму лікувальних та діагностичних заходів, середній термін перебування дітей у лікувальному закладі 1 групи склав 14 ± 7 діб (min – 7, max – 21 днів), у малюків 2 групи 8 ± 5 (min – 3, max – 13 днів).

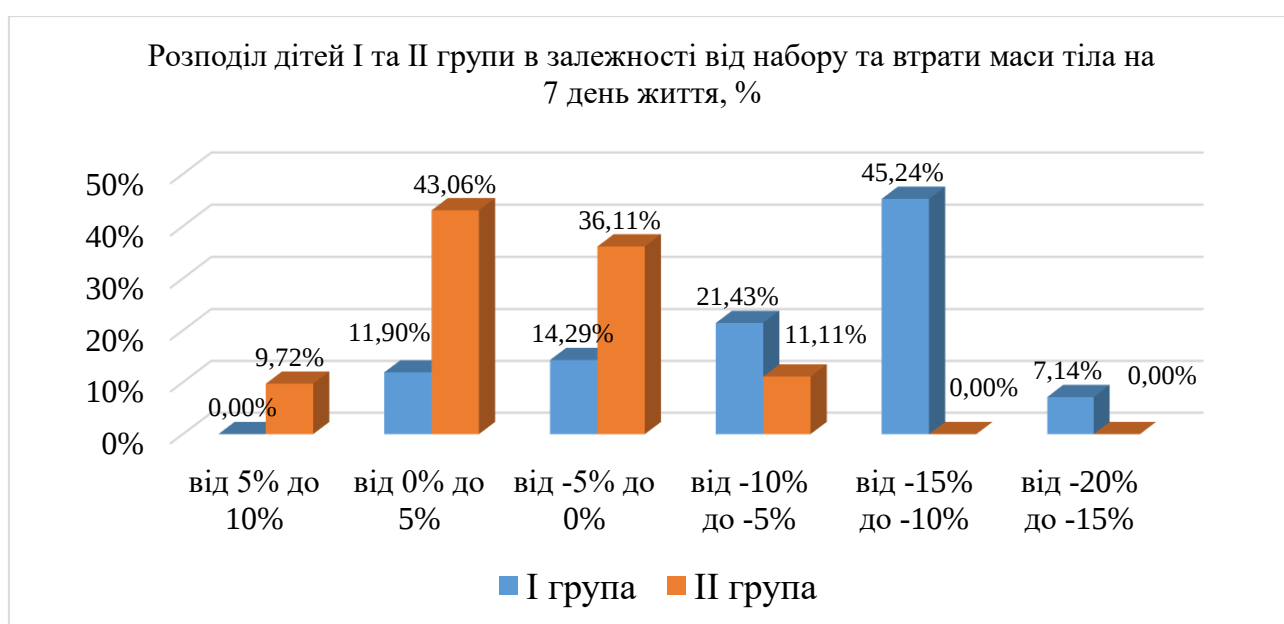


Рис. 3.2 Розподіл дітей I та II групи в залежності від набору та втрати маси тіла на 7 день життя, %.

3.2. Особливості ранньої адаптації та захворюваність передчасно народжених дітей з порушеннями амінокислотного обміну.

При аналізі стандартного біохімічного профілю у дітей обох груп оцінювали наступні показники: сечовина, аміак, креатинін, лужна фосфатаза, АСТ, АЛТ, загальний білок, які характеризують метаболічні процеси в організмі, зокрема стан амінокислотного обміну. Забір крові у новонароджених проводився

протягом неонатального періоду. Аналіз біохімічних даних представлений в таблиці 3.4.

Значення медіани всіх обстежень входять у референтні інтервали фізіологічних показників. Варто звернути увагу на амплітуду розмаху показників креатиніну, сечовини, лужної фосфатази, АСТ та АЛТ у порівнянні з референтними інтервалами. Так максимальні значення ферментів печінки майже в 2 рази, сечовини, лужної фосфатази – у півтори рази збільшені.

Таблиця 3.4

Біохімічний профіль у дітей з відхиленням ПАК

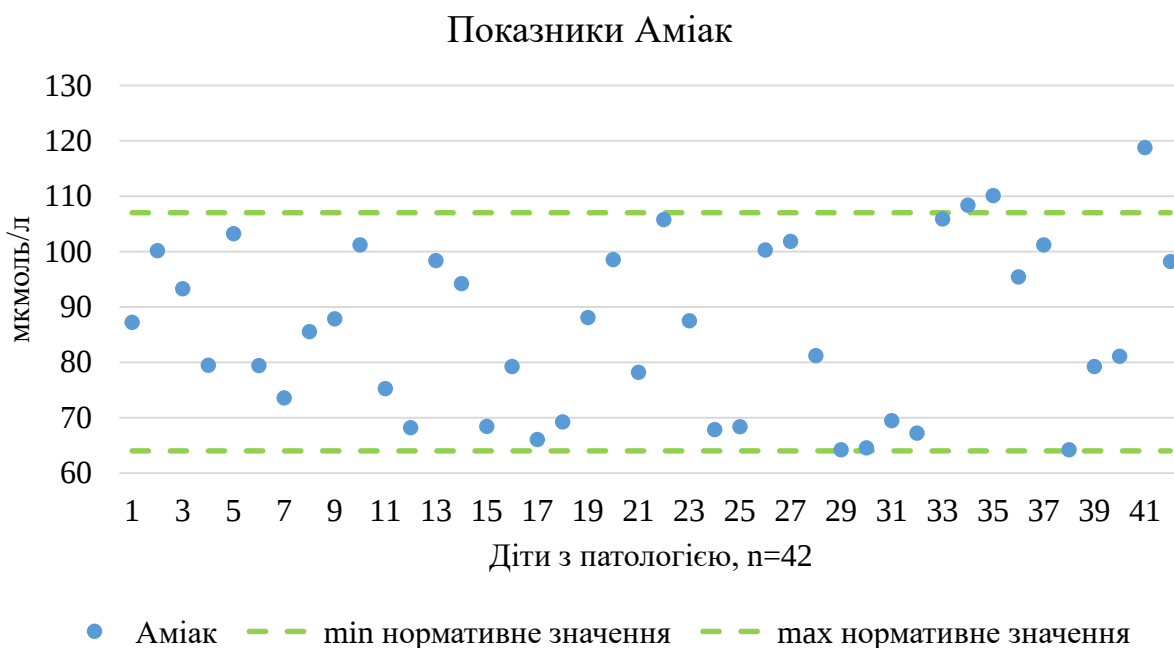
І група				
	Mediana	Minimum	Maximum	QI – QIII
Сечовина, mmol/L	4,6	1,6	10,11	3,22 – 6,98
Аміак, mmol/L	86,39	64,2	118,79	70,53 – 99,79
Креатинин, mmol/L	46,04	9,18	83,88	35,24 – 62,72
Лужна фосфатаза, U/L	80,55	40,3	259,2	48,75 – 138,2
АСТ, U/L	73,12	7,3	203,6	45,32 – 134,07
АЛТ, U/L	48,04	7,99	93,1	28,81 – 59,4
Загальний білок, g/L	51,90	38,00	66,8	44,92 – 60,5

Водночас, як мінімальний рівень креатиніну навпаки в майже в чотири рази відмінний від норми. Вірогідно, це є наслідком перенесених анте-, перинатальної асфіксії та гіпоксії, порушення амінокислотного обміну, формуванням неонатального холестазу внаслідок розладів становлення процесів травлення та толерантності до ЕХ у дітей І групи.

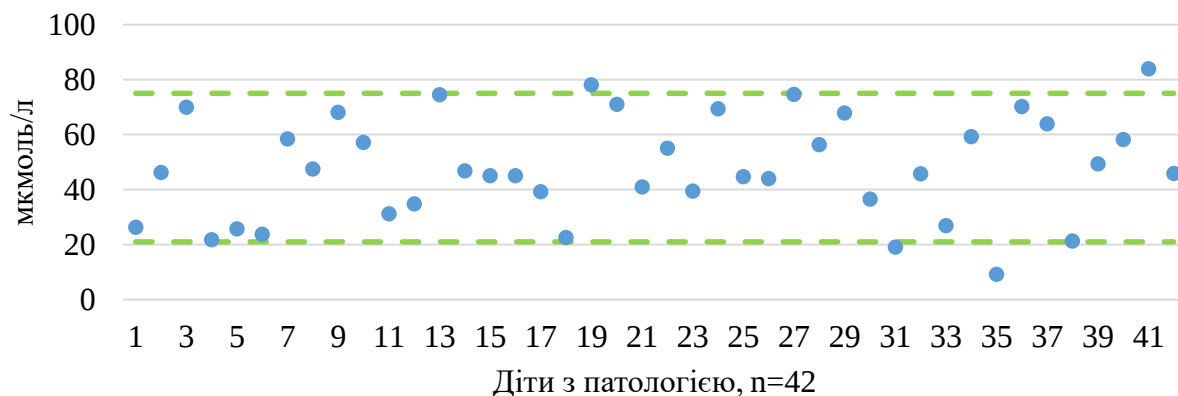
Для більшої наочності на рисунку 3.3 представлено точкове зображення зміни показників біохімічного профілю у новонароджених І групи.

Характеристика біохімічних показників протягом неонатального періоду у новонароджених ІІ групи представлена в таблиці 3.5. При аналізі даних звертає

Після отримання результатів по групах дослідження проведена порівняльна оцінка біохімічних показників у дітей I та II групи. Результати представлені в таблиці 3.6.

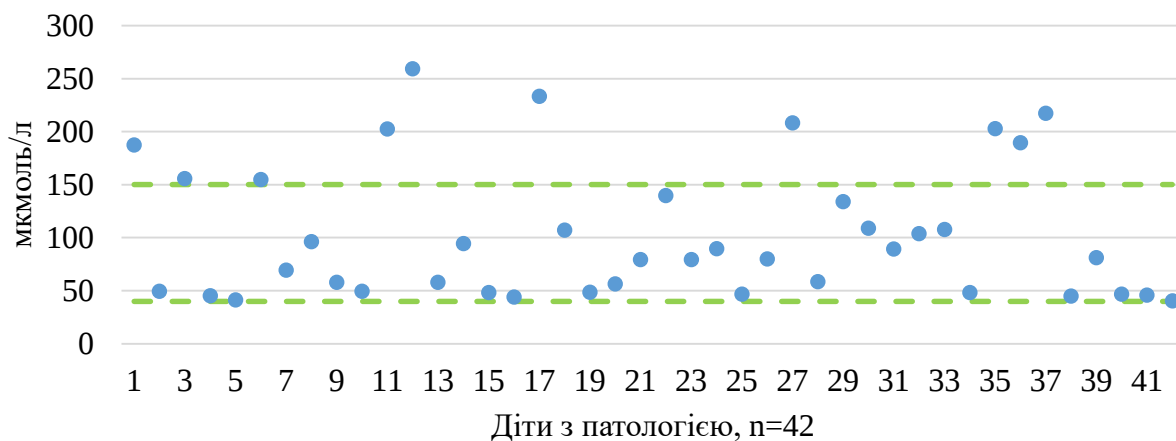


Показники Креатинін



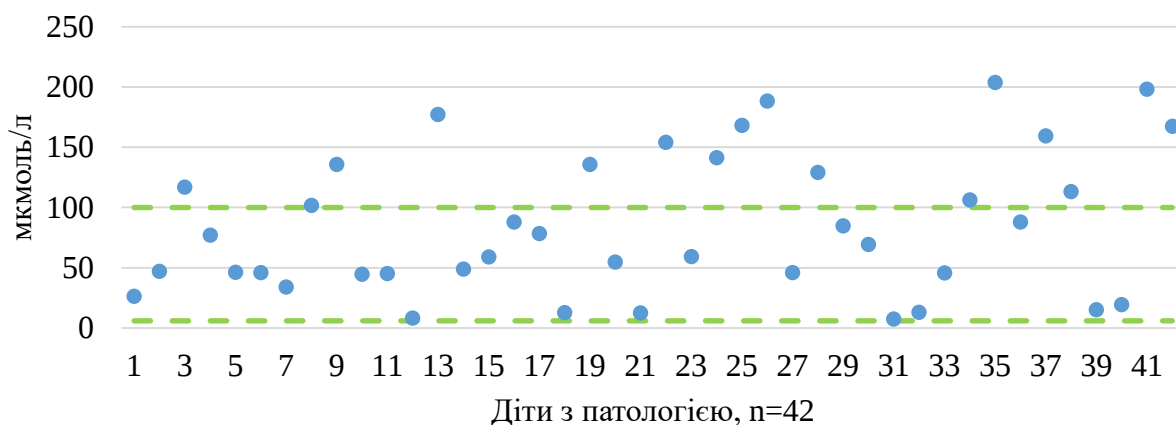
● Креатинін
 --- min нормативне значення
 --- max нормативне значення

Показники Лужна фосфатаза



● Лужна фосфатаза
 --- min нормативне значення
 --- max нормативне значення

Показники АСТ



● АСТ
 --- min нормативне значення
 --- max нормативне значення

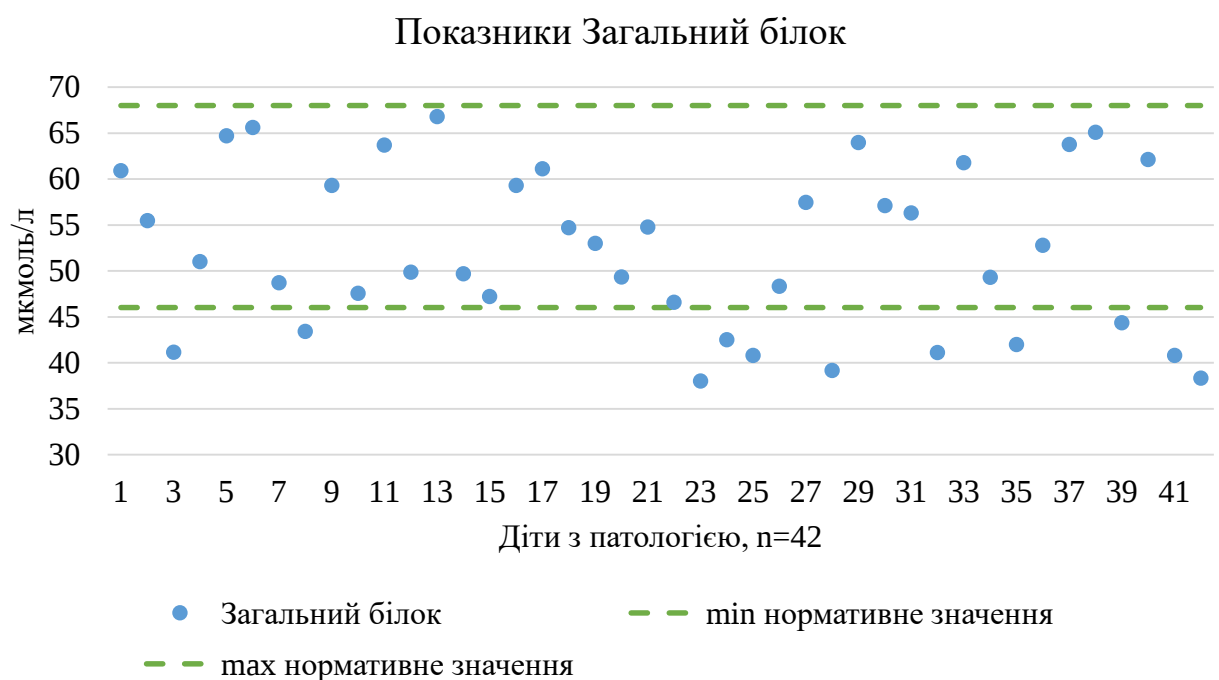
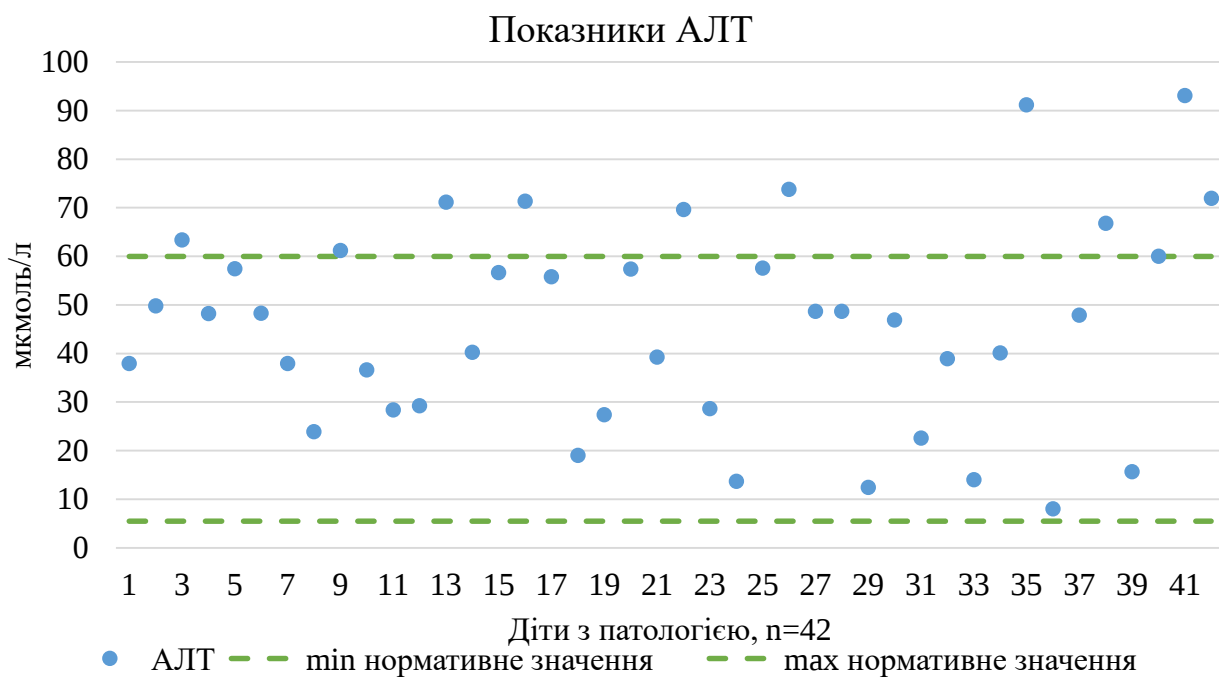


Рис 3.3. Точкове зображення зміни показників біохімічного профілю в І групі.

Достовірна відмінність підтверджена тільки по рівню АЛТ ($p = 0,013$), що вірогідно свідчить про формування неонатального холестазу (оскільки АЛТ є його складовою) внаслідок розладів становлення процесів травлення та толерантності до ЕХ на тлі, ймовірно, наявного порушення амінокислотного обміну у новонароджених І групи.

Таблиця 3.5

Біохімічний профіль у дітей без відхиленням ПАК

II група дітей без відхиленням ПАК				
	Mediana	Minimum	Maximum	QI – QIII
Сечовина, mmol/L	4,56	1,6	13,0	3,25 – 6,33
Аміак, mmol/L	87,98	64,2	107,0	78,47 – 99,03
Креатинин, mmol/L	50,02	18,36	94,6	45,03 – 66,3
Лужна фосфатаза, U/L	87,5	40,0	238,79	59,32 – 128,15
АСТ, U/L	58,2	8,8	199,3	45,6 – 87,54
АЛТ, U/L	38,94	5,5	61,33	20,87 – 48,09
Загальний білок, g/L	54,95	41,12	68,2	48,7 – 60,01

Окремо аналізувався проведений контроль глікемії в сироватці крові новонароджених від народження протягом першого тижня, як важливого критерія метаболічного профілю. Було враховано наявність гіпо- та гіперглікемії у групах спостереження.

У 1/3 новонароджених зі встановленими розладами амінокислотного обміну (по результатах РНС) протягом першого тижня життя діагностувалася гіпоглікемія (16 дітей, що відповідає 38,10%), при цьому помірна гіперглікемія була виявлена лише у 2 немовлят, що складає 4,76%, рівень глюкози крові був 8,4 ммоль/л та 8,7 ммоль/л відповідно, при порівнянні з II групою $p < 0,001$.

В II групі гіпоглікемію діагностували у 12 дітей – 16,67%, гіперглікемію також у 2 випадках (2,78%), рівень глюкози крові відповідав 8,3 ммоль/л та 8,5 ммоль/л, при порівнянні з I групою $p < 0,001$.

Випадки гіперглікемії в обох групах не потребували корекції.

Наступним кроком аналізувалися перинатальні стани та особливості перебігу раннього неонатального періоду у дітей обох груп дослідження.

Медіана оцінки за шкалою Апгар у новонароджених I групи складав 6 балів на 1-й хвилині та 7 балів на 5-й хвилині, а у дітей II групи в середньому по 8 балів

-відповідно, QI – QIII 5-7 білів у дітей в першій групі та 7-8 у другій. Отже, випадки перенесеної тяжкої асфіксії при народженні у новонароджених обох груп не зафіксовані.

Таблиця 3.6

Порівняльна характеристика медіани біохімічних показників у дітей I та II груп

Показник	Група I (n=42)	Група II (n=72)	P
Сечовина, mmol/L	4,6 (3,22-6,98)	4,56 (3,25-6,33)	0,511
Аміак, mmol/L	86,39 (70,53-99,79)	87,98 (78,47-99,03)	0,651
Креатинін, mmol/L	46,04 (35,24-62,72)	50,02 (45,03-66,3)	0,327
Лужна фосфатаза, U/L	80,55 (48,75-138,2)	87,5 (59,32-128,15)	0,49
АСТ, U/L	73,12 (45,32-134,07)	58,2 (45,6-87,54)	0,159
АЛТ, U/L	48,04 (28,81-59,4)	38,94 (20,87-48,09)	0,013
Загальний білок, g/L	51,9 (44,92-60,5)	54,95 (48,7-60,01)	0,122

Однак, діти з перенесеною помірною асфіксією при народженні оцінювалися за шкалою Sarnat. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) діагностована у половини всіх новонароджених I групи, тобто у 23 (54,76%) новонароджених, та у 18 немовлят (25,00%) II групи, при $p = 0,001$.

У таблиці 3.7 наведено розподіл часу реєстрації ГІЕ у дітей I та II груп.

Таблиця 3.7

Період реєстрації гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у дітей I та II груп

Період реєстрації, год	I група діагностовано у 23 дітей (54,76%)	II група діагностовано у 18 дітей (25,0%)
24 год	34, 78 % (n = 8)	-
48 год	39,13% (n = 9)	55,56% (n = 10)
72 год	26,09% (n = 6)	44,44% (n = 8)

Так у першій групі ГІЕ найчастіше реєстрували через 48 год після народження (39,13% у 9 дітей) тоді як у другій групі цей показник був ще вищим (55,56% у 10 дітей), при $p = 0,001$.

Серед обстежених дітей зі встановленими порушеннями ПАК по результатах РНС провідним постнатальним патологічним клінічним станом було порушення толерантності до ЕХ, що мало місце у 2/3 новонароджених. В результаті проведеного аналізу в 29 немовлят (69,05%), розлади становлення процесів травлення відзначалися з перших діб життя при збільшенні об'єму ЕХ, при порівнянні з групою контролю $p < 0,001$.

При детальному вивченні характеру порушення толерантності до ЕХ у дітей I групи протягом раннього неонатального періоду були виділені наступні прояви: блювота перетравленим молоком у 23 новонароджених (54,76%), повторна блювота перетравленим молоком в 17 випадках (40,48%), збільшення обводу живота ≥ 2 см перед годуванням - у 23 немовлят (54,76%), шлунковий залишок $> 50\%$ від попереднього об'єму харчування у 13 дітей (30,95%), при порівнянні з групою контролю $p \leq 0,001$.

Крім того, у 15 новонароджених (35,71%) I групи діагностовано жовтяницю, що пов'язана з передчасним розродженням, у 8 дітей (19,05%) реалізувалася вроджена пневмонія; рання анемія ПН дітей спостерігалась у 7 новонароджених, відповідно 16,67%, при порівнянні з групою контролю $p < 0,05$.

Інші перинатальні стани, що зустрічались з частотою менше 10% у дітей зі встановленими порушеннями ПАК по результатах РНС зображено на рисунку 3.4. Частота зустрічаємості перинатальної патології у дітей другої групи зображено на рисунку 3.5.



Рис.3.4. Частота перинатальних станів у передчасно народжених дітей з порушеннями амінокислотного обміну, %.

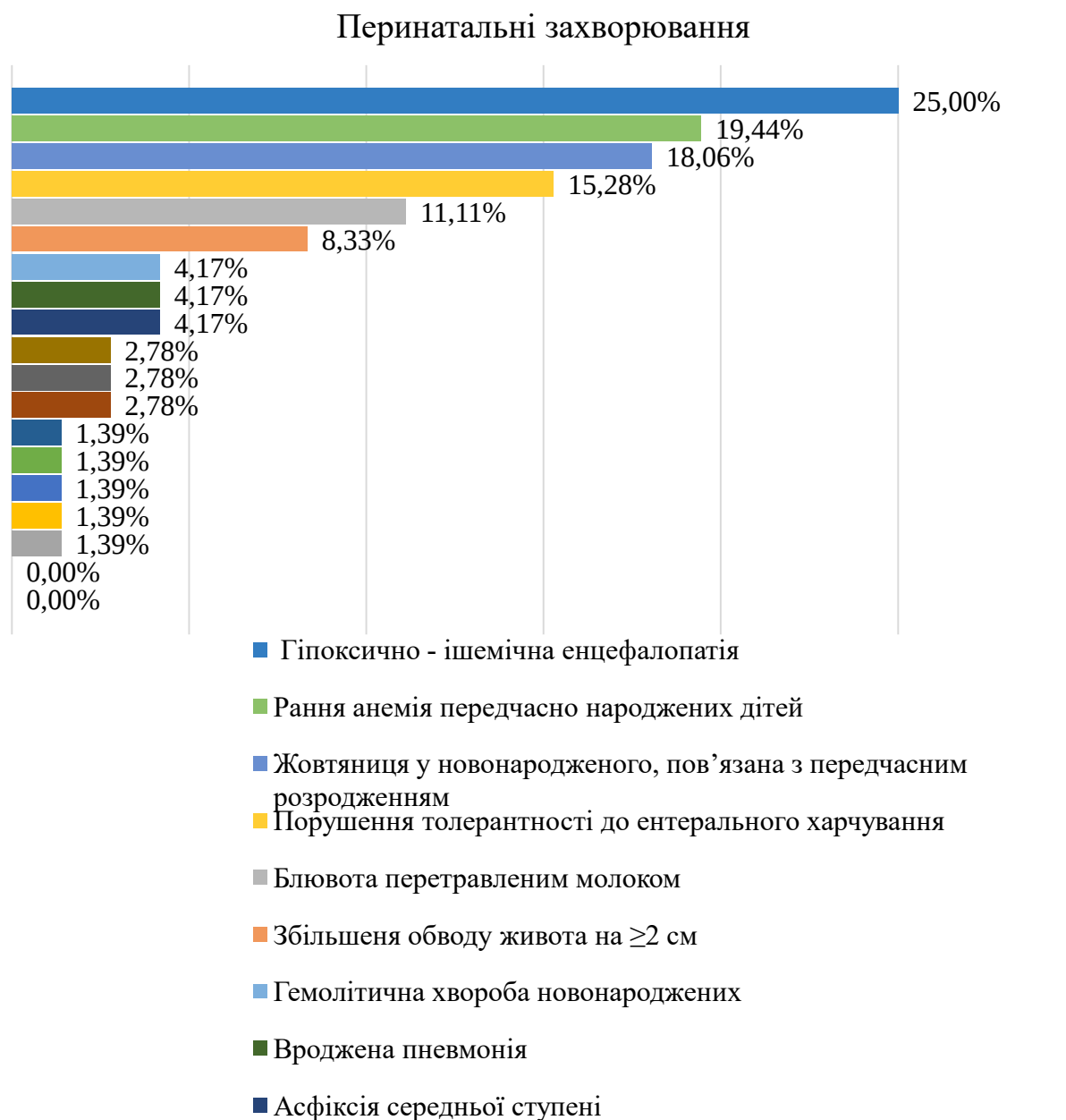


Рис.3.5. Частота перинатальних станів у передчасно народжених дітей без порушень амінокислотного обміну, %.

Таким чином, в результаті проведеного ретроспективного аналізу особливостей ранньої постнатальної адаптації та захворюваності новонароджених основних груп встановлено, що ПН діти зі встановленими порушеннями амінокислотного обміну по результатах РНС мали певні відмінності за клінічним станом відразу після народження протягом раннього

неонатального періоду та біохімічним профілем загальних показників у порівнянні з групою здорових новонароджених без відхилень результатів РНС.

Встановлено, що діти І групи у 54,76% випадків (23 дитини) народилися в стані помірної асфіксії з реалізацією ГІЕ переважно через 48 годин. Водночас, як помірна асфіксія при народженні та ГІЕ через 48 годин мали місце лише у 25,00% (18 немовлят) ІІ групи ($p = 0,001$).

У дві третини дітей зі встановленими порушеннями ПАК по результатах РНС провідним патологічним станом було порушення толерантності до ЕХ, причому у 29 немовлят (69,05%) розлади становлення процесів травлення відзначалися з перших діб життя при збільшенні об'єму ЕХ, $p < 0,001$.

Щодо отриманих біохімічних показників протягом неонатального періоду, то максимальні значення ферментів печінки у немовлят І групи були збільшені майже в два рази (АСТ у 16 дітей - 38,09%, АЛТ у 11 - 26,19%), сечовини (у 9 дітей - 21,43%) та лужної фосфатази (10 дітей - 23,81%) – у півтори рази, при $p < 0,01$. Вірогідно, це є наслідком перенесених анте-, перинатальної асфіксії та гіпоксії, порушення амінокислотного обміну, формуванням неонатального холестазу внаслідок розладів становлення процесів травлення та толерантності до ЕХ у дітей І групи.

Подібна тенденція була встановлена й у дітей ІІ групи, тому проведена порівняльна оцінка біохімічних показників у дітей І та ІІ групи. Достовірна відмінність підтверджена тільки по рівню АЛТ ($p = 0,013$), що вірогідно свідчить про формування неонатального холестазу внаслідок розладів становлення процесів травлення та толерантності до ЕХ на тлі наявного порушення амінокислотного обміну у новонароджених І групи.

Для формування повної картини причино-наслідкових взаємин необхідно проведення всебічної оцінки анте- та перинатальних факторів ризику, які ускладнили перебіг постнатальної адаптації у дітей І групи.

3.3. Аналіз провідних факторів ризику розвитку порушень обміну білків у передчасно народжених дітей.

Наступним напрямком проведеного аналізу була систематизація та узагальнення усіх материнських анте- та перинатальних факторів ризику. Виявлені анте- та перинатальні фактори ризику у обстежених ПН дітей з постнатальним порушенням обміну білків умовно були об'єднані та розділені наступним чином:

1. Акушерсько-гінекологічні ускладнення

- ФПН – 28 випадків (66,67%)
- Загроза переривання вагітності (перша половина – 15 (35,71%), друга половина – 21 жінки (50,00%)
- Гестоз (І половина – 13 випадків (30,95%), ІІ половина – 17 (40,48%)
- Багатоводдя 10 випадків (23,81%)
- Маловоддя 6 випадків (14,29%)
- Анемія вагітних 14 жінок (33,33%)
- Хронічні незапальні гінекологічні захворювання 7 жінок (16,67%)

2. Хронічні захворювання матері

- Хронічні хвороби серцево-судинної системи – 20 (47,62%)
- Хронічні хвороби шлунково-кишкового тракту – 9 (21,43%)
- Хронічні захворювання шкіри – 2 (4,76%)
- Хронічні алергічні захворювання – 3 (7,14%)
- Хронічні ендокринні порушення (0%)

3. Інфекційні захворювання під час вагітності

- Гострі респіраторні захворювання під час вагітності – 11 (26,19%)
- Герпес-вірусна інфекція під час вагітності – 5 (11,9%)

4. Порушення обміну речовин і метаболічні ускладнення

- Гестаційний цукровий діабет – 1 (2,38%)
- Затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) у плода – 3 (7,14%)

5. Шкідливі звички під час вагітності – 3 (7,14%)

На рисунку 3.6 зображено розподіл факторів ризику в передчасно народжених дітей I групи. На рисунку 3.7 зображено розподіл факторів ризику в передчасно народжених дітей II групи.

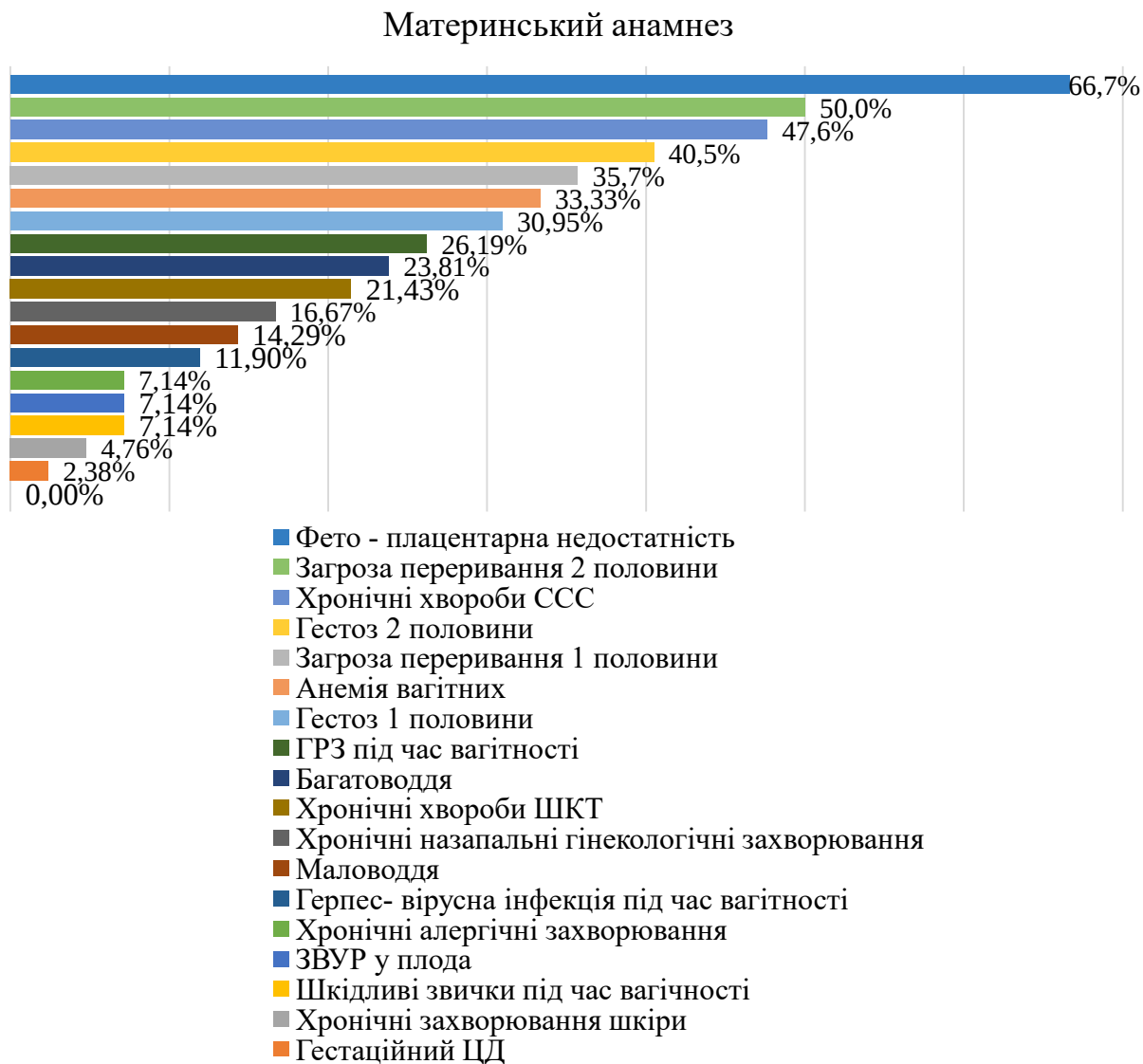
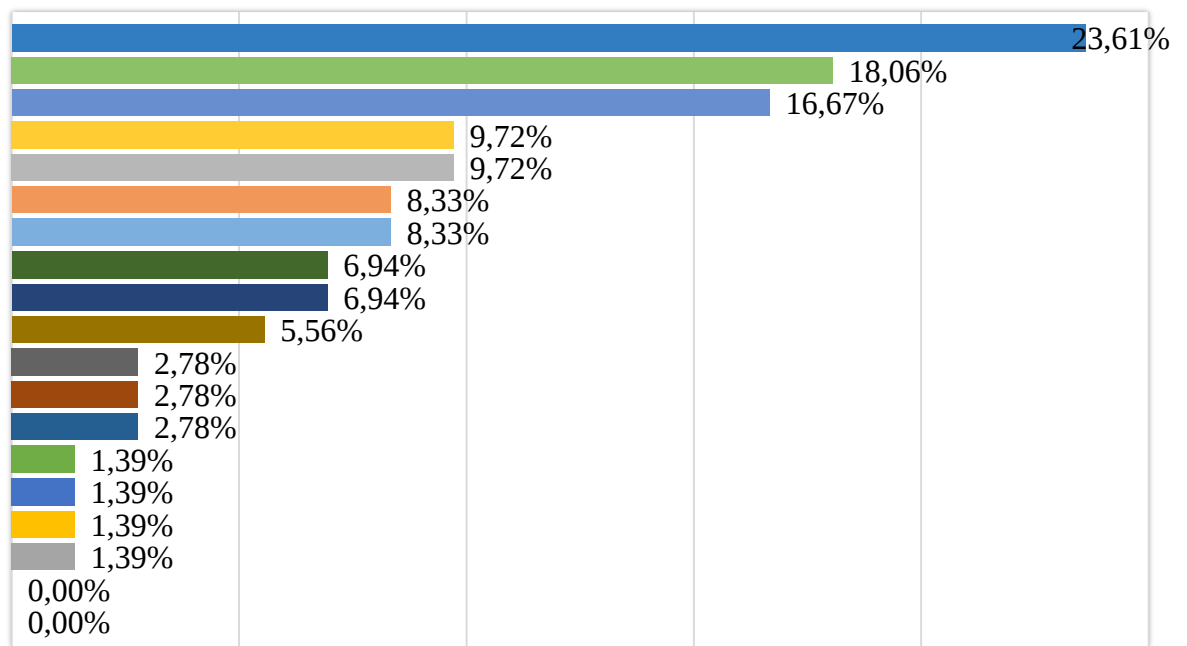


Рис. 3.6. Анте- та перинатальні фактори ризику розвитку порушень обміну білків у дітей I групи, %.

Материнський анамнез



- Загроза переривання 2 половини
- Хронічні хвороби ССС
- ГРЗ під час вагітності
- Хронічні хвороби ШКТ
- Загроза переривання 1 половини
- Багатоводдя
- Анемія вагітних
- Фето - плацентарна недостатність
- Гестоз 2 половини
- Гестоз 1 половини
- Хронічні алергічні захворювання
- Хронічні назапальні гінекологічні захворювання
- Маловоддя

Рис. 3.7. Анте- та перинатальні фактори ризику розвитку порушень обміну білків у дітей II групи, %.

Після визначення та систематизації всіх материнських факторів ризику розвитку порушень обміну АК у ПН дітей протягом раннього неонатального періоду, вже відомими характеристиками перинатального періоду, особливостями перебігу раннього неонатального періоду було цікаво встановити зв'язок та ступень впливу (значущості) всіх факторів/станів на реалізацію постнатальних порушень у новонароджених. Для цього було прийнято рішення використати дослідження з рівнем доказовості "В" - подовжнє кількісне дослідження "Випадок-контроль".

Проаналізовано анамнестичні дані 114 ПН дітей з масою тіла від 1800 г до 2500 г, у яких були виявлені або не виявлені відхилення ПАК. Оцінка проводилась за картами стаціонарного хворого (Ф 003/0) залежно від ступеня впливу на досліджуваний результат за допомогою дослідження "Випадок-контроль" з розрахунком відношення шансів по факторам ризику.

Для кожної дитини з порушеним профілем амінокислот (група один), було проаналізовано потенційні чинники ризику (детермінанти), які приблизно могли впливати на постнатальний стан дітей. Надалі був проведений аналіз впливу кожного чинника шляхом обчислення відношення шансів (ВШ) і атрибутивної фракції (АФ).

Розподіл на групи ризику є умовним, оскільки аналіз методом «випадок-контроль» належить до ретроспективних досліджень. Результати цього методу значною мірою залежать від якості ведення медичної документації. Проте дослідження відноситься до рівня доказовості "В", що забезпечує високий ступінь довіри до отриманих результатів.

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що значущі чинники ризику, що впливали на перинатальні стани новонароджених, пов'язані з порушенням амінокислотного обміну, розподілялися по групах нерівномірно.

Діапазон значень ВШ для значущих факторів ризику знаходиться в межах 2,50 – 26,80 з відповідним 95% ДІ. З метою оцінки частки випадків порушень обміну білків, обумовленої дією кожного фактору були розраховані значення АФ. Дані представлено в таблиці 3.8.

Розглянуті чинники умовно були розділені на групи в залежності від значення відношення шансів. До групи материнських факторів *дуже високого ризику впливу* на перинатальні стани ПН дітей, що пов'язані з порушенням ПАК, потрапили: фето-плацентарна дисфункція, гестоз другої половини вагітності. Для цих факторів ВШ та АФ перевищують 10,0 і 50% відповідно (див. табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Материнські чинники ризику, що впливали на перинатальний стан дітей,
пов'язаний з порушенням амінокислотного профілю
в ранньому неонатальному періоді

Фактор ризику	ВШ	ДІ	АФ, %	Р
Фето - плацентарна недостатність	26,8	8,8-81,5	67,60% ±10,00%	<0,001
Гестоз 2 половини	9,1	3,0-27,3	50,10% ±11,40%	<0,001
Гестоз 1 половини	7,6	2,3-25,4	46,60% ±12,70%	<0,001
Хронічні незапальні гінекологічні захворювання	7,0	1,4-35,5	44,40% ±16,80%	<0,01
Маловоддя	5,8	1,1-30,4	41,00% ±17,70%	<0,05
Анемія вагітних	5,5	1,9-15,8	40,20% ±11,90%	<0,001
Загроза переривання 1 половини	5,2	1,9-14,1	38,80% ±11,40%	<0,001
Хронічні хвороби серцево-судинної системи	4,1	1,8-9,7	33,40% ±10,00%	<0,001
Загроза переривання 2 половини вагітності	3,2	1,4-7,3	27,60% ±9,60%	<0,005

До групи материнських факторів *високого ризику впливу* на перинатальні стани ПН дітей, пов'язані з порушенням профілю амінокислот, відносяться: гестоз першої половини вагітності, хронічні незапальні гінекологічні захворювання, маловоддя, анемія вагітних та загроза переривання 1 половини

вагітності. Для цих факторів ВШ та АФ в межах 5,0 – 10,0 і > 37 – 50% відповідно (див. табл. 3.8).

Чинники ризику зі значенням показників до 5,0 і 37% відповідно були віднесені до групи материнських факторів *низького ризику* розвитку (*фонові чинники*) порушень амінокислотного обміну: хронічні хвороби серцево-судинної системи у матері, загроза переривання 2 половини вагітності (див. табл. 3.8).

Таблиця 3.9

Чинники ризику, що не впливають на перинатальний стан передчасно народжених дітей, пов'язаний з порушенням амінокислотного профілю в ранньому неонатальному періоді

Превентивні чинники	ВШ	ДІ
Респіраторний дистрес-синдром	7,5	0,8-69,3
Холестаз	5,5	0,5-54,3
Жовтяниця за рахунок прямої гіпербілірубінемії	5,5	0,5-54,3
Діти з малою масою відповідно до терміну гестації	5,5	0,5-54,3
Шкідливі звички під час вагітності	5,5	0,5-54,3
Затримка внутрішньоутробного розвитку плода	5,5	0,5-54,3
Підвищення креатиніну	3,7	0,6-21,0
Хронічні захворювання шкіри	3,6	0,3-40,4
Хронічні алергічні захворювання	2,7	0,4-16,8
Хронічні хвороби шлунково-кишкового тракту	2,5	0,9-7,4
Гемолітична хвороба новонароджених	1,8	0,3-9,2
Підвищення лужної фосфатази	1,8	0,2-12,9
Гіперглікемія	1,8	0,2-12,9
Гострі респіраторні захворювання під час вагітності	1,8	0,7-4,5
Діабетична фетопатія	1,7	0,1-28,4
Гестаційний цукровий діабет	1,7	0,1-28,4
Пологова травма (кефалогематома)	0,9	0,1-9,7
Рання анемія передчасно народжених дітей	0,8	0,3-2,3

Водночас, якщо значення 1 входить в межі ДІ, то фактори ризику не мають взаємозв'язку зі змінами амінокислотного обміну в ПН дітей протягом раннього неонатального періоду. При цьому ВШ може мати значення більше або менше 1,0. Дані представлено в таблиці 3.9.

При плануванні та формуванні концепції дисертаційного дослідження ми розуміли, що існують контраверсійні складності, а саме анатомо-фізіологічні особливості, ступінь фізичної та метаболічної/ферментної зрілості ПН, що впливають на виконання та результати розширеного НС в недоношених дітей та немовлят з малою масою тіла при народженні.

Згідно рекомендаціям Настанови CLSI [120] проведення РНС припадає на кінець раннього та початок пізнього неонатального періодів для ПН немовлят, тому для дітей з перинатальною патологією існує підвищений ризик отримання хибнонегативних та хибнопозитивних результатів, що пов'язано із одночасним впливом багатьох відомих потенційних факторів, таких як парентеральне харчування, інфузійна терапія, медикаменти (антибактеріальна, проти судомна, гормональна терапія), склад харчових сумішей тощо. Заздалегідь це було враховано та за планом і дизайном дисертаційного дослідження включені новонароджені без перелічених постнатальних процедур.

Оскільки у немовлят І групи діагностовано перинатальні та постнатальні патологічні стани та захворювання, які ймовірно потенційно, можуть вплинути на результати РНС, ми включили їх як фактори ризику в дослідження з рівнем доказовості "В" - подовжнє клінічне дослідження "Випадок-контроль" під час аналізу анте-, пери- та постнатальних факторів ризику, що впливали на результати РНС.

В результаті проведеного аналізу до групи факторів *дуже високого ризику* впливу на результати РНС в ПН дітей потрапили: однократна та повторна блювота перетравленим молоком, підвищенні рівні АЛТ, АСТ, шлунковий залишок > 50% від попереднього об'єму харчування, збільшення обводу живота на ≥ 2 см, порушення толерантності до ЕХ. Для цих факторів ВШ та АФ перевищують 10,0 і 50% відповідно. Дані представлено в таблиці 3.10.

До групи факторів *високого ризику* впливу на результати РНС відносяться: підвищення сечовини, асфіксія середнього ступеня, вроджена пневмонія. Для цієї групи факторів ВШ та АФ в межах 5,00 – 10,00 та > 37% – 50% відповідно (див. табл. 3.10).

Чинники ризику зі значенням показників до 5,0 і 37% відповідно були віднесені до групи факторів *низького ризику* впливу (*фонові чинники*) на результати РНС: загальний білок, гіпоксично - ішемічна енцефалопатія, гіпоглікемія новонародженого, жовтяниця у новонародженого, пов'язана з передчасним народженням.

Отже, у результаті проведеного дослідження отримана інформація про потенційні материнські, анте-, перинатальні фактори, що впливають на перинатальні та постнатальні стани в ПН дітей, що пов'язані з порушенням ПАК, а також на результати РНС.

Крім того, вдалося їх підтвердити (це стосується загально відомих чинників), а також доповнити та уточнити.

Серед материнських факторів *дуже високого* та *високого ризику* впливу на перинатальні стани ПН, що пов'язані з порушенням ПАК, відносяться: ФПН, гестоз 2 половини вагітності, а також гестоз 1 половини вагітності, хронічні незапальні гінекологічні захворювання, маловоддя, анемія вагітних та загроза переривання 1 половини вагітності.

Водночас, на результати розширеного неонатального скринінгу у передчасно народжених новонароджених можуть впливати: однократна та повторна блювота перетравленим молоком, підвищенні рівні АЛТ, АСТ, шлунковий залишок > 50% від попереднього об'єму харчування, збільшення обводу живота на ≥ 2 см, порушення толерантності до ентерального харчування, а також підвищення сечовини, асфіксія середнього ступеня, вроджена пневмонія, що обов'язково слід враховувати при проведенні розширеного неонатального скринінгу у передчасно народжених дітей.

Таблиця 3.10

Значущі чинники ризику, що впливали на результати РНС у передчасно народжених дітей у ранньому неонатальному періоді

Фактор ризику	ВШ	ДІ	АФ, %	P
Повторна блювота перетравленим молоком	23,8	5,1-110,4	63,20% ±12,10%	<0,001
Підвищення АЛТ	22,2	2,7-180,7	59,80% ±15,30%	<0,001
Підвищення АСТ	21,5	4,6-100,2	61,80% ±12,40%	<0,001
Шлунковий залишок >50% від попереднього об'єму харчування	15,7	3,3-73,9	57,40% ±13,40%	<0,001
Збільшення обводу живота на ≥2 см	13,3	4,7-37,4	57,00% ±10,40%	<0,001
Порушення толерантності до ентерального харчування	12,4	4,9-30,9	54,90% ±9,50%	<0,001
Блювота перетравленим молоком	9,7	3,7-25,1	51,30% ±10,20%	<0,001
Підвищення сечовини	9,5	2,0-46,7	49,80% ±15,30%	<0,005
Асфіксія середньої ступені	6,3	1,6-24,7	42,60% ±14,70%	<0,005
Вроджена пневмонія	5,4	1,3-21,7	39,70% ±15,30%	<0,01
Зниження загального білку	4,8	1,5-14,9	37,10% ±13,00%	<0,005
Гіпоксично - ішемічна енцефалопатія	3,6	1,6-8,2	30,10% ±9,40%	<0,005
Гіпоглікемія новонародженого	3,1	1,3-7,4	26,90% ±10,50%	<0,05
Жовтяниця у новонародженого, пов'язана з передчасним розродженням	2,5	1,1-6,0	22,20% ±10,50%	<0,05

Клінічна картина значних порушень ПАК у новонароджених не має специфічних клінічних проявів. Симптоми варіюють від легких (наприклад, млявість, порушення засвоєння ЕХ, пролонгована жовтяниця та затримка психомоторного розвитку в майбутньому) до так званих «катастроф неонатального періоду» [145, 146]. До найбільш поширених симптомів відносять: ураження ЦНС з летаргією, апное та судомними нападами, які мають тенденцію до прогресування та не купуються стандартною проти судомною терапією [147, 148]. Тому у деяких випадках складно встановити причино-наслідковий характер цих порушень, що є вкрай важливим для встановлення клінічного діагнозу. Хоча зрозуміло, що в будь-якому випадку можна отримати у дитині результат РНС такий, що не відповідає нормі.

Занепокоєння викликають незрілість ферментів печінки, які протягом декількох тижнів можуть формувати або спричиняти порушення амінокислотного обміну, оскільки, саме незрілість ферментів є причиною зменшення швидкості обміну амінокислот, що провокує їх підвищення, або дефіцит. На тлі транзиторної морфо – функціональної незрілості у ПН дітей потенційно прогнозованими є підвищення рівнів ряду АК (метіоніну, тирозину, фенілаланіну, гомоцистину та ін.), які значною мірою негативно впливають на функціонування гепатобіліарної системи [149, 150].

У випадку дітей І групи підвищені показники АСТ, АЛТ є факторами дуже високого ризику, а збільшення рівнів лужної фосфатази – високого ризику впливу на результати РНС, що повністю підтверджує зазначені припущення. Тому, ці показники слід враховувати при проведенні РНС, а при підвищенні АСТ, АЛТ, лужної фосфатази, ймовірно, перенести обстеження дитини до їх нормалізації.

Наступним кроком було порівняння отриманих даних щодо материнських, анте-, перинатальних факторів ризику зі вже відомими чинниками, що впливають на результати РНС. Для того проведено зіставлення наших результатів із даними, представленими в таблиці 3.11, де наведений доказово доведений перелік факторів, що потенційно впливають на результати та інтерпретацію РНС у ПН дітей [151].

Представлені показники у таблиці 3.11 свідчать про значну кількість чинників, що можуть впливати на хибнопозитивні/хибнонегативні результати значень вмісту маркерних речовин у сухих плямах крові (cut-offs), встановлених при аналізі результатів РСН у ПН немовлят, при чому їх тривалість їх впливу різноманітний. Аналізуючи таблицю, звертає увагу перелік тяжких, зокрема загрозливих для життя новонароджених станів і захворювань, використання складних препаратів і методів лікування, які здатні впливати на результати РНС.

Хоча ПН діти, що увійшли до нашого дослідження, не мали подібних тяжких станів і лікувальних процедур (група виключення), при порівнянні результатів дисертаційного дослідження із даними таблиці 3.11. встановлений збіг лише по асфіксії при народженні (в нашому випадку - середнього ступеня). Щодо гострого дистрес-синдрому, гіпоглікемії, то ці порушення не впливають на маркери саме амінокислотного обміну при РНС, що повністю збігається з даними таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

Чинники, що впливають на результати скринінгових тестів
у передчасно народжених дітей

Чинники	Рівень діагностичних маркерів	Захворювання, що підозрюється	Тривалість впливу фактору
Важка гіпоксія	TSH (підвищений)	Вроджений гіпотиреоз	до моменту одужання
	17-ОНР (підвищений)	Адреногенітальний синдром	
	IRT (підвищений)	Муковісцидоз	
Незрілість регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи	TSH (підвищений)	Вроджений гіпотиреоз	до моменту одужання
	17-ОНР (підвищений)	Адреногенітальний синдром	
	IRT (підвищений)	Муковісцидоз (хибнопозитивний)	
Незрілість ферментів печінки	Галактоза (підвищений)	Галактоземія (хибнопозитивний)	3-4-тижні, може продовжуватись до 12-тижневого віку
	Метіонін (підвищений)	Гомоцистеїнурія та Гіперметіонінемія (хибнопозитивні)	
	Тирозин (підвищений)	Тирозинемія (хибнопозитивний)	

Незрілість ниркової системи	17-ОНР (підвищений)	Адреногенітальний синдром (хибнопозитивний)	до моменту одужання
	Амінокислоти (підвищені)	Аміноацидопатії (хибнопозитивні)	
Йододефіцит	TSH (підвищений)	Вроджений гіпотиреоз (хибнопозитивний, або транзиторний)	до моменту одужання
Захворювання печінки	Біотинідаза (знижений)	Дефіцит біотинідази (хибнопозитивний)	до моменту одужання
	Галактоза (підвищений)	Галактоземія (хибнопозитивний)	
	Метіонін (підвищений)	Гомоцистеїнурія та Гіперметіонінемія (хибнопозитивні)	
	Фенілаланін (підвищений)	Фенілкетонурія (хибнопозитивна)	
	Тирозин (підвищений)	Тирозинемія (хибнопозитивний)	
Меконіальний ілеус, перфорація кишечника, дефекти черевної стінки	IRT (знижений)	Муковісцидоз (хибнонегативний)	невідома
Септичні стани Гострий дистрес-синдром Гіпоглікемія Біліарна атрезія Трисомії 13,18 та 21 хромосом	IRT (підвищений)	Муковісцидоз (хибнопозитивний)	до моменту одужання
	TREC (знижений)	SCID (важкий комбінований імунodefіцит); або Т-клітинна лімфопенія (хибнопозитивні)	
Препарати карнітину	Ацилкарнітини (підвищений)	FAOD (хибнопозитивні), Порушення обміну карнітину (хибнонегативний)	2-3 тижні після припинення лікування
Введення дофаміну	ТТГ (знижений)	Вроджений гіпотиреоз (хибнонегативний)	Поки медикаментозна терапія не припиняється
Вплив йоду з препарату повідон-йод при підготовці до народження, або після пологів	T4 (знижений) ТТГ (підвищений)	Вроджений гіпотиреоз (хибнопозитивний або транзиторний)	2–6 тижнів після останнього введення

Парентеральне харчування	АА, АС, жирні кислоти, ОА (в нормі)	Катаболічний стан компенсований або скорегований, що призводить до отримання хибнонегативних результатів для деяких FAOD, органічних ацидемій, аміноацидопатій.	24–72 години після введення
	АА (підвищений)	Порушення обміну АК (хибнопозитивний)	
	Жирні кислоти (підвищені)	FAOD (хибнопозитивні)	
	Карнітин (знижений)	Низький вміст вільного карнітину в повторних зразках, коли попередні результати нормальні	
Переливання препаратів крові	Біотинідаза (в нормі)	BIOT (хибнонегативний, або непридатний для оцінки, якщо відомо про переливання крові)	Від 3 днів до 1 тижня
Екстракорпоральна мембранна оксигенація Інфузійна терапія в великих обсягах	GALT (в нормі)	GAL (хибнонегативний, або непридатний для інтерпретації, якщо відомо про переливання крові)	120 днів після останньої трансфузії
	Гемоглобін (в нормі)	Гемоглобінопатії (хибнонегативний результат, або відстрочення виконання, якщо відомо про переливання крові)	
	TREC (знижений)	SCID і Т-клітинна лімфопенія (хибнопозитивна, або сумнівний, якщо наявні дані про переливання крові)	
	T4 (в нормі або підвищений) TSH (в нормі або знижений)	Вроджений гіпотиреоз (хибнонегативний через T4 у продуктах крові)	2 тижні (період напіввиведення T4)
Стероїди (наприклад, преднізолон, бетаметазон, дексаметазон)	T4 (знижений) ТТГ (знижений)	Вроджений гіпотиреоз (хибнонегативний)	Залежно від використаного стероїду, дозування та тривалості введення
	17-ОНР (знижений)	Адреногенітальний синдром (хибнонегативний)	

Руйнування ферментів під дією спеки, високої вологості, або затримка виконання обстеження	Біотинідаза (підвищена активність)	Дефіцит біотинідази (<i>хибнопозитивний</i>)	
	GALT (знижена активність)	Галактоземія (<i>хибнопозитивна</i>)	
Лікування антибактеріальними препаратами (цефотаксим)	C14, C16, C18:1 (підвищені) C14:1 (підвищений)	CACT, CPT2 (<i>хибнопозитивний</i>) VLCAD (<i>хибнопозитивний</i>)	Поки медикаментозна терапія не припиняється
Забруднення антисептиками тест-карток. Материнський AFLP, або HELLP-синдромом Добавки олії МСТ, карнітину, лікування вальпроєвою кислотою	C8, C6, C10, C6-DC (підвищені)	MCAD (<i>хибнопозитивний</i>)	2-3 тижні після припинення лікування

Відомо, що концентрації АК виступають ключовими індикаторами амінокислотного метаболізму. Дослідження рівнів цих речовин у недоношених дітей допомагає виявити метаболічні зміни, що можуть бути пов'язані з різноманітними факторами, та навпаки, при наявності факторів можна встановити ризик і формування метаболічних змін [152]. Вимірювання концентрацій АК дозволяє додатково та інформативно аналізувати процеси метаболізму та знаходити взаємозв'язки між значеннями метаболітів і такими показниками, як ГВ, маса при народженні, анамнез матері, постнатальні фактори, обсяг та якість засвоєння спожитих поживних речовин, а також клінічні й лабораторні параметри та показники росту.

Для остаточного визначення фактичних факторів ризику як розвитку порушень амінокислотного обміну, так і впливу на результати РНС у ПН дітей необхідна розробка прогностичної моделі на підставі статистичної обробки отриманих даних.

Висновки до розділу 3:

В ході дослідження виявлено значущі відмінності в стані здоров'я дітей з відхиленнями ПАК та без протягом раннього неонатального періоду.

Новонароджені основної групи з порушеннями ПАК, встановленому після проведеного НС, протягом раннього неонатального періоду мали нижчу медіану маси тіла на 7-му добу життя, більш значну втрату маси тіла в ранньому неонатальному періоді, повільне її відновлення, а також затримку фізіологічної адаптації до ЕХ, що відобразилося на кривій прибавки маси тіла. При подальшому аналізі виявилося, що саме новонароджені цієї групи мали тригерні чинники ризику, які призводили до порушення функції шлунково-кишкового тракту, становлення системи травлення протягом раннього неонатального періоду.

В залежності від маси при народженні, важкості перинатальних захворювань та об'єму лікувальних та діагностичних заходів, середній термін перебування дітей у лікувальному закладі 1 групи склав 14 ± 7 діб (min – 7, max – 21 днів), у малюків 2 групи 8 ± 5 (min – 3, max – 13 днів).

У результаті ретроспективного аналізу особливостей ранньої постнатальної адаптації та захворюваності новонароджених основних груп встановлено, що ПН діти зі встановленими порушеннями амінокислотного обміну по результатах РНС мали відмінності за клінічним станом і біохімічним профілем загальних показників у порівнянні з групою здорових новонароджених без відхилень результатів РНС.

Встановлено, що майже кожна 2 дитина I групи (54,76%) народилася в стані помірної асфіксії з реалізацією ГІЕ переважно через 48 годин. Водночас, як помірна асфіксія при народженні та ГІЕ через 48 годин мали місце лише у кожній 4-ій дитини (25%) II групи.

У дві третіх дітей зі встановленими порушеннями ПАК по результатах РНС провідним патологічним перинатальним станом було порушення толерантності до ЕХ, при чому розлади становлення процесів травлення відзначалися з перших діб життя при збільшенні об'єму ЕХ. Протягом раннього

неонатального періоду були виділені наступні клінічні прояви: блювота перетравленим молоком у 23 новонароджених (54,76%), повторна блювота перетравленим молоком в 17 випадках (40,48%), збільшення обводу живота ≥ 2 см перед годуванням - у 23 немовлят (54,76%), шлунковий залишок $> 50\%$ від попереднього об'єму харчування у 13 дітей (30,95%). Щодо отриманих біохімічних показників на 7-му добу життя, то максимальні значення ферментів печінки у немовлят І групи були збільшені майже в два рази, сечовини, лужної фосфатази – у півтора рази в порівнянні з дітьми без порушень ПАК.

У результаті проведеного дослідження отримана інформація про материнські, анте-, перинатальні фактори, що впливають на перинатальні та постнатальні стани в ПН дітей, що пов'язані з порушенням ПАК, а також на результати РНС. Крім того, вдалося їх узагальнити, а також доповнити та уточнити.

Серед материнських факторів *дуже високого та високого ризику* впливу на перинатальні стани ПН дітей, що пов'язані з порушенням ПАК, відносяться: ФПН, гестоз 2 половини вагітності, а також гестоз першої половини вагітності, хронічні незапальні гінекологічні захворювання, маловоддя, анемія вагітних та загроза переривання першої половини вагітності. Тобто діти з наявними переліченими материнськими факторами повинні входити до групи ризику з розвитку порушень ПАК та мати більш прискіпливе спостереження лікарем педіатром до та після виписки зі стаціонару.

На результати РНС в ПН дітей можуть впливати: однократна та повторна блювота перетравленим молоком, підвищенні рівні АЛТ, АСТ, шлунковий залишок $> 50\%$ від попереднього об'єму харчування, збільшення обводу живота на ≥ 2 см, порушення толерантності до ЕХ, а також підвищення сечовини, асфіксія середнього ступеня, вроджена пневмонія, що обов'язково слід враховувати при проведенні РНС ПНД.

Для остаточного визначення фактичних факторів ризику як розвитку порушень амінокислотного обміну, так і впливу на результати РНС у ПН дітей

необхідна розробка прогностичної моделі на підставі статистичної обробки отриманих даних.

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1. Znamenska, T. K., Vorobiova, O. V., Kuznetsov, I. E., Holota, T. V., Kryvosheieva, V. V., Kremezna, A. V., Lysenko, O. S., Lastivka, I. V., Kyrylova, L. H., Yuzva, O. O., & Kaspruk, O. V. (2020). Optyimizatsiia diahnostyky spadkovykh khvorob obminu rehovyn pry pozytyvnykh rezultatach rozshyrenoho neonatanoho skryningu [Optimization of the diagnosis of inherited metabolic disorders with positive results of expanded neonatal screening]. *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*, 10(2[36]), 19–28. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2>
2. Vorobiova, O. V., & Kryvosheieva, V. V. (2023). Amino acid exchange as an integral part of the growth of preterm babies (literature review). *Modern Pediatrics. Ukraine*, 7(135), 87–93. <https://doi.org/10.15574/SP.2023.135.87>
3. Znamenska, T. K., Vorobiova, O. V., Kuznetsov, I. E., Lastivka, I. V., Holota, T. V., Kryvosheieva, V. V., Kremezna, A. V., Obod, M. V., Samoilenko, I. H., Davydiuk, V., Marushko, Yu. V., Pokhylko, V. I., Kyrylova, L. H., Nikulina, L. I., Shveikina, V. B., Miroshnykov, O. O., Yuzva, O. O., Zbrozhyk, Y. V., & Holiuk, K. (2023). Onovleni klinichni protokoly zi spadkovykh porushen obminu zhyrnykh kyslot: zvedeni dani z mizhnarodnykh klinichnykh nastanov. **Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*, 13*(1[47]), 60–87. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.9>

РОЗДІЛ 4

СТАН ПРОФІЛЕЙ АМІНОКИСЛОТ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ В РАННЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

4.1. Аналіз частоти і характеру змін показників профілю амінокислот у передчасно народжених дітей за даними тандемної мас-спектрометрії при проведенні неонатального скринінгу.

Ключовим дослідженням III етапу дисертаційної роботи стало визначення частоти і характеру змін показників профілю амінокислот у передчасно народжених дітей за даними тандемної мас-спектрометрії при проведенні розширеного неонатального скринінгу. У ході виконання завдання проаналізовано 16 показників, які є діагностичними маркерами 12 спадкових хвороб обміну речовин, а саме: фенілкетонурія, тирозинемія I типу, тирозинемія II типу, тирозинемія III типу, гомоцистинурія, хвороба кленового сиропу, некотична гіпергліцинемія, цитрулінемія I типу, цитрулінемія II типу, аргінінемія, аргініносукцинатна ацидемія/ацидурія, гіперметіонінемія.

Значення досліджених маркерів і встановлені референтні інтервали для ПН дітей обох груп, що знаходилися від народження на грудному вигодовуванні, представлено в таблицях 4.1 та 4.2. Слід зазначити, що від початку формування груп обстеження дітей, ми орієнтувалися на отримані результати діагностичних аналітів профілю амінокислот.

Наступним кроком було порівняння концентрацій діагностичних аналітів між дітьми досліджених груп. В результаті були встановлені вірогідно достовірні відмінності по 4 основних лабораторних показниках: *Arginine*, *Citruline*, *Citruline/Tyrosine*, *Methionine/Phenylalanine*. Дані представлені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.1

Референтні інтервали діагностичних аналітів амінокислотного профілю
у дітей І групи

	Діагностичний аналіт	Медіан а	Міжквартильн ий інтервал	2,5-97,5 процентелі в	Мін.	Макс.
1	Arginine	35,884	22,669-62,104	0,327- 95,494	9,189	137,742
2	Citruline/Arginine	0,543	0,317-0,958	0,159-3,082	0,120	4,600
3	Citruline	16,566	13,317-22,603	7,674- 69,424	4,726	89,632
4	Citruline/Tyrosine	0,233	0,141-0,380	0,032-0,480	0,021	0,882
5	Glycine	348,538	278,098- 417,860	146,575- 740,011	117,02 7	1011,18 1
6	Leucine	126,392	83,981-178,957	67,252- 228,255	64,764	234,224
7	Leucine/Phenylalanine	2,572	2,025-3,338	1,065-4,437	0,747	6,096
8	Methionine	18,491	14,089-27,357	7,598- 77,339	5,125	162,331
9	Methionine/Leucine	0,150	0,123-0,205	0,059-0,855	0,057	0,872
10	Methionine/ Phenylalanine	0,403	0,262-0,561	0,181-1,129	0,079	3,191
11	Phenylalanine	50,525	36,272-69,306	1,282- 130,141	1,000	215,917
12	Tyrosine/Phenylalanine	1,687	1,397-2,194	0,754-7,261	0,753	9,856
13	Tyrosine	72,959	59,557-112,811	39,242- 471,551	26,339	610,921
14	Valine/Phenylalanine	1,930	1,258-2,299	0,852-3,803	0,713	4,037
15	Valine	85,140	51,700-145,722	44,421- 214,748	39,442	237,688
16	Arginine/Ornithine	0,171	0,111-0,249	0,070-0,505	0,069	0,560

Таблиця 4.2

Референтні інтервали діагностичних аналітів амінокислотного профілю
у дітей II групи

	Діагностичний аналіт	Медіан а	Міжквартильн ий інтервал	2,5-97,5 процентелів	Мін.	Макс.
1	Arginine	24,361	18,171-32,393	9,955-55,933	9,364	65,735
2	Citruline/Arginine	0,597	0,466-0,845	0,287-1,605	0,232	1,855
3	Citruline	13,342	10,622-18,125	7,877-30,913	7,106	41,532
4	Citruline/Tyrosine	0,167	0,126-0,215	0,069-0,382	0,059	0,520
5	Glycine	358,591	288,472- 448,629	218,070- 613,083	209,69 8	1006,78 5
6	Leucine	132,092	105,588- 153,863	88,693- 193,253	83,117	252,306
7	Leucine/Phenylalanine	2,358	2,152-2,706	1,632-3,902	1,502	5,045
8	Methionine	15,792	14,152-21,024	9,004-32,697	8,654	41,561
9	Methionine/Leucine	0,141	0,109-0,170	0,069-0,286	0,059	0,291
10	Methionine/ Phenylalanine	0,319	0,2683-0,370	0,186-0,671	0,127	0,767
11	Phenylalanine	52,375	45,267-63,168	35,796- 87,871	30,154	90,132
12	Tyrosine/Phenylalanine	1,641	1,230-2,1363	0,920-2,826	0,671	4,437
13	Tyrosine	91,614	66,690-107,317	50,619- 176,228	43,493	178,367
14	Valine/Phenylalanine	1,790	1,546-2,087	1,189-2,738	0,955	2,923
15	Valine	95,755	78,1502- 123,230	59,478- 142,496	55,390	146,548
16	Arginine/Ornithine	0,148	0,109-0,183	0,045-0,306	0,037	0,990

Таблиця 4.3

Медіана та міжквартильний інтервал діагностичних аналітів

№	Показник	Група I n = 42	Група II n = 72	p
1	Arginine	35,884 (22,669-62,104)	24,361 (18,171-32,393)	0,005
2	Citruline/Arginine	0,543 (0,317-0,958)	0,597 (0,466-0,846)	0,341
3	Citruline	16,566 (13,318-22,604)	13,343 (10,623-18,125)	0,006
4	Citruline/Tyrosine	0,233 (0,142-0,381)	0,167 (0,127-0,216)	0,007
5	Glycine	348,538 (278,099-417,86)	358,591 (288,473-448,63)	0,626
6	Leucine	126,392 (83,981-178,958)	132,092 (105,589-153,864)	0,601
7	Leucine/Phenylalanine	2,573 (2,025-3,338)	2,359 (2,152-2,707)	0,245
8	Methionine	18,491 (14,09-27,357)	15,792 (14,153-21,024)	0,059
9	Methionine/Leucine	0,15 (0,123-0,206)	0,142 (0,109-0,17)	0,056
10	Methionine/Phenylalanine	0,403 (0,263-0,562)	0,319 (0,268-0,37)	0,015
11	Phenylalanine	50,526 (36,273-69,306)	52,375 (45,268-63,168)	0,391
12	Tyrosine/Phenylalanine	1,687 (1,397-2,194)	1,641 (1,231-2,136)	0,47
13	Tyrosine	72,96 (59,558-112,812)	91,614 (66,691-107,318)	0,272
14	Valine/Phenylalanine	1,931 (1,258-2,299)	1,79 (1,547-2,087)	0,481
15	Valine	85,14	95,756	0,385

		(51,7-145,722)	(78,15-123,23)	
16	Arginine/Ornithine	0,171 (0,112-0,25)	0,149 (0,11-0,184)	0,053

Найбільш значущі відхилення від референтних норм спостерігались у наступних показниках: *Arginine* (M: 35,884 (22,669-62,104), $p < 0,005$), *Citruline* (M: 16,566 (13,318-22,604), $p < 0,006$), *Citruline/Tyrosine* (M: 0,233 (0,142-0,381), $p < 0,007$), *Methionine/Phenylalanine* (M: 0,403 (0,263-0,562), $p < 0,015$).

Найбільш часті відхилення спостерігались показників *Arginine* (M: 35,884 (22,669-62,104), $p < 0,005$), *Methionine* (M: 18,491 (14,09-27,357), $p < 0,059$), *Methionine/Leucine* (M: 0,15 (0,123-0,206), $p < 0,056$).

За результатами проведеної ТМС встановлені значущі відхилення показників амінокислотного обміну саме у дітей І групи.

Так: Медіана *Arginine* у групі II становить 24,361, у дітей І групи – 35,884, що у 1,5 рази вище ніж у II групі, при $p < 0,005$.

Медіана *Citruline* у групі II становить 13,343, у дітей І групи – 16,566, що у 1,2 рази вище ніж у II групі, при $p < 0,006$.

Медіана *Citruline/Tyrosine* у групі II становить 0,167, у дітей І групи – 0,233, що у 1,4 рази вище ніж у II групі, при $p < 0,007$.

Медіана *Methionine/Phenylalanine* у групі II становить 0,319, у дітей І групи – 0,403, що у 1,3 рази вище ніж у II групі, при $p < 0,015$.

Зазначені вище діагностичні аналіти відповідають за ймовірну реалізацію ряду СХОР у новонароджених дітей. Зокрема зміна концентрацій *Arginine* (аргінін) та *Citruline* (цитрулін) можуть вказувати на наявність захворювань циклу сечовини. Значне підвищення рівню аргініну є маркером аргінінемії / гіперамонемії при дефіциті ферменту ARG1. Проте концентрація аргініну може бути також знижена при всіх інших порушеннях циклу сечовини. Наростання рівню цитруліну може вказувати на класичну цитрулінемію (1 тип, при дефіциті ферменту ASS1) [153, 154].

Помірне підвищення рівня цитруліну в плазмі разом із наростанням співвідношення треонін/серин спостерігається при дефіциті цитрину (цитрулінемія 2, або неонатальний внутрішньопечінковий холестаз). Більш помірно (приблизно у 2-5 рази) приріст рівню цитруліну в сухих плямах крові спостерігається при аргінінянтарній ацидурії / ацидемії (дефіцит ферменту ASL), а також може бути одним із маркерів захворювання дефіцит піруваткарбоксилази, із групи порушень метаболізму пірувату та глюконеогенезу [155 - 160].

Зміна показника Citruline/Tyrosine (цитрулін/тирозин - молярне співвідношення) в сухих плямах крові є вторинним маркером дефіциту піруваткарбоксилази та ряду захворювань циклу сечовини: аргініноянтарної ацидурії, дефіцит карбамоїл-фосфатсинтази, цитрулінемії 1 та 2 типів, дефіцит орнітинкарбімоїлтрансферази [161].

Значне збільшення співвідношення Methionine/Phenylalanine (метіонін/фенілаланін – молярне співвідношення) є одним із основних маркерів гомоцистинурії, гіперметіонінемії, дефіциту метилентетрагідрофолатредуктази, дефіциту метилкобаламіну та гомоцистинурії-мегалобластної анемії, а також це є вторинним (додатковим) маркером метилмалонової ацидурії [162, 163].

Клінічно значущі порушення метаболізму циклу сечовини проявляються у новонароджених стрімко, з прогресуючим неврологічним дефіцитом в наслідок гіперамоніємії, яка і призводить до так званої «катастрофи неонатального періоду», або навіть смерті у неонатальному періоді [163].

Немовлята з природженими поломками циклу сечовини виглядають «здоровими» при народженні, але швидко розвивається набряк головного мозку та пов'язані з ним ознаки: млявість, порушення толерантності до ЕХ, блювота, дефіцит набору маси тіла, гіпер- або гіповентиляція, що призводить до респіраторного алкалозу, гіпотермії, судом, формування неврологічної пози, коми та в найважчих випадках до смерті дитини [163, 164].

У осіб з частковим дефіцитом ферментів, перший розпізнаний клінічний епізод може відкластися на місяці або навіть роки. Хоча клінічні відхилення

дещо відрізняються залежно від конкретного порушення, у більшості пацієнтів епізод гіперамоніємії відзначається втратою апетиту, блюванням, млявістю та відхиленнями в поведінці. Можуть виникати порушення сну, марення, галюцинації, психози (у пацієнтів старшого віку) [165, 166].

Дефіцит цитрину може проявлятися у немовлят у вигляді неонатального внутрішньопечінкового холестазу, з характерними клінічними та загально – лабораторними проявами. Діти віком до одного року мають в анамнезі малу вагу при народженні, з послідуною затримкою зростання та транзиторним внутрішньопечінковим холестазом, гепатомегалією, дифузною жировою дистрофією печінки та паренхіматозною клітинною інфільтрацією, пов'язаною зі змінною функції печінки, її фіброзом, гіпопротеїнемією, зниженням факторів згортання крові, гемолітичною анемією та гіпоглікемією [167, 168].

Дещо іншу клінічну симптоматику проявляють хворі на вроджену аргінінемію. Для даної групи пацієнтів є характерною епізодична гіперамоніємія легкого, рідше середнього ступеня тяжкості, яка не стає настільки серйозною, щоб стати загрозою для життя, або спричинити смерть дитини. Зазвичай народження та грудний період пацієнтів проходять без особливостей, а у віці від одного до трьох років сповільнюється зростання, розвивається спастичність, формується зупинка когнітивного розвитку та подальша втрата раніше набутих навичок. Без лікування захворювання постійно прогресує, призводячи до важкого фізичного та інтелектуального дефіциту [169 - 171].

Таким чином, встановлені відхилення показників амінокислотного обміну саме у дітей I групи за результатами проведеної ТМС свідчать про те, що діагностовані перинатальні стани та захворювання можуть бути наслідком анатомо-функціональної незрілості, на тлі якої має місце транзиторне порушення амінокислотного обміну від народження протягом раннього неонатального періоду. Все це в сукупності впливає на результат РНС, а в деяких випадках може бути дійсно проявами спадкових метаболічних розладів з дебютом саме в ранньому неонатальному періоді.

Чи відповідають особливості клінічного перебігу встановлених відхилень ПАК у дітей основної групи буде розглянуто в наступному розділі.

4.2 Клініко-лабораторне зіставлення характеру змін показників профілю амінокислот за даними тандемної мас-спектрометрії з особливостями перебігу раннього неонатального періоду у передчасно народжених дітей.

Відповідно до літературних даних типового перебігу вроджених захворювань обміну речовин, нами було проаналізовано перебіг раннього неонатального періоду групи ПНД з найбільш вираженими ПАК [172 - 175].

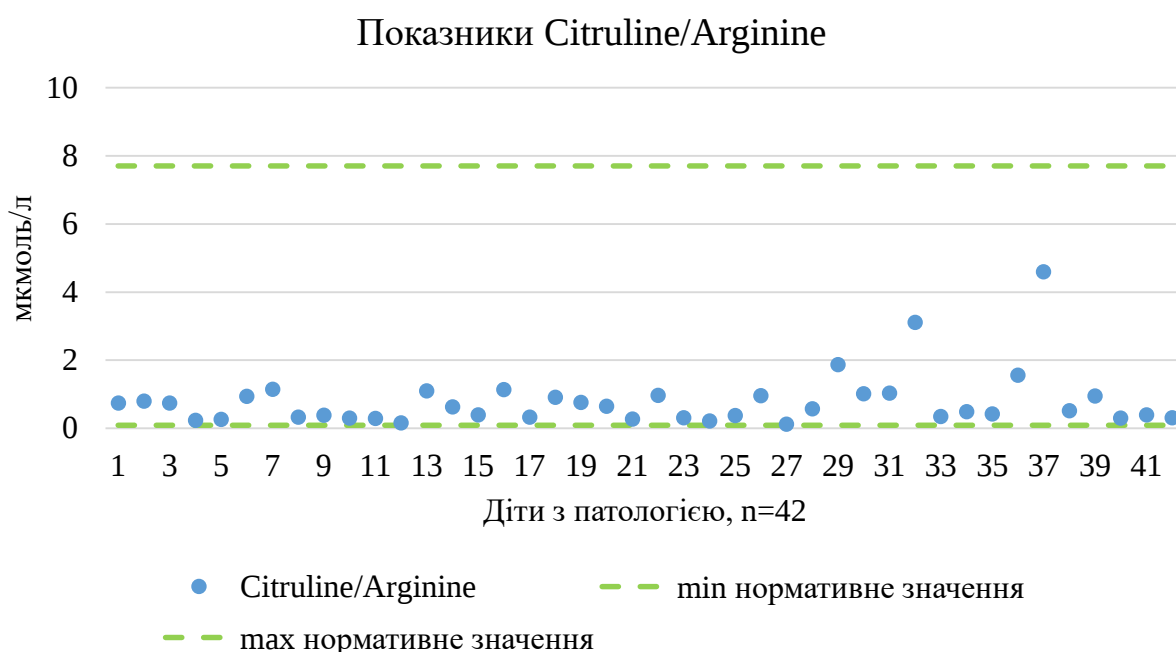
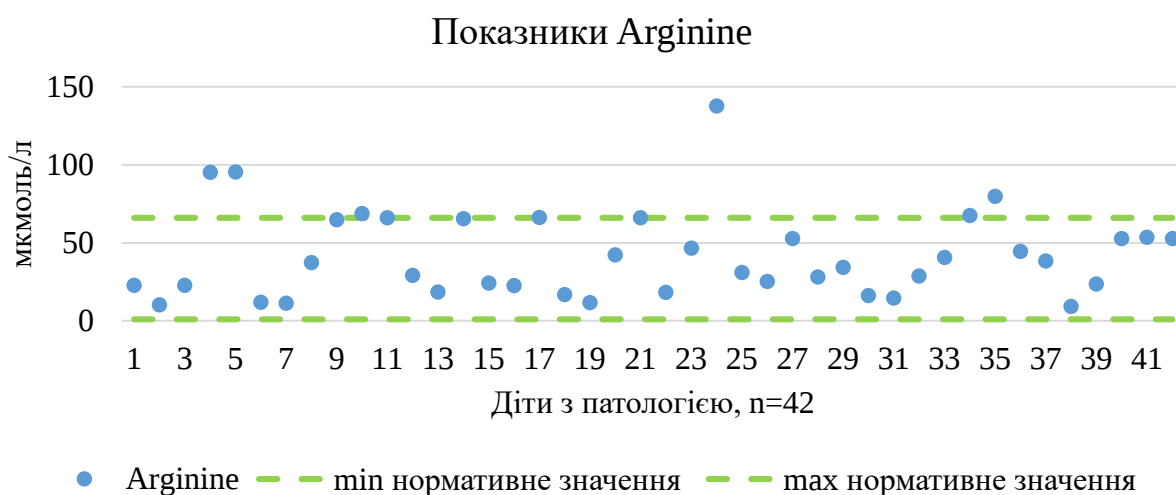
Як впливає з результатів попередньо проведеної клінічної оцінки особливостей перебігу раннього неонатального періоду в обстежених новонароджених найчастішими клінічними симптомами, які ймовірно могли бути предикторами розвитку розладів та вказувати на наявність СХОР були: порушення толерантності до ЕХ, що мало місце у дві третіх дітей першої групи (69,04%), у третини немовлят реєструвався жовтяничний синдром (35,70%).

Оцінка неврологічного статусу немовлят першої групи з порушенням амінокислотного обміну не викликала значного занепокоєння у ранньому неонатальному періоді, так як загальна клінічна картина влучно вписувалась в загальний перинатальний стан ПН малюка. Це можна пояснити тим, що кожна друга дитина першої групи (54,8%) народилася в стані помірної асфіксії з реалізацією ГІЕ переважно через 48 годин, з позитивною динамікою наприкінці раннього неонатального періоду.

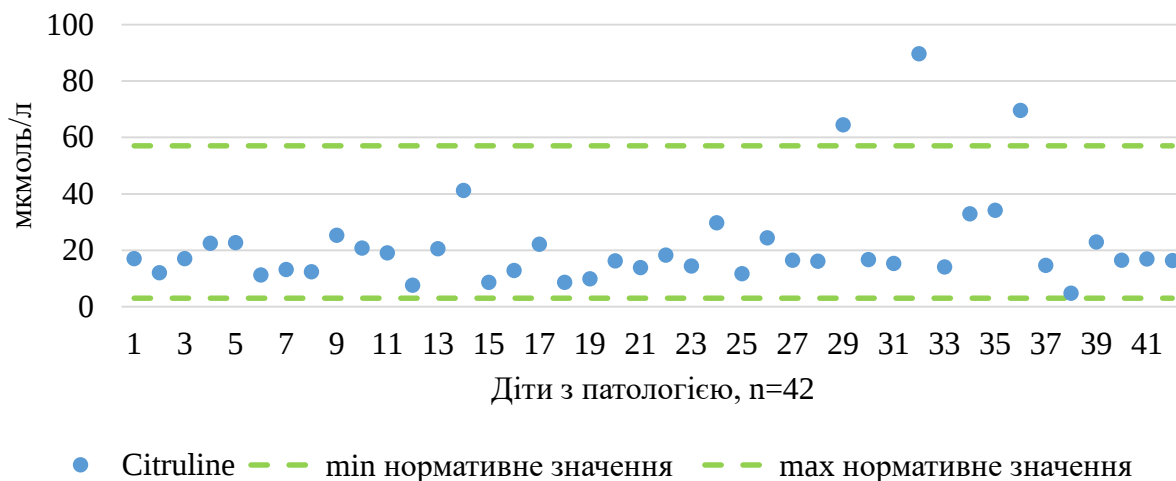
Щодо проаналізованих загально – клінічних біохімічних показників, у дітей зі змінами в профілі амінокислот, то максимальні значення ферментів печінки у немовлят зі зміненим ПАК були збільшені майже в два рази, сечовини, лужної фосфатази – у 1,5 рази, а у третини новонароджених протягом першого тижня життя діагностувалася гіпоглікемія. Натомість показники аміаку входять у референтні інтервали фізіологічних норм. Сукупно, все це імовірно могло

вказувати на формування неонатального холестазу внаслідок розладів становлення процесів травлення та толерантності до ЕХ, перенесених анте-, перинатальної асфіксії і гіпоксії при народженні.

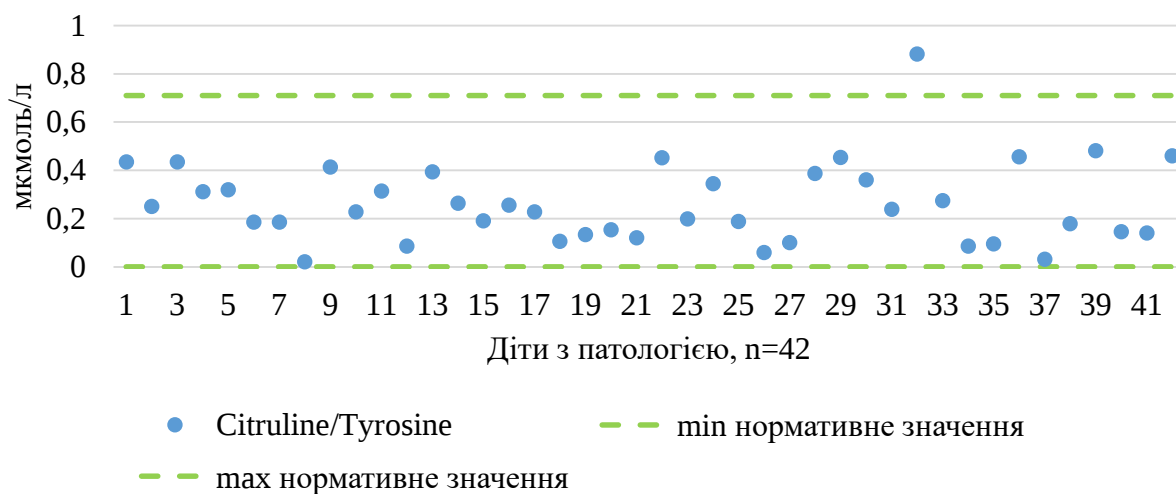
Враховуючи відсутність критичних клінічних симптомів, які вказували б на «катастрофу неонатального періоду» та «помірну» зміну показників ПАК, попередньо можна зробити висновки, що обстежена група дітей мала порушення амінокислотного обміну саме за рахунок транзиторної морфо - функціональної незрілості органів та систем, а також супутньої перинатальної патології. Проте остаточне виключення наявності вродженого метаболічного захворювання потребує проведення уточнюючої вторинної діагностики.



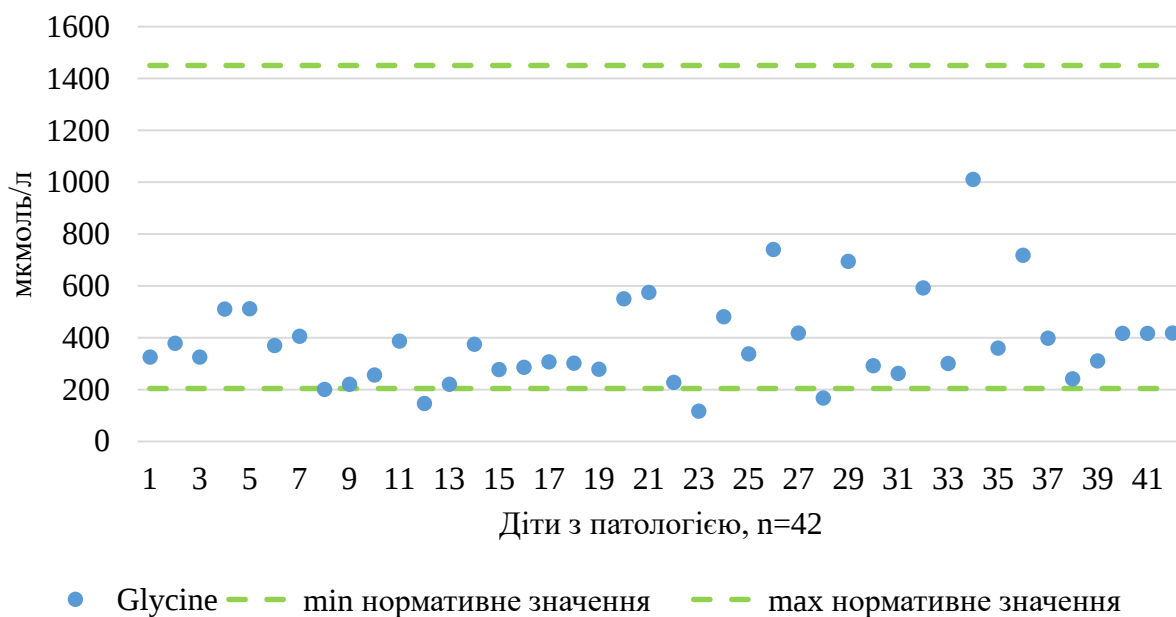
Показники Citruline



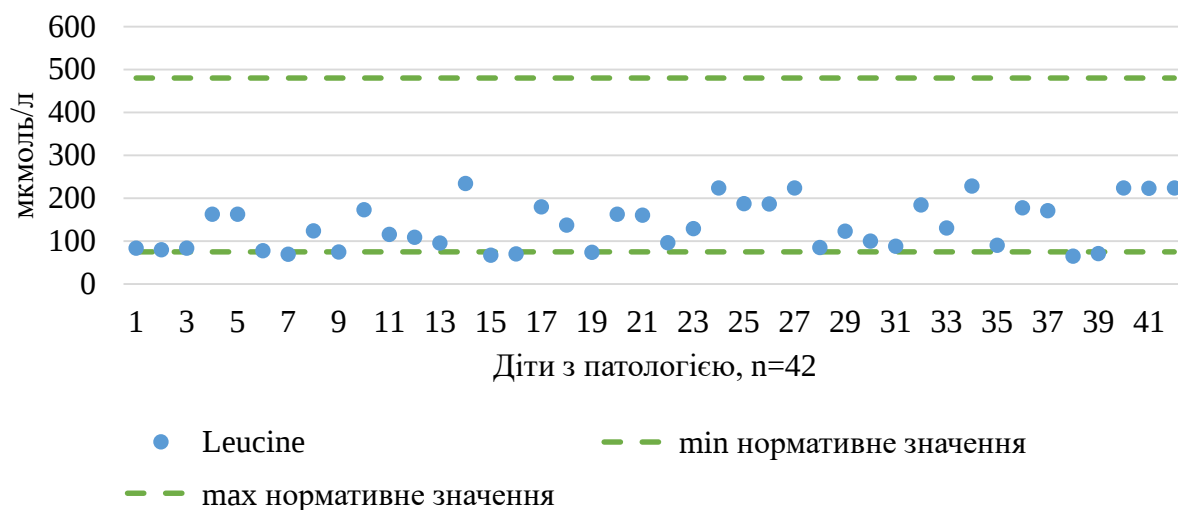
Показники Citruline/Tyrosine



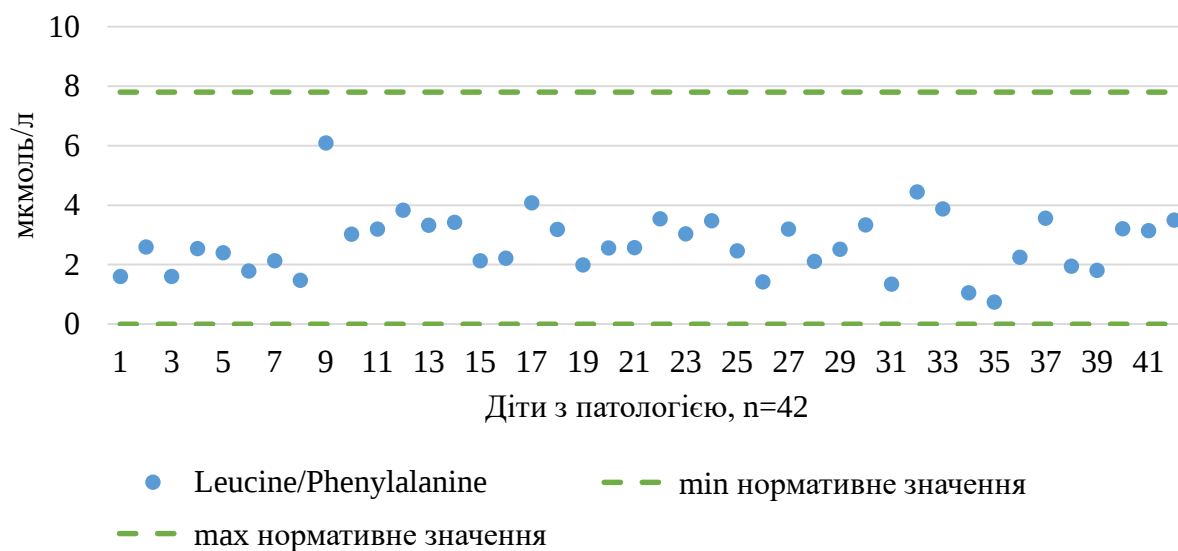
Показники Glycine



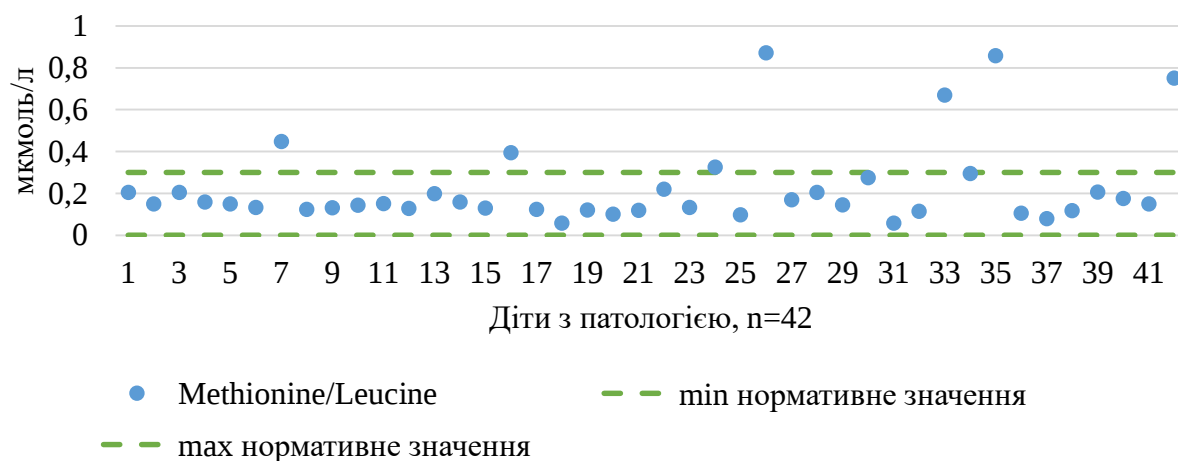
Показники Leucine



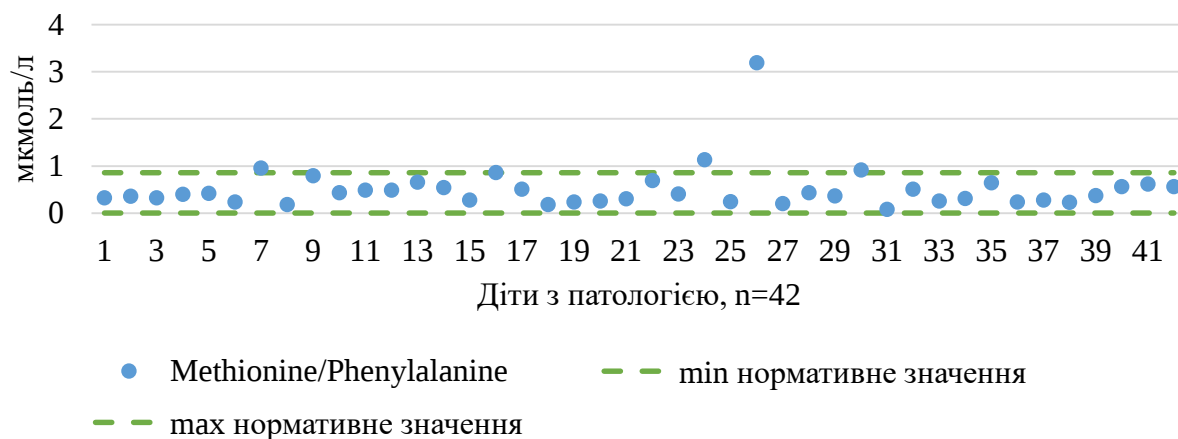
Показники Leucine/Phenylalanine



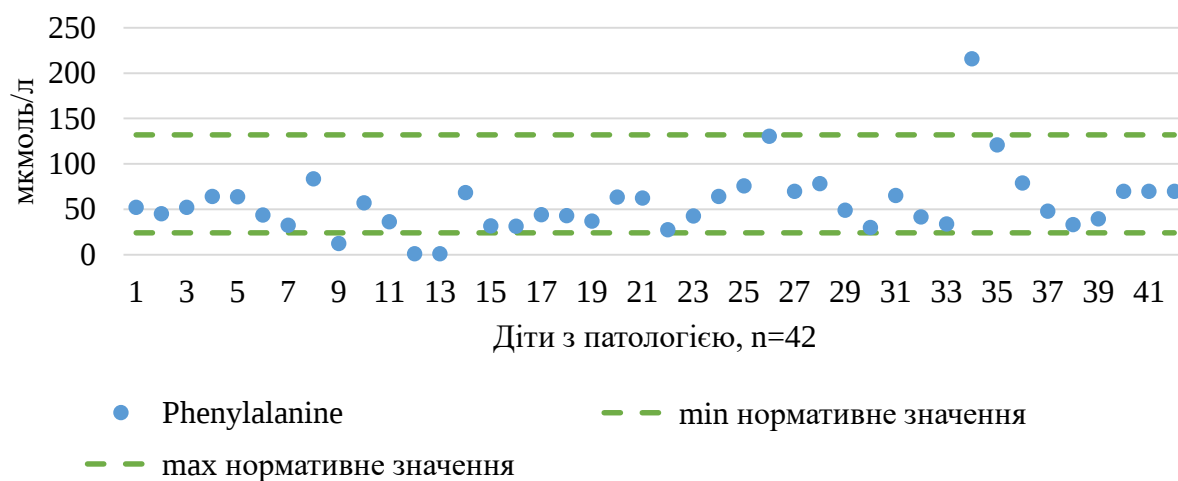
Показники Methionine/Leucine



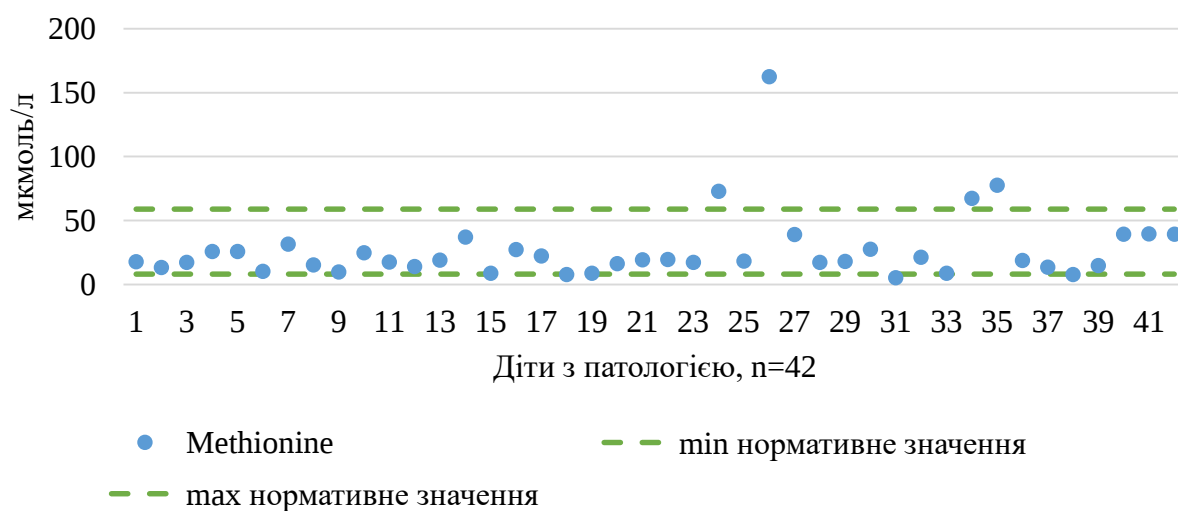
Показники Methionine/Phenylalanine



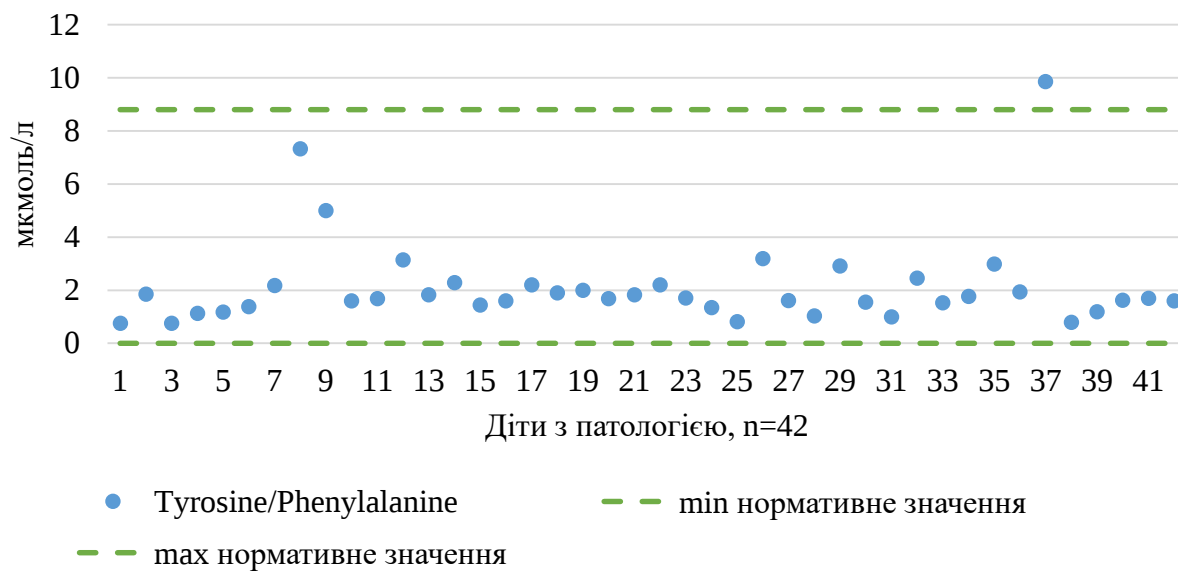
Показники Phenylalanine



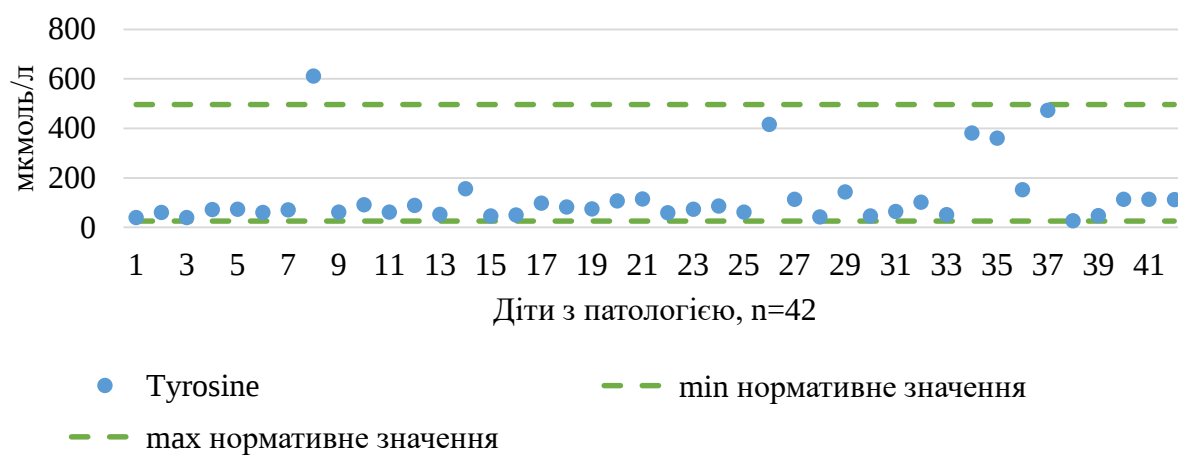
Показники Methionine



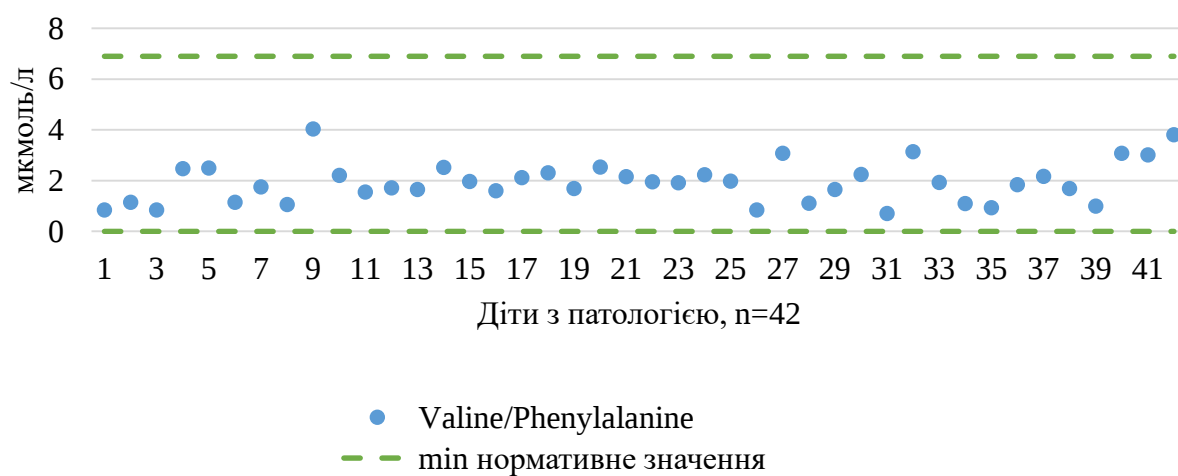
Показники Tyrosine/Phenylalanine



Показники Tyrosine



Показники Valine/Phenylalanine



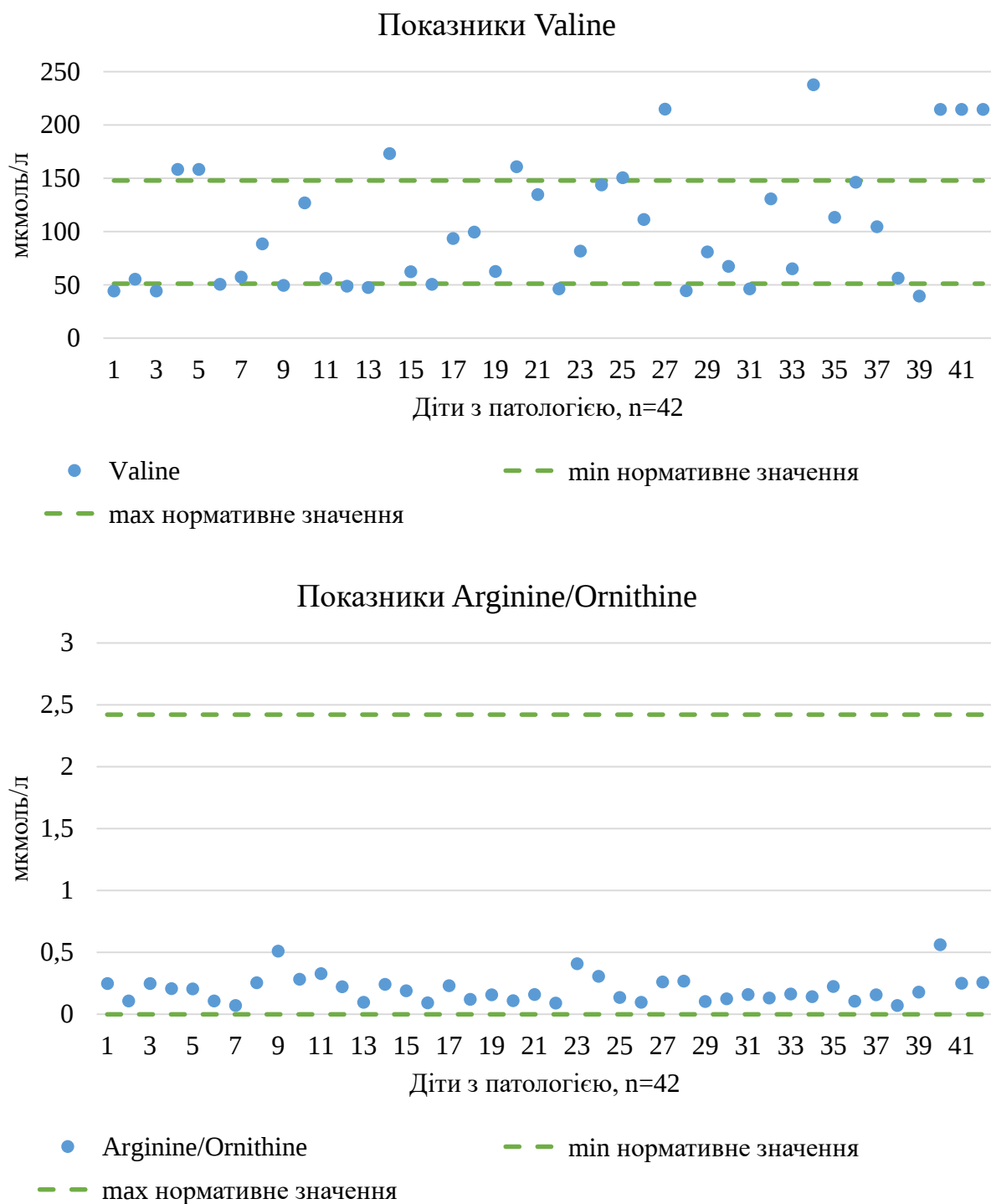


Рис. 4.1. Зміни показників профілю амінокислот за даними тандемної мас-спектрометрії при проведенні неонатального скринінгу в передчасно народжених дітей І групи.

Для візуальної наочності результати проведеної оцінки визначених діагностичних аналітів представлено на рис. 4.1 у вигляді точкових діаграм, які

розташовані від більшої кількості випадків відхилень до меншої кількості зрушень від нормативних значень. Максимальний «cut off» (верхня границя норми) і мінімальний «cut off» (нижня границя норми) – позначені зеленими пунктирними лініями.

Всі показники за пунктирними лініями виходять за норми референтних інтервалів, та можуть свідчити про ймовірне порушення амінокислотного обміну. Дані результати потенційно потребують проведення повторного скринінгу та інших уточнюючих тестів з метою виявлення захворювань або проведення диференційної діагностики.

Графічне зображення зміни показників ПАК у дітей І групи представлено на рис. 4.1.

Таблиця 4.4

Чисельність змін профілю амінокислот у дітей І групи, абс.ч. (%)

Показник	Абс.	%
Arginine	9	21,43
Citruline/Arginine	0	0
Citruline	3	7,14
Citruline/Tyrosine	1	2,38
Glycine	4	9,52
Leucine	7	16,67
Leucine/Phenylalanine	0	0
Methionine	7	16,67
Methionine/Leucine	7	16,67
Methionine/Phenylalanine	5	11,90
Phenylalanine	4	9,52
Tyrosine/Phenylalanine	1	2,38
Tyrosine	1	2,38
Valine/Phenylalanine	0	0

Valine	21	50,00
Arginine/Ornithine	0	0

Слід зазначити, що усі 42 дитини (100%) І групи потрапили в «сіру» зону по змінам ПАК за результатами РНС, водночас, як діти ІІ групи без жодних значущих материнських, анте-, перинатальних факторів та відхилень у перебігу раннього неонатального періоду, взагалі не мали порушень у маркерах амінокислотного обміну за даними ТМС.

Для проведення ретельного аналізу отриманих відхилень в референтних інтервалах основних діагностичних аналітів амінокислотного обміну у ПН дітей І групи була сформована таблиця частоти зустрічальності змін профілю амінокислот (див. табл. 4.4.).

Діагностовані значно підвищені показники аналіту *Arginine* (практично у 1,5 рази вище за ІІ групу дітей) мали 9 новонароджених, тобто майже кожна 5 дитина І групи.

Високий рівень *Citruline* (майже у 1,2 рази вище ніж у ІІ групі) мали 3 дитини.

Citruline/Tyrosine (у 14 разів вище ніж у ІІ групі) – 1 дитина І групи.

Діагностовані значно підвищені показники аналіту *Arginine* (у 1,5 рази вище за ІІ групу дітей) мали 9 новонароджених, майже кожна 5 дитина І групи.

Високий рівень *Citruline* (у 1,2 рази вище ніж у ІІ групі) мали 3 дитини.

Citruline/Tyrosine (у 14 разів вище ніж у ІІ групі) – 1 дитина І групи.

Methionine/Phenylalanine (у 1,3 рази вище ніж у ІІ групі) діагностовано у 5 ПН дітей І групи.

Враховуючи характер та інтенсивність змін представлених показників ПАК, саме ці новонароджені потребували проведення додаткової уточнюючої діагностики уроджених СХОР.

Аналізуючи дані таблиці 4.4, звертає увагу, що 21 дитина (50,0%) мала помірні зміни амінокислотного профілю за валіном. По 7 немовлят (16,67%) мали відхилення за лейцином, метіоніном, метіонин/лейцином, та кожна 10

дитина – за гліцином, метіонін/фенілаланіном, фенілаланіном. При чому, немовлята мали порушення від 1 до 4 показників ПАК при обстеженні розширеним НС.

Найбільша кількість малюків першої групи - 22 дитини (52,38 %) мали відхилення від референтних норм одного показника, 12 дітей (28,57%) мали зміни 2 показників, та по 4 малюка (9,52%) показали відхилення по 3 та 4 показники ПАК одночасно.

Отже, поява ПН дітей, які від народження знаходяться на грудному вигодовуванні на першому тижні життя таких клінічних проявів, як порушення толерантності до харчування, жовтяничний синдром, неонатальний холестаза, дає підстави віднести цих дітей до групи ризику порушень ПАК, що було підтверджено результатами проведеного РНС ТМС.

Отримані результати РНС підтверджують вразливість обстеженого контингенту новонароджених та групи ризику не тільки по транзиторним станам у ранньому неонатальному періоді, але й по розвитку амінокислотних порушень в подальшому. Тому визначення сукупності прогностичних анте-, перинатальних, материнських факторів ризику допоможуть лікарю більш уважно спостерігати за немовлятами групи ризику та своєчасно призначити додаткову уточнюючу діагностику СХОР ПАК.

Позитивні результати РНС (відхилення показника від референтного інтервалу норми або в межах «сірої» зони) потребують проведення диференційної діагностики між перинатальними та спадковими захворюваннями, ряду уточнюючих досліджень та подальшого катамнестичного спостереження.

Висновки до розділу 4:

Метаболізм АК змінюється при різних фізіологічних і патологічних станах, призводячи до зміни гомеостазу в цілому.

Концепція про функціональні АК дає змогу розглядати їх як модифікатори гомеостазу, що регулюють ключові метаболічні шляхи та сприяють поліпшенню стану здоров'я, оптимальному зростанню, нервово-психічному розвитку.

Різносторонній аналіз частоти і характеру змін показників ПАК за даними ТМС надав можливість вперше сформулювати референтні показники ПАК у здорових ПНД, а також визначити «сіру» зону аналітів, які достовірно корелюють з розширеним НС у ПНД, які знаходились на виключно грудному вигодовуванні.

Встановлено, що усі 42 дитини (100%) І групи потрапили в «сіру» зону по змінам ПАК за результатами РНС, водночас, як діти ІІ групи без жодних значущих материнських, анте-, перинатальних факторів та відхилень у перебігу раннього неонатального періоду взагалі не мали порушень у маркерах амінокислотного обміну за даними ТМС.

У новонароджених І групи діагностовані значно підвищені показники аналіту *Arginine* (у 1,5 рази вище за ІІ групу дітей), високий рівень *Citruline* (у 1,2 рази вище ніж у ІІ групі), *Citruline/Tyrosine* (у 1,4 разів вище ніж у ІІ групі), а також *Methionine/Phenylalanine* (у 1,3 рази вище ніж у ІІ групі).

Крім того, 21 дитина (50,00%) дітей мали помірні зміни амінокислотного профілю за валіном. По 7 немовлят (16,67%) мали відхилення за лейцином, метіоніном, метіонин/лейцином, та кожна 10 дитина – за гліцином, метіонін/фенілаланіном, фенілаланіном. При чому, кожна дитини мала порушення від 1 до 4 показників ПАК при обстеженні розширеним НС.

Найбільша кількість малюків – 22 дитини (52,38 %) мали відхилення від референтних норм одного показника, 12 дітей (28,57%) мали зміни 2 показників, та по 4 малюка (9,52%) показали відхилення по 3 та 4 показники ПАК одночасно.

Багатоаспектне дослідження анте-, пери- та постнатального анамнезу новонароджених надало можливість уточнити та доповнити інформацію щодо впливу перинатальних станів, які можуть впливати на результати розширеного НС у ПНД.

Матеріали розділу представлено в публікаціях

1. Znamenska, T. K., Vorobiova, O. V., Kuznetsov, I. E., Holota, T. V., Kryvosheieva, V. V., Kremezna, A. V., Lysenko, O. S., Lastivka, I. V., Kyrylova, L. H., Yuzva, O. O., & Kaspruk, O. V. (2020). Optymizatsiia diahnostyky spadkovykh khvorob obminu rehovyn pry pozytyvnykh rezultatach rozshyrenoho neonatanoho skryningu [Optimization of the diagnosis of inherited metabolic disorders with positive results of expanded neonatal screening]. *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*, 10(2[36]), 19–28. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2>
2. Znamenska, T. K., Vorobiova, O. V., Antypkin, Y. H., Kuznetsov, I. E., Holota, T. V., Kryvosheieva, V. V., Kremezna, A. V., Antsupova, V. V., Lastivka, I. V., Kyrylova, L. H., Yuzva, O. O., & Kaspruk, O. V. (2019). Suchasni pidkhody do diahnostyky ta likuvannia hostrykh metabolichnykh dekompensovanykh staniv u novonarodzhenykh zi spadkovymy khvorobamy obminu [Modern approaches to diagnosis and treatment of acute metabolic decompensated conditions in newborns with inherited metabolic disorders]. *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*, 9(3[33]), 64–73. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.2>
3. Holota, T., Kryvosheieva, V., Pokhylko, V., & Vorobiova, O. (2020). Differential diagnostics of inherited metabolic disorders in newborns. *Wiadomości Lekarskie: Official Journal of the Polish Medical Association*, 23(6), 1211–1217. <https://doi.org/10.36740/WLek202006125>
4. Znamenska, T. K., Vorobiova, O. V., Kuznetsov, I. E., Lastivka, I. V., Holota, T. V., Kryvosheieva, V. V., Kremezna, A. V., Obod, M. V., Samoilenko, I. H., Davydiuk, V., Marushko, Y. V., Pokhylko, V. I., Kyrylova, L. H., Nikulina, L. I., Shveikina, V. B., Miroshnykov, O. O., Yuzva, O. O., Zbrozhyk, Y. V., & Holiuk, K. (2023). Onovleni klinichni protokoly zi spadkovykh porushen obminu zhyrnykh kyslot: zvedeni dani z mizhnarodnykh klinichnykh nastanov [Updated clinical protocols on inherited fatty acid metabolism disorders: summary of international guidelines]. *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*, 13(1[47]), 60–87. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.9>

РОЗДІЛ 5

МОДЕЛЬ ЛОГІСТИЧНОЇ РЕГРЕСІЇ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ПОРУШЕНЬ РАННЬОЇ НЕОНАТАЛЬНОЇ АДАПТАЦІЇ АМІНОКИСЛОТНОГО ОБМІНУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

5.1. Модель логістичної регресії для прогнозування порушень ранньої неонатальної адаптації у новонароджених, у яких визначено зміни профілю амінокислот, та алгоритм спостереження за ними.

На IV етапі дисертаційного дослідження, після отримання всіх результатів наукової роботи, була розроблена прогностична модель ранньої діагностики розвитку порушень ПАК у ПН дітей протягом раннього неонатального періоду до отримання результатів РНС (проведено обробку отриманих даних за допомогою стандартного пакету прикладних програм для медико-біологічних досліджень) з метою формування груп ризику по СХОР і оптимізації медичного спостереження ПН дітей з порушеннями ПАК після виписки зі стаціонару. На підставі отриманих даних, створено алгоритм покрокового медичного супроводу та ранньої діагностики у ПН дітей з порушеннями амінокислотного обміну.

У результаті проведеного дослідження попередньо була отримана інформація про материнські, анте-, перинатальні фактори, що впливають на перинатальні та постнатальні стани в ПН дітей, та пов'язані з порушенням ПАК, а також на результати РНС (всього 23 фактори).

Так, серед материнських факторів *дуже високого та високого ризику* впливу на перинатальні стани ПН дітей, які пов'язані з порушенням ПАК, відносяться: ФПН, гестоз 2 половини вагітності, а також гестоз 1 половини вагітності, хронічні запальні гінекологічні захворювання, маловоддя, анемія вагітних та загроза переривання 1 половини вагітності. Тобто діти, з наявними переліченими материнськими факторами, вже повинні входити до групи ризику

з розвитку порушень ПАК, та мати більш прискіпливе спостереження лікарем педіатром до та після виписки зі стаціонару до отримання результатів розширеного НС.

Крім того, на результати РНС в ПН дітей можуть впливати: однократна та повторна блювота перетравленим молоком, підвищенні рівні АЛТ, АСТ, шлунковий залишок $> 50\%$ від попереднього об'єму харчування, збільшення обводу живота на ≥ 2 см, порушення толерантності до ЕХ, а також підвищення сечовини, асфіксія середнього ступеня, вроджена пневмонія, що обов'язково слід враховувати при проведенні РНС ПНД.

Для даному етапі дисертаційної роботи, для остаточного визначення фактичних факторів ризику як розвитку порушень амінокислотного обміну у новонароджених у ранньому неонатальному періоді, так і впливу на результати РНС у ПН дітей, була проведена розробка прогностичної моделі ранньої діагностики визначених проблем на підставі статистичної обробки отриманих даних з використанням методики побудови та аналізу моделей логістичної регресії. Це дозволило розробити математичну модель для прогнозу виявлення порушень амінокислотного обміну у ПН дітей.

До математичної моделі потрапили усі раніше встановлені значущі материнські, анте- та перинатальні фактори ризику розвитку порушень амінокислотного обміну.

$$ДІ = 3,4382 - 3,3231 \times X1 - 3,2399 \times X2 - 2,7080 \times X3 - 3,3873 \times X4 - 2,9151 \times X5,$$

де ДІ - величина діагностичного індексу, що диференціює вірогідність порушень амінокислотного обміну (у. о.), при проведенні неонатального скринінгу на тлі материнських, анте- та перинатальних факторів ризику у новонародженого.

$X1$ - повторна блювота перетравленим молоком (так - 1, ні - 0),

$X2$ - виходять показники АСТ вище за референтні норми (так - 1, ні - 0),

$X3$ - анемія вагітних (так - 1, ні - 0),

$X4$ - фето - плацентарна недостатність (так - 1, ні - 0),

X5 - хронічні запальні гінекологічні захворювання (так - 1, ні - 0).

Для оцінки моделей логістичної регресії було використаний метод побудови та аналізу кривих операційних характеристик - ROC curve. Результат представлений на рисунку 5.1.

Після розрахунків усіх показників були отримані наступні висновки:

- якщо $ДІ < -0,1566$, встановлюють високу вірогідність розвитку порушень амінокислотного обміну;

- якщо $ДІ \geq -0,1566$ - роблять заключення про невисоку вірогідність.

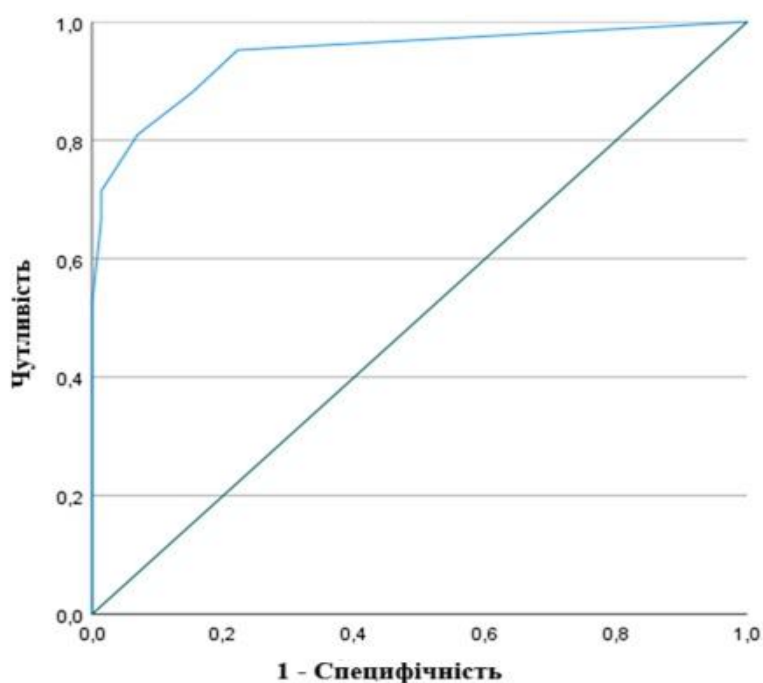


Рис. 5.1. Оцінка моделі логістичної регресії методом побудови та аналізу ROC – кривої.

Оскільки крива досить близько до верхнього лівого кута, а площа під кривою (AUC) складає близько 0,85 – 0,90 це означає, що модель демонструє добру якість визначення вірогідності розвитку порушень амінокислотного обміну в новонароджених і має доведену статистичну оцінку з високою чутливістю (90%) та специфічністю (85%).

5.2. Прогнозування розвитку порушень профілю амінокислот та ранньої неонатальної адаптації передчасно народжених немовлят.

Результати прогнозування порушення амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей, які включені в дослідження, представлені в таблиці 5.1.

Розроблена модель ранньої діагностики патологічних порушень ПАК в дітей від народження та протягом раннього неонатального періоду підтвердила, що виявлені клініко-лабораторні відхилення були пов'язані саме з розладами амінокислотного обміну в I групі у 30 дітей із 42, що становить 71,43%.

В групі II не виявлено порушень у 71 дитини із 72, відповідно 98,61% (див. табл. 5.1).

Загальний відсоток правильних прогнозів становить 88,60%, що свідчить про високий прогностичний результат.

Таблиця 5.1

Результати розрахунків за моделлю прогнозування розвитку порушень амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей у зіставленні з даними фактичного спостереження пацієнтів

Фактичні спостереження	Виявлено порушення амінокислотного обміну (прогнозовано)	Не виявлено порушення амінокислотного обміну (прогнозовано)	Відсоток правильного прогнозу
Група I	30	12	71,42%
Група II	1	71	98,61%
Загальний відсоток правильних прогнозів:			88,63%

Застосування розробленого нами способу ілюструють наступні приклади.

Пацієнт Б. (історія хвороби № 0000135 (r19)), жіночої статі, маса тіла при народженні 2460 г, ГВ 36 тиж., спостерігалась повторна блювота перетравленим молоком з 2-ої доби життя, значення лабораторних показників АСТ перевищував норму (135,7 U/L, при референтних значеннях 6,0-100,0 U/L), у материнському анамнезі не було встановлено анемії вагітних, ФПН, хронічних незапальних гінекологічних захворювань.

Обчислення ДІ показало наступне: $ДІ = -3,1248$, тобто вірогідність розвитку порушень амінокислотного обміну діагностовано як висока.

При обстеженні НС, у даної дитини визначено одночасне відхилення по двом показникам: наростання Citruline (89,632 мкмоль/л при референтних значеннях 3,0 - 57,0 мкмоль/л), та Citruline/Tyrosine (0,882 при референтних значеннях 0 - 0,71).

Пацієнт К. (історія хвороби № 0000019 (r12)), чоловічої статі, маса тіла при народженні 2385 г, ГВ 36 тиж., спостерігалась повторна блювота перетравленим молоком з кінця 2-ої доби життя, значення лабораторних показників АСТ не перевищував норму (8,20 U/L, при референтних значеннях 6,00-100,00 U/L), у материнському анамнезі було встановлено ФПН та не були зареєстровані анемії вагітних і хронічні незапальні гінекологічні захворювання.

Обчислення ДІ показало наступне: $ДІ = -3,2722$, тобто вірогідність розвитку порушень амінокислотного обміну — висока.

При обстеженні розширеним НС, у даного пацієнта визначено відхилення показників Valine (48,80 мкмоль/л, при референтних значеннях 51,178-147,956 мкмоль/л) та Glycine (146,051 мкмоль/л, при референтних значеннях 204-1450 мкмоль/л).

Пацієнт В. (історія хвороби № 2688578 (n06)), жіночої статі, маса тіла при народженні 2300 г, ГВ 36 тиж., спостерігалась повторна блювота перетравленим молоком на 3 добу життя, значення лабораторних показників АСТ не перевищував норму (60,30 U/L, при референтних значеннях 6,00-100,00 U/L), у материнському анамнезі не було встановлено ФПН, анемії вагітних та хронічних незапальних гінекологічних захворювань.

Обчислення ДІ показало наступне: $ДІ = 0,1151$, тобто вірогідність розвитку порушень амінокислотного обміну — низька.

При обстеженні НС, у даної дитини не виявлено відхилень показників ПАК.

Таким чином, нами розроблена математична модель ранньої діагностики порушень амінокислотного обміну у ПН дітей протягом раннього неонатального періоду, до отримання результатів розширеного НС, може спростити етап формування групи ризику по СХОР серед новонароджених із наявними певними материнськими, анте-, перинатальними факторами ризику та порушенням постнатальної адаптації протягом раннього неонатального періоду для проведення уточнюючого НС, та дозволить оптимізувати підходи до ранньої діагностики СХОР ПАК у даного контингенту дітей.

Наступним кроком має бути розробка алгоритму медико-діагностичного супроводу новонароджених групи ризику з порушень амінокислотного обміну.

5.3. Алгоритм медико-діагностичного супроводу передчасно народжених дітей із підозрою на порушення амінокислотного профілю від народження протягом раннього неонатального періоду.

Проведене нами дисертаційне дослідження підтвердило, що певні материнські, анте- та перинатальні фактори можуть або зривати період постнатальної адаптації відразу після народження та впливати на реалізацію перинатальних станів, пов'язаних з порушенням ПАК у ПН дітей, що знаходяться на грудному вигодовуванні, та/або давати хибнопозитивні/хибнегативні результати НС, який доцільно проводити на 7-11 добу життя. Тобто такі діти складають групу високо ризику, та вимагають проведення додаткової уточнюючої діагностики, ретельного спостереження лікарями педіатрами після виписки зі стаціонару до отримання результатів розширеного НС.

Відомо, що своєчасна діагностика вроджених хвороб обміну речовин – складна медична задача, оскільки прояви цих захворювань «маскуються», не відрізняються від більшості інших хвороб перинатального періоду у дітей від народження та протягом перших місяців життя. Адже, тільки тяжкі форми специфічних метаболічних розладів окремих хвороб обміну мають чіткі ознаки, які виявляються при огляді дитини лікарем [176, 177].

Не менш значимим для надання кваліфікованої медичної допомоги новонародженим групи ризику за даною патологією є обмежений час. Встановити правильний клінічний діагноз та розпочати своєчасну терапію слід якомога раніше, поки накопичення токсичних продуктів обміну в організмі дитини не призвело до незворотних, катастрофічних ушкоджень внутрішніх органів, головного мозку та формування потенційних ускладнень [166].

Відомо, що в організмі новонародженої дитини з початком грудного ентерального вигодовування, у важких випадках СХОР – при низькій або нульовій залишковій активності певних ферментів, накопичення токсичних продуктів порушеного обміну речовин, відбувається прогресивно швидко, по годинах, що, терміново, призводить до розвитку метаболічних декомпенсованих станів. Практичні данні свідчать, що для таких дітей перший епізод метаболічної декомпенсації може стати останнім [178, 179]. Такий доведений факт суттєво впливає на демографічний стан в Україні, де кожна дитина важлива як для родини, так і для держави в цілому [180].

При затримці в діагностиці, відсутності підозри та пильності з боку педіатра при виявленні хвороб обміну, зокрема ПАК (як зазначалось вище в розділах дисертаційного дослідження), коли клінічні прояви стануть очевидними, розпочинати лікування буде вже вкрай пізно. Це вагомий прецедент для формування негативних особливостей розвитку дитини, моральних та матеріальних втрат родини, та суспільства в цілому, яких можна запобігти з використанням нашої методики раннього прогнозування відхилень обміну АК.

В цьому сенсі, доцільно звернутися до трактування оцінки ефективності програми розширеного НС РНС у США та інших високо розвинених країнах

світу, якій спочатку визначають у загальній кількості збережених балів IQ, а лише потім – у збережених коштах на утримання та соціалізацію дітей з особливостями [181, 182].

З огляду на вищевказане, дітьми групи ризику по СХОР в Україні займаються спеціалізовані медичні установи, де у складі мультидисциплінарної команди лікарів працюють фахівці з метаболічної педіатрії. Після отримання усіх результатів нашого дисертаційного дослідження, розробки прогностичної моделі виявлення потенційних порушень ПАК в ПН дітей, нами був укладений та затверджений алгоритм медико-діагностичного супроводу, або маршрут пацієнта, форма якого представлена на рис.5.2.

Даний алгоритм надав практичну можливість налагодити взаєморозуміння та скоординовану співпрацю між лікуючим лікарем (неонатологом, педіатром) та фахівцями міждисциплінарної команди лікарів-метаболістів центру орфанних захворювань. Завдяки чому скорочувався час постановки остаточного діагнозу та початок заходів невідкладної терапії СХОР у новонароджених дітей.

Розроблена нами математична модель ранньої діагностики порушень амінокислотного обміну у ПН дітей протягом раннього неонатального періоду, може значно спростити етап формування групи ризику по СХОР серед новонароджених із наявними певними материнськими, анте-, перинатальними факторами ризику та порушенням постнатальної адаптації протягом раннього неонатального періоду для проведення уточнюючого НС. Це дозволить вчасно оптимізувати підходи до ранньої діагностики СХОР ПАК у даного контингенту дітей, зменшивши тим самим кількість хибно – позитивних випадків, при обстеженні розширеним НС.

Наступним кроком нашого дослідження була розробка алгоритму медико-діагностичного супроводу новонароджених групи ризику з порушень амінокислотного обміну.

Скорочення часу, витраченого на виявлення та уточнюючу діагностику порушення ПАК у ПН дітей групи ризику, вкрай необхідно протягом раннього неонатального періоду. Така тактика має важливе значення для хворої дитини та

Передчасно народжена дитина на грудному вигодовуванні

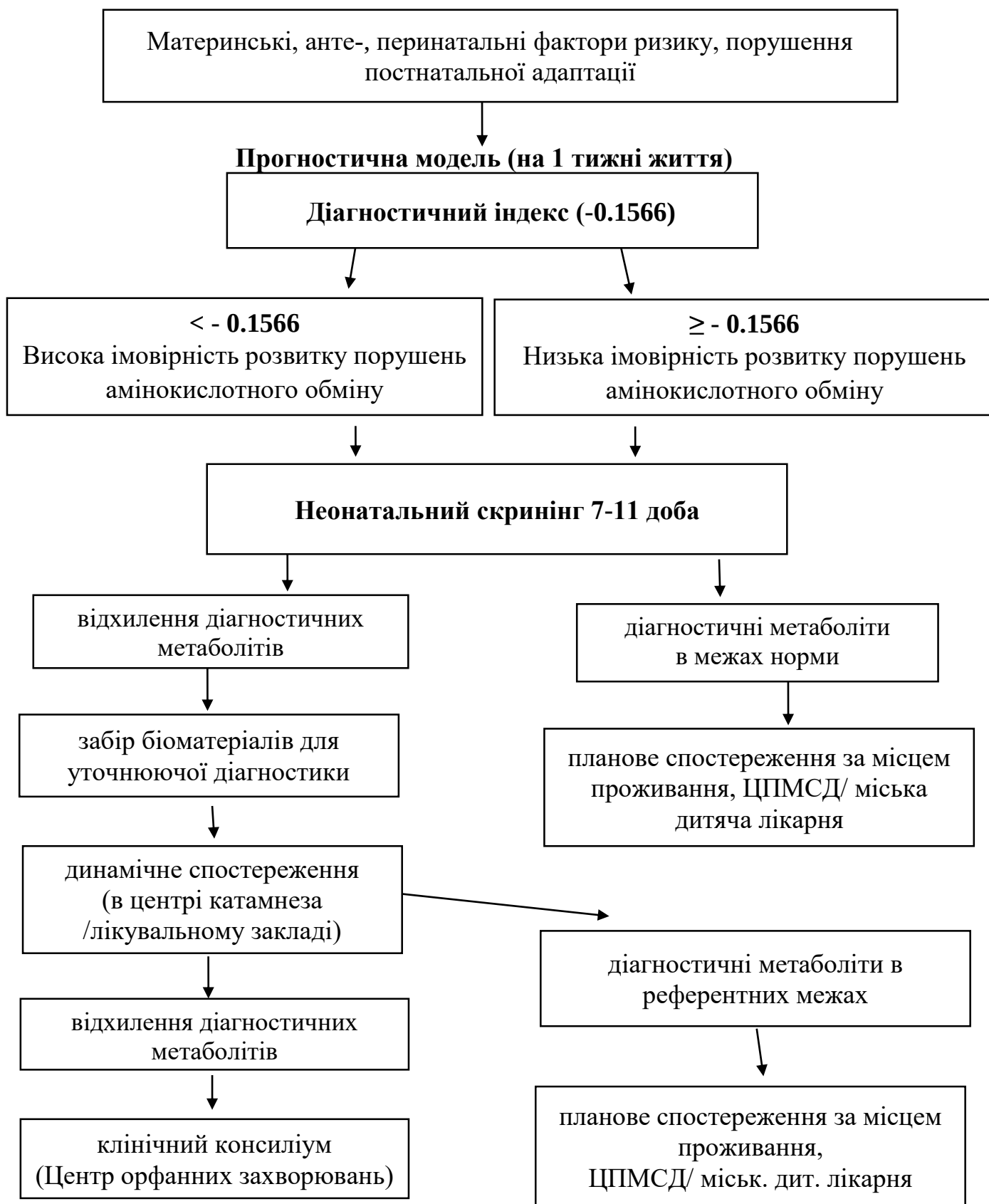


Рис. 5.2. Алгоритм медико-діагностичного супроводу новонародженого групи ризику порушень амінокислотного профілю.

її родини в кожному випадку отримання позитивних результатів розширеного неонатального скринінгу.

Рання діагностика СХОР та своєчасно розпочате специфічне лікування надає можливість контролювати перебіг хвороби, знижувати ризик та важкість можливих ускладнень, що, в свою чергу, значно покращувало якість життя хворого, впливало на рівень формування соціальної обмеженості та дитячої смертності. Скоротити цей час було можливо дотримуючись алгоритму медико-діагностичного супроводу, за умов взаєморозуміння та скоординованої співпраці між лікуючим лікарем та фахівцями міждисциплінарної команди лікарів-метаболістів.

Висновки до 5 розділу:

В ході дисертаційного дослідження нами була розроблена та апробована на практиці математична модель для раннього прогнозування порушень амінокислотного обміну у ПНД протягом раннього неонатального періоду до отримання результатів розширеного НС. Після розрахунків усіх показників при $ДІ < -0,1566$, встановлюють високу вірогідність розвитку порушень амінокислотного обміну; при $ДІ \geq -0,1566$ - низька вірогідність порушень амінокислотного обміну.

Розроблена та впроваджена модель ранньої діагностики патологічних порушень ПАК в новонароджених від народження протягом раннього неонатального періоду підтвердила, що виявлені клініко-лабораторні відхилення були пов'язані саме з розладами амінокислотного обміну в I групі у 30 дітей із 42, що становить 71,42%, водночас у групі II не виявлено порушень у 71 дитини із 72, відповідно 98,61%.

Чутливість розробленої моделі становила 90%, специфічність – 85%.

Розроблений клініко-діагностичний алгоритм медичного супроводу ПН дитини з групи високого ризику по формуванню порушень обміну АК, що спрощує та пришвидшує етапи диференційно - діагностичного пошуку

транзиторних та уроджених порушень обміну АК, серед новонароджених із наявними певними материнськими, анте-, перинатальними факторами, та порушенням постнатальної адаптації протягом раннього неонатального періоду.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, частота передчасних пологів в усьому світі варіює від 10 до 15%, що становить близько 15 млн новонароджених, 2/3 (до 70%) з них – пізні недоношені діти, і цей показник постійно зростає [1,2]. В Україні цей показник коливається в межах 5,7 – 6,2 % відповідно у 2022 та 2024 роках [3]. Народження дітей завчасно продовжує залишатися головною проблемою в акушерстві та неонатології і надалі складає основу захворюваності серед дитячого населення. Народження дитини передчасно формує перед медичною спільнотою широкий перелік завдань, направлених на вирішення питань по збереженню соматичного, фізичного та інтелектуального розвитку кожної народженої дитини. Так як саме якість здоров'я дитячого населення є важливим компонентом та показником потенційного економічного та соціального розвитку країни.

Передчасно народжені діти мають високі ризики формування патологій і постнатальних ускладнень, пов'язаних з морфологічною та функціональною незрілістю органів та систем, із наявним енергетичним і нутритивним дефіцитом при народженні, який швидко прогресує на тлі наздоганяючого зростання, тяжких перинатальних стресових станів [4]. передчасно народжені - це діти, які за ступенем свого морфологічного формування, викликають мінливе враження практично «повної готовності» до позаутробного життя. Проте, тягар наздоганяючого зростання, у сукупності з морфологічною та функціональною незрілістю метаболічних ферментів, залишає відкритим питання налагодження та підтримки раннього ентерального харчування, особливо у періоди відновлення маси тіла та стабільного зростання, тобто наприкінці раннього неонатального періоду, коли фізіологічні потреби вимагають збільшену кількість білка [5]. Порушення амінокислотного обміну, що характеризується накопиченням або дефіцитом окремих амінокислот в крові, може призвести, в першу чергу, до гострої та хронічної недостатності нутритивного статусу,

порушення толерантності до ентерального харчування, відтермінування становлення процесів травлення, формування синдрому затримки фізичного зростання, ураження органів і систем і без того перевантаженого дитячого організму, з високим ризиком формування віддалених неврологічних, когнітивних і соматичних наслідків [6]. Незважаючи на широке використання сучасних рекомендацій з виходжування мало вагових та глибоко недоношених немовлят, група недоношених дітей потребує поглибленої уваги, так як потенційно формує тягар віддалених наслідків від порушення адаптації в ранньому неонатальному періоді [7].

Дисертаційна робота присвячена вирішенню основного наукового завдання, яке полягало в удосконаленні діагностики та прогнозування порушень амінокислотного обміну в передчасно народжених дітей, шляхом проведення клініко-лабораторних, біохімічних зіставлень і оптимізації неонатального скринінгу за результатами тандемної мас-спектрометрії. До числа актуальних завдань належали визначення референтних фізіологічних інтервалів профілю амінокислот у недоношених малюків, чи метаболіти з рутинного неонатального скринінгу асоціюються з поширеними, не спадковими захворюваннями у передчасно народжених дітей і, отже, чи можуть вони бути потенційними біомаркерами, або терапевтичними мішенями для захворювань, що виникають на тлі передчасного народження; та, навпаки, які стани перинатального періоду можуть перебігати з порушенням амінокислотного обміну та потенційно впливати на результати неонатального скринінгу.

В межах вирішення цих питань дослідження було використано біохімічний аналіз профілю амінокислот за допомогою тандемної мас-спектрометрії. Таким чином, необхідним є проведення обстежень, спрямованих на прогнозування розвитку стосовно формування порушень обміну амінокислот у передчасно народжених. Всі ці питання визначають актуальність даної роботи, її мету і завдання.

Робота виконувалась у 3-х напрямках й у 4 етапи.

Дизайн дисертаційного дослідження включав:

I – проведено вивчення стану проблеми та перспективи діагностики порушень обміну амінокислот шляхом проведення розширеного неонатального скринінгу, методом тандемної мас-спектрометрії (рідинний хромато – мас-спектрометр API 400 LC-MS/MS System), що характеризує стан амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей.

II - ретроспективно за період 2020-2022 роки проведено безпосереднє вивчення обстежених дітей та сформовано досліджувані групи за допомогою оцінки клініко-анамнестичних (акушерського анамнезу, терміну гестації, застосованих медичних технологій, нозологічної характеристики перинатальної патології), фізикальних (динаміки антропометричних даних: прибавка обвіду живота, маси тіла, клінічних ознак толерантності харчування), клініко-лабораторних показників (рівні сечовини, креатиніну, загального білку активності лужної фосфатази).

III - розроблена прогностична модель ранньої діагностики розвитку порушень профілю амінокислот у передчасно народжених дітей протягом раннього неонатального періоду до отримання результатів неонатального скринінгу (проведено обробку отриманих даних за допомогою стандартного пакету прикладних програм для медико-біологічних досліджень) і алгоритм медичного супроводу передчасно народжених дітей з порушеннями амінокислотного обміну.

Перший етап дисертаційного дослідження включав аналіз сучасної науково медичної літератури, патентно-інформаційний пошук, системний огляд та аналіз електронних баз даних щодо проблем та перспектив рутинної оцінки профілю амінокислот у передчасно народжених. Було вивчено сучасний стан проблеми амінокислотного обміну у світі, проаналізована ситуація із проведенням оцінки метаболічного статусу передчасно народжених немовлят в Україні, із застосуванням сучасних технологій та перспективи діагностики; враховані клінічні особливості перебігу порушень амінокислотного обміну у новонароджених і немовлят. Також вивчено показники стану здоров'я дітей в

Україні, проаналізовано клінічні ознаки порушення профілю амінокислот у вище зазначеній категорії пацієнтів.

На другому етапі визначено мету та завдання, об'єкт та предмет дослідження, обрано методи та обсяг обстеження. Ретроспективно селективно в роботу було відібрано 114 дітей, які відповідали критеріям включення.

Критеріями включення в дослідження були діти, народжені протягом 2020-2022 рр. у ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», з гестаційним віком (ГВ) < 37 тижнів та масою тіла при народженні від 1800 г до 2500 г, з моменту народження протягом раннього неонатального періоду, які вигодовувались грудним молоком; після отримання добровільної інформованої згоди від батьків/опікунів пацієнта брати участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: передчасно народжені діти з природженими вадами розвитку, пацієнти з масою при народженні < 1800 г, передчасно народжені, що отримували парентеральне та штучне харчування, діти із двійні, діти зі спадковими хворобами обміну речовин.

Було сформовано досліджувані групи: І групу склали 42 передчасно народжених дітей, з ГВ < 37 тижнів, із масою тіла при народженні від 1800 г до 2500 г, які отримували вигодовування грудним молоком, із клініко-лабораторними порушеннями амінокислотного обміну, зокрема при проведенні розширеного неонатального скринінгу.

У ІІ групу увійшли 72 передчасно народжених немовлят із ГВ < 37 тижнів з масою тіла при народженні від 1800 г до 2500 г, що отримували вигодовування грудним молоком, без ознак клініко-лабораторних порушень амінокислотного обміну, зокрема при проведенні неонатального скринінгу (група контролю).

На третьому етапі дисертаційної роботи визначені референтні інтервали профілю амінокислот у передчасно народжених немовлят які можуть вважатися фізіологічними. Ретроспективно проведена ретельна оцінка материнських анте, перинатальних факторів ризику постнатального розвитку порушень амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей протягом раннього

неонатального періоду методами побудови та аналізу моделей логістичної регресії.

На четвертому етапі виконано дослідження «випадок-контроль» та розроблена прогностична модель (проведено обробку отриманих даних за допомогою стандартного пакету прикладних програм для медико-біологічних досліджень) і алгоритм медичного супроводу передчасно народжених малюків, з порушеннями амінокислотного обміну.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні тандемної мас-спектрометрії, лабораторні та етичні.

Отримані дані були проаналізовані за допомогою дослідження «випадок-контроль», стандартних методів описової статистики. Закон розподілу даних відрізнявся від нормального, тому для представлення кількісних показників були визначені: медіана (Me) та міжквартильний інтервал (QI-QIII).

Методи описової статистики. Перевірка вибірки на нормальність розподілу (критерій Шапіра - Уїлкі). Для кількісних показників первинна статистична обробка включала обчислення середнього арифметичного значення кожного з показників (M) та середньоквадратичного відхилення (σ), похибки середньої арифметичної (m), у разі необхідності розрахунок 95% довірчого інтервалу (95% ДІ).

Для якісних показників була оцінена частота порушень, абсолютна кількість, %, стандартна похибка і 95% ВІ.

Методи парного порівняння. Для параметричних критеріїв: проводилося визначення відмінності між кількісними ознаками (критерій Стюдента при нормальному розподілі випадкових величин або Мано- Уїтні при відмінному від нормального розподілі випадкових величин). Для якісних ознак: критерій χ^2 – квадрат.

Кореляційний аналіз (показники лінійної кореляції Пірсона при нормальному розподілі випадкових величин або показник рангової кореляції Спірмена при відмінному від нормального розподілі випадкових величин). При порівнянні більш ніж двох груп, були використані методи множинних порівнянь:

однофакторний аналіз ANOVA при нормальному розподілі випадкових величин або критерій Краскела — Уолліса при відмінному від нормального розподілі випадкових величин.

Для виявлення факторів, пов'язаних із ризиком порушень адаптації у новонароджених в ранньому неонатальному періоді, були використані методи побудови та аналізу моделей логістичної регресії, розраховано показник відношення шансів (оцінки ризику) та його 95% ВІ.

Для оцінки моделей логістичної регресії використаний метод побудови та аналізу кривих операційних характеристик (ROC curve).

У результаті виконання дисертаційного дослідження встановлено референтні інтервали 16 показників профілю амінокислот, які є діагностичними аналітами (речовина або інша складова система, яка підлягає хімічному аналізу) 12 спадкових хвороб обміну речовин, для здорових передчасно народжених немовлят на грудному вигодовуванні, які можуть вважатися фізіологічними та знаходились в діапазоні від 2,5 до 97,5 перцентилі для кожного показника серед здорових дітей.

Різносторонній аналіз частоти і характеру змін показників профілю амінокислот за даними тандемної мас-спектрометрії надав можливість визначити «сіру» зону аналітів, які достовірно корелюють з розширеним неонатальний скринінгом у передчасно народжени немовлят, що знаходились на виключно грудному вигодовуванні.

Значущі відхилення від референтних норм спостерігались у наступних показниках: *Arginine* (M: 35,884 (22,669-62,104), $p < 0,005$), *Citruline* (M: 16,566 (13,318-22,604), $p < 0,006$), *Citruline/Tyrosine* (M: 0,233 (0,142-0,381), $p < 0,007$), *Methionine/Phenylalanine* (M: 0,403 (0,263-0,562), $p < 0,015$). Причому, у дітей I групи *Arginine* був практично у 1,5 рази вище за II групу, *Citruline* - майже у 1,2 рази вище показника II групи, *Citruline/Tyrosine* - у 1,4 рази вище ніж у II групі, а *Methionine/Phenylalanine* - у 1,3 рази вище у порівнянні з I групою немовлят.

Найбільш часті відхилення спостерігались показників *Arginine* (M: 35,884 (22,669-62,104), $p < 0,005$), *Methionine* (M: 18,491 (14,09-27,357), $p < 0,059$),

Methionine/Leucine (M: 0,15 (0,123-0,206), $p < 0,056$). При чому, кожна дитина мала зміни від одного до чотирьох показників профілю амінокислот при обстеженні розширеним неонатальним скринінгом.

Зазначені вище діагностичні аналіти відповідають за ймовірну реалізацію ряду СХОР у новонароджених дітей. Зокрема зміна концентрацій *Arginine* (аргінін) та *Citruline* (цитрулін) можуть вказувати на наявність захворювань циклу сечовини. Значне підвищення рівню аргініну є маркером аргінінемії / гіперамонемії при дефіциті ферменту ARG1. Проте концентрація аргініну може бути також знижена при всіх інших порушеннях циклу сечовини. Наростання рівню цитруліну може вказувати на класичну цитрулінемію (1 тип, при дефіциті ферменту ASS1) [153, 154].

Помірне підвищення рівня цитруліну в плазмі разом із наростанням співвідношення треонін/серин спостерігається при дефіциті цитрину (цитрулінемія 2, або неонатальний внутрішньопечінковий холестаз). Більш помірне (приблизно у 2-5 рази) приріст рівню цитруліну в сухих плямах крові спостерігається при аргінініянтарній ацидурії / ацидемії (дефіцит ферменту ASL), а також може бути одним із маркерів захворювання дефіцит піруваткарбоксилази, із групи порушень метаболізму пірувату та глюконеогенезу [155 - 160].

Зміна показника Citruline/Tyrosine (цитрулін/тирозин - молярне співвідношення) в сухих плямах крові є вторинним маркером дефіциту піруваткарбоксилази та ряду захворювань циклу сечовини: аргініноянтарної ацидурії, дефіцит карбамоїл-фосфатсинтази, цитрулінемії 1 та 2 типів, дефіцит орнітинкарбімоїлтрансферази [161].

Значне збільшення співвідношення Methionine/Phenylalanine (метіонін/фенілаланін – молярне співвідношення) є одним із основних маркерів гомоцистинурії, гіперметіонінемії, дефіциту метилентетрагідрофолатредуктази, дефіциту метилкобаламіну та гомоцистинурії-мегалобластної анемії, а також це є вторинним (додатковим) маркером метилмалонової ацидурії [162, 163].

Клінічно значущі порушення метаболізму циклу сечовини проявляються у новонароджених стрімко, з прогресуючим неврологічним дефіцитом в наслідок гіперамоніємії, яка і призводить до так званої «катастрофи неонатального періоду», або навіть смерті у неонатальному періоді [163].

Немовлята з природженими поломками циклу сечовини виглядають «здоровими» при народженні, але швидко розвивається набряк головного мозку та пов'язані з ним ознаки: млявість, порушення толерантності до ЕХ, блювота, дефіцит набору маси тіла, гіпер- або гіповентиляція, що призводить до респіраторного алкалозу, гіпотермії, судом, формування неврологічної пози, коми та в найважчих випадках до смерті дитини [163, 164].

У осіб з частковим дефіцитом ферментів, перший розпізнаний клінічний епізод може відкластися на місяці або навіть роки. Хоча клінічні відхилення дещо відрізняються залежно від конкретного порушення, у більшості пацієнтів епізод гіперамоніємії відзначається втратою апетиту, блюванням, млявістю та відхиленнями в поведінці. Можуть виникати порушення сну, марення, галюцинації, психози (у пацієнтів старшого віку) [165, 166].

Дефіцит цитрину може проявлятися у немовлят у вигляді неонатального внутрішньопечінкового холестазу, з характерними клінічними та загально – лабораторними проявами. Діти віком до одного року мають в анамнезі малу вагу при народженні, з послідуною затримкою зростання та транзиторним внутрішньопечінковим холестазом, гепатомегалією, дифузною жировою дистрофією печінки та паренхіматозною клітинною інфільтрацією, пов'язаною зі змінною функції печінки, її фіброзом, гіпопротеїнемією, зниженням факторів згортання крові, гемолітичною анемією та гіпоглікемією [167, 168].

Дещо іншу клінічну симптоматику проявляють хворі на вроджену аргінінемію. Для даної групи пацієнтів є характерною епізодична гіперамонемія легкого, рідше середнього ступеня тяжкості, яка не стає настільки серйозною, щоб стати загрозою для життя, або спричинити смерть дитини. Зазвичай народження та грудний період пацієнтів проходять без особливостей, а у віці від одного до трьох років сповільнюється зростання, розвивається спастичність,

формується зупинка когнітивного розвитку та подальша втрата раніше набутих навичок. Без лікування захворювання постійно прогресує, призводячи до важкого фізичного та інтелектуального дефіциту [169 - 171].

Таким чином, встановлені відхилення показників амінокислотного обміну саме у дітей І групи за результатами проведеної ТМС свідчать про те, що діагностовані перинатальні стани та захворювання можуть бути наслідком анатомо-функціональної незрілості, на тлі якої має місце транзиторне порушення амінокислотного обміну від народження протягом раннього неонатального періоду. Все це в сукупності впливає на результат РНС, а в деяких випадках може бути дійсно проявами спадкових метаболічних розладів з дебютом саме в ранньому неонатальному періоді.

В ході дослідження виявлено значущі відмінності в стані здоров'я дітей з відхиленнями ПАК та без протягом раннього неонатального періоду.

Новонароджені основної групи з порушеннями ПАК, встановленому після проведеного НС, протягом раннього неонатального періоду мали нижчу медіану маси тіла на 7-му добу життя, більш значну втрату маси тіла в ранньому неонатальному періоді, повільне її відновлення, а також затримку фізіологічної адаптації до ЕХ, що відобразилося на кривій прибавки маси тіла. При подальшому аналізі виявилось, що саме новонароджені цієї групи мали тригерні чинники ризику, які призводили до порушення функції шлунково-кишкового тракту, становлення системи травлення протягом раннього неонатального періоду.

В залежності від маси при народженні, важкості перинатальних захворювань та об'єму лікувальних та діагностичних заходів, середній термін перебування дітей у лікувальному закладі І групи склав 14 ± 7 діб (min – 7, max – 21 днів), у малюків 2 групи 8 ± 5 (min – 3, max – 13 днів).

У результаті ретроспективного аналізу особливостей ранньої постнатальної адаптації та захворюваності новонароджених основних груп встановлено, що ПН діти зі встановленими порушеннями амінокислотного обміну по результатах РНС мали відмінності за клінічним станом і біохімічним

профілем загальних показників у порівнянні з групою здорових новонароджених без відхилень результатів РНС.

Встановлено, що майже кожна 2 дитина I групи (54,76%) народилася в стані помірної асфіксії з реалізацією ГІЕ переважно через 48 годин. Водночас, як помірна асфіксія при народженні та ГІЕ через 48 годин мали місце лише у кожній 4-ій дитини (25%) II групи.

У дві третіх дітей зі встановленими порушеннями ПАК по результатах РНС провідним патологічним перинатальним станом було порушення толерантності до ЕХ, при чому розлади становлення процесів травлення відзначалися з перших діб життя при збільшенні об'єму ЕХ. Протягом раннього неонатального періоду були виділені наступні клінічні прояви: блювота перетравленим молоком у 23 новонароджених (54,76%), повторна блювота перетравленим молоком в 17 випадках (40,48%), збільшення обводу живота ≥ 2 см перед годуванням - у 23 немовлят (54,76%), шлунковий залишок $> 50\%$ від попереднього об'єму харчування у 13 дітей (30,95%). Щодо отриманих біохімічних показників на 7-му добу життя, то максимальні значення ферментів печінки у немовлят I групи були збільшені майже в два рази, сечовини, лужної фосфатази – у півтора рази в порівнянні з дітьми без порушень ПАК.

У результаті проведеного дослідження отримана інформація про материнські, анте-, перинатальні фактори, що впливають на перинатальні та постнатальні стани в ПН дітей, що пов'язані з порушенням ПАК, а також на результати РНС. Крім того, вдалося їх узагальнити, а також доповнити та уточнити.

Серед материнських факторів *дуже високого та високого ризику* впливу на перинатальні стани ПН дітей, що пов'язані з порушенням ПАК, відносяться: ФПН, гестоз 2 половини вагітності, а також гестоз першої половини вагітності, хронічні незапальні гінекологічні захворювання, маловоддя, анемія вагітних та загроза переривання першої половини вагітності. Тобто діти з наявними переліченими материнськими факторами повинні входити до групи ризику з

розвитку порушень ПАК та мати більш прискіпливе спостереження лікарем педіатром до та після виписки зі стаціонару.

На результати РНС в ПН дітей можуть впливати: однократна та повторна блювота перетравленим молоком, підвищенні рівні АЛТ, АСТ, шлунковий залишок > 50% від попереднього об'єму харчування, збільшення обводу живота на ≥ 2 см, порушення толерантності до ЕХ, а також підвищення сечовини, асфіксія середнього ступеня, вроджена пневмонія, що обов'язково слід враховувати при проведенні РНС ПНД.

Для остаточного визначення фактичних факторів ризику як розвитку порушень амінокислотного обміну, так і впливу на результати РНС у ПН дітей необхідна розробка прогностичної моделі на підставі статистичної обробки отриманих даних.

Відповідно до літературних даних типового перебігу вроджених захворювань обміну речовин, нами було проаналізовано перебіг раннього неонатального періоду групи ПНД з найбільш вираженими ПАК [172 - 175].

Як впливає з результатів попередньо проведеної клінічної оцінки особливостей перебігу раннього неонатального періоду в обстежених новонароджених найчастішими клінічними симптомами, які ймовірно могли бути предикторами розвитку розладів та вказувати на наявність СХОР були: порушення толерантності до ЕХ, що мало місце у дві третіх дітей першої групи (69,04%), у третини немовлят реєструвався жовтяничний синдром (35,70%).

Оцінка неврологічного статусу немовлят першої групи з порушенням амінокислотного обміну не викликала значного занепокоєння у ранньому неонатальному періоді, так як загальна клінічна картина влучно вписувалась в загальний перинатальний стан ПН малюка. Це можна пояснити тим, що кожна друга дитина першої групи (54,8%) народилася в стані помірної асфіксії з реалізацією ГІЕ переважно через 48 годин, з позитивною динамікою наприкінці раннього неонатального періоду.

Щодо проаналізованих загально – клінічних біохімічних показників, у дітей зі змінами в профілі амінокислот, то максимальні значення ферментів

печінки у немовлят зі зміненим ПАК були збільшені майже в два рази, сечовини, лужної фосфатази – у 1,5 рази, а у третини новонароджених протягом першого тижня життя діагностувалася гіпоглікемія. Натомість показники аміаку входять у референтні інтервали фізіологічних норм. Сукупно, все це імовірно могло вказувати на формування неонатального холестазу внаслідок розладів становлення процесів травлення та толерантності до ЕХ, перенесених анте-, перинатальної асфіксії і гіпоксії при народженні.

Враховуючи відсутність критичних клінічних симптомів, які вказували б на «катастрофу неонатального періоду» та «помірну» зміну показників ПАК, попередньо можна зробити висновки, що обстежена група дітей мала порушення амінокислотного обміну саме за рахунок транзиторної морфо - функціональної незрілості органів та систем, а також супутньої перинатальної патології. Проте остаточне виключення наявності вродженого метаболічного захворювання потребує проведення уточнюючої вторинної діагностики.

На IV етапі дисертаційного дослідження, після отримання всіх результатів наукової роботи, була розроблена прогностична модель ранньої діагностики розвитку порушень ПАК у ПН дітей протягом раннього неонатального періоду до отримання результатів РНС (проведено обробку отриманих даних за допомогою стандартного пакету прикладних програм для медико-біологічних досліджень) з метою формування груп ризику по СХОР і оптимізації медичного спостереження ПН дітей з порушеннями ПАК після виписки зі стаціонару. На підставі отриманих даних, створено алгоритм покрокового медичного супроводу та ранньої діагностики у ПН дітей з порушеннями амінокислотного обміну.

У результаті проведеного дослідження попередньо була отримана інформація про материнські, анте-, перинатальні фактори, що впливають на перинатальні та постнатальні стани в ПН дітей, та пов'язані з порушенням ПАК, а також на результати РНС (всього 23 фактори).

На підставі статистичної обробки отриманих даних розроблена прогностична математична модель раннього прогнозування порушень амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей, які отримують грудне

вигодовування. Після розрахунків усіх показників при $ДІ < -0,1566$, встановлюють високу вірогідність розвитку порушень амінокислотного обміну; при $ДІ \geq -0,1566$ - низька вірогідність порушень амінокислотного обміну.

Розрахована модель ранньої діагностики патологічних порушень профілю амінокислот у малюків протягом раннього неонатального періоду підтвердила, що виявлені клініко-лабораторні відхилення були пов'язані саме з розладами амінокислотного обміну в I групі - у 30 дітей із 42, що становить 71,42%, водночас у групі II не виявлено порушень у 71 дитини із 72, відповідно 98,61%. Чутливість розробленої моделі становила 90%, специфічність – 85%.

Проведене нами дисертаційне дослідження підтвердило, що певні материнські, анте- та перинатальні фактори можуть або зривати період постнатальної адаптації відразу після народження та впливати на реалізацію перинатальних станів, пов'язаних з порушенням ПАК у ПН дітей, що знаходяться на грудному вигодовуванні, та/або давати хибнопозитивні/хибнонегативні результати НС, який доцільно проводити на 7-11 добу життя. Тобто такі діти складають групу високо ризику, та вимагають проведення додаткової уточнюючої діагностики, ретельного спостереження лікарями педіатрами після виписки зі стаціонару до отримання результатів розширеного НС.

Відомо, що своєчасна діагностика вроджених хвороб обміну речовин – складна медична задача, оскільки прояви цих захворювань «маскуються», не відрізняються від більшості інших хвороб пери- та неонатального періодів у дітей від народження та протягом перших місяців життя. Адже, тільки тяжкі форми специфічних метаболічних розладів окремих хвороб обміну мають чіткі ознаки, які виявляються при огляді дитини лікарем [176, 177].

Не менш значимим для надання кваліфікованої медичної допомоги новонародженим групи ризику за даною патологією є обмежений час. Встановити правильний клінічний діагноз та розпочати своєчасну терапію слід якомога раніше, поки накопичення токсичних продуктів обміну в організмі

дитини не призвело до незворотних, катастрофічних ушкоджень внутрішніх органів, головного мозку та формування потенційних ускладнень [166].

Відомо, що в організмі новонародженої дитини з початком грудного ентерального вигодовування, у важких випадках СХОР – при низькій або нульовій залишковій активності певних ферментів, накопичення токсичних продуктів порушеного обміну речовин, відбувається прогресивно швидко, по годинах, що, терміново, призводить до розвитку метаболічних декомпенсованих станів. Практичні данні свідчать, що для таких дітей перший епізод метаболічної декомпенсації може стати останнім [178, 179]. Такий доведений факт суттєво впливає на демографічний стан в Україні, де кожна дитина важлива як для родини, так і для держави в цілому [180].

При затримці в діагностиці, відсутності підозри та пильності з боку педіатра при виявленні хвороб обміну, зокрема ПАК (як зазначалось вище в розділах дисертаційного дослідження), коли клінічні прояви стануть очевидними, розпочинати лікування буде вже вкрай пізно. Це вагомий прецедент для формування негативних особливостей розвитку дитини, моральних та матеріальних втрат родини, та суспільства в цілому, яких можна запобігти з використанням нашої методики раннього прогнозування відхилень обміну АК.

В цьому сенсі, доцільно звернутися до трактування оцінки ефективності програми розширеного НС РНС у США та інших високо розвинених країнах світу, якій спочатку визначають у загальній кількості збережених балів IQ, а лише потім – у збережених коштах на утримання та соціалізацію дітей з особливостями [181, 182].

З огляду на вищевказане, дітьми групи ризику по СХОР в Україні займаються спеціалізовані медичні установи, де у складі мультидисциплінарної команди лікарів працюють фахівці з метаболічної педіатрії. Після отримання усіх результатів нашого дисертаційного дослідження, розробки прогностичної моделі виявлення потенційних порушень ПАК в ПН дітей, нами був укладений та затверджений алгоритм медико-діагностичного супроводу, або маршрут пацієнта.

Даний алгоритм надав практичну можливість налагодити взаєморозуміння та скоординовану співпрацю між лікуючим лікарем (неонатологом, педіатром) та фахівцями міждисциплінарної команди лікарів-метаболістів центру орфанних захворювань. Завдяки чому скорочувався час постановки остаточного діагнозу та початок заходів невідкладної терапії СХОР у новонароджених дітей.

Розроблена нами математична модель ранньої діагностики порушень амінокислотного обміну у ПН дітей протягом раннього неонатального періоду, може значно спростити етап формування групи ризику по СХОР серед новонароджених із наявними певними материнськими, анте-, перинатальними факторами ризику та порушенням постнатальної адаптації протягом раннього неонатального періоду для проведення уточнюючого НС. Це дозволить вчасно оптимізувати підходи до ранньої діагностики СХОР ПАК у даного контингенту дітей, зменшивши тим самим кількість хибно – позитивних випадків, при обстеженні розширеним НС.

ВИСНОВКИ

1. У результаті виконання дисертаційного дослідження вперше в Україні встановлено референтні інтервали 16 показників ПАК, які є діагностичними аналітами 12 СХОР, для здорових ПНД на грудному вигодовуванні, які можуть вважатися фізіологічними та знаходились в діапазоні від 2,5 до 97,5 перцентилі для кожного показника серед здорових дітей.

Різносторонній аналіз частоти і характеру змін показників ПАК за даними ТМС надав можливість визначити «сіру» зону аналітів, які достовірно корелюють з розширеним НС у ПНД, які знаходились на виключно грудному вигодовуванні з порушенням постнатальної адаптації протягом раннього неонатального періоду. Найбільш значущі відхилення від референтних норм спостерігались у наступних показниках: *Arginine* (M: 35,884 (22,669-62,104), $p < 0,005$), *Citruline* (M: 16,566 (13,318-22,604), $p < 0,006$), *Citruline/Tyrosine* (M: 0,233 (0,142-0,381), $p < 0,007$), *Methionine/Phenylalanine* (M: 0,403 (0,263-0,562), $p < 0,015$). Причому, у дітей I групи *Arginine* був практично у 1,5 рази вище за II групу, *Citruline* - майже у 1,2 рази вище показника II групи, *Citruline/Tyrosine* - у 1,4 рази вище ніж у II групі, а *Methionine/Phenylalanine* - у 1,3 рази вище у порівнянні з I групою немовлят.

Найбільш часті відхилення спостерігались показників *Arginine* (M: 35,884 (22,669-62,104), $p < 0,005$), *Methionine* (M: 18,491 (14,09-27,357), $p < 0,059$), *Methionine/Leucine* (M: 0,15 (0,123-0,206), $p < 0,056$). При чому, кожна дитина мала зміни від одного до чотирьох показників профілю амінокислот при обстеженні розширеним неонатальним скринінгом.

3. У ході дослідження виявлено значущі відмінності в стані здоров'я дітей з відхиленнями ПАК, протягом раннього неонатального періоду. Новонароджені мали нижчу медіану маси тіла протягом раннього неонатального періоду на 7-му добу життя, більш значну втрату маси тіла в ранньому неонатальному періоді, повільне її відновлення, а також затримку фізіологічної адаптації до ентерального харчування (ЕХ), що відобразилося на кривій прибавки маси тіла.

Діти потребували більше часу для адаптації до поза утробного життя (14 ± 7 діб (min – 7, max – 21 днів), а також сукупно мали більшу кількість перинатальних ускладнень.

Встановлено, що майже кожний другий новонароджений (54,80%) народився в стані помірної асфіксії з реалізацією ГПЕ переважно через 48 годин, при порівнянні з контролем $p = 0,001$. У 2/3 немовлят (28 дітей – 66,67%) було зареєстровано порушення толерантності до ЕХ (при порівнянні з II групою $p < 0,001$), при чому розлади становлення процесів травлення відзначалися з перших діб життя при збільшенні об'єму ЕХ. Виділені наступні клінічні прояви протягом раннього неонатального періоду: блювота перетравленим молоком у 23 новонароджених (54,76%), повторна блювота перетравленим молоком в 17 випадках (40,48%), збільшення обводу живота ≥ 2 см перед годуванням - у 23 немовлят (54,76%), шлунковий залишок $> 50\%$ від попереднього об'єму харчування у 13 дітей (30,45%), при порівнянні з групою контролю $p \leq 0,001$. Щодо отриманих біохімічних показників, то максимальні значення ферментів печінки були збільшені майже в два рази, а сечовини та лужної фосфатази у півтора рази.

2. Систематизовані та доповнені материнські, антенатальні фактори, що впливають на перинатальні та постнатальні стани в ПН дітей, що пов'язані з порушенням ПАК. До факторів *дуже високого ризику* впливу відносяться фетоплацентарна дисфункція, гестоз другої половини вагітності; до факторів *високого ризику* - гестоз першої половини вагітності, хронічні незапальні гінекологічні захворювання, маловоддя, анемія вагітних та загроза переривання I половини вагітності.

3. Систематизовані та доповнені перинатальні фактори ризику впливу на результати РНС у передчасно народжених немовлят від народження протягом раннього неонатального періоду. До групи факторів *дуже високого ризику* впливу на результати РНС потрапили порушення толерантності до ентерального харчування, а саме однократна та повторна блювота перетравленим молоком, шлунковий залишок $> 50\%$ від попереднього об'єму харчування, збільшення

обводу живота ≥ 2 см, підвищенні рівні АЛТ, АСТ; до групи чинників *високого ризику* - підвищення лужної фосфатази, сечовини, асфіксія середнього ступеня та вроджена пневмонія, що обов'язково слід враховувати при проведенні РНС у передчасно народжених дітей.

6. На підставі статистичної обробки отриманих даних, розроблена прогностична математична модель раннього прогнозування порушень амінокислотного обміну у ПНД, які отримують грудне вигодовування. Після розрахунків усіх показників при $ДІ < -0,1566$, встановлюють високу вірогідність розвитку порушень амінокислотного обміну; при $ДІ \geq -0,1566$ - низька вірогідність порушень амінокислотного обміну.

Розроблена модель ранньої діагностики патологічних порушень ПАК в новонароджених від народження протягом раннього неонатального періоду підтвердила, що виявлені клініко-лабораторні відхилення були пов'язані саме з розладами амінокислотного обміну в I групі у 30 дітей із 42, що становить 71,42%, водночас у групі II не виявлено порушень у 71 дитини із 72, відповідно 98,61%. Чутливість розробленої моделі становила 90%, специфічність – 85%.

7. Розроблений і впроваджений алгоритм медико-діагностичного супроводу ПН дітей із підозрою на порушення ПАК від народження протягом раннього неонатального періоду.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для родопомічних закладів, перинатальних центрів та дитячих лікарень з відділеннями для новонароджених та передчасно народжених дітей, була розроблена математична модель швидкого, раннього прогнозування ризику розвитку порушень амінокислотного обміну, у ПНД, які знаходяться на грудному вигодовуванні.

$$ДІ = 3,4382 - 3,3231 \times X1 - 3,2399 \times X2 - 2,7080 \times X3 - 3,3873 \times X4 - 2,9151 \times X5,$$

де ДІ - величини діагностичний індекс, що диференціює вірогідність порушень амінокислотного обміну (у. о.), при проведенні неонатального скринінгу на тлі материнських, анте- та перинатальних факторів ризику у новонародженого.

X1 - повторна блювота перетравленим молоком (так - 1, ні - 0),

X2 - виходять показники АСТ вище за референтні норми (так - 1, ні - 0),

X3 - анемія вагітних (так - 1, ні - 0),

X4 - фето - плацентарна недостатність (так - 1, ні - 0),

X5 - хронічні незапальні гінекологічні захворювання (так - 1, ні - 0).

- якщо $ДІ < -0,1566$, встановлюють високу вірогідність розвитку порушень амінокислотного обміну;

- якщо $ДІ \geq -0,1566$ - роблять заключення про невисоку вірогідність.

2. Встановлено референтні інтервали 16 діагностичних показників ПАК для 12 СХОР для ПНД, які отримують вигодовування грудним молоком. Референтний інтервал діагностичних аналітів, як інтервал між встановленими нижніми і верхніми процентилями включав діапазон від 2,5 до 129 97,5 процентилі для кожного показника серед здорових дітей. інтер інтервалів 16 діагностичних аналітів представлено у додатку В.

3. З метою пришвидшення діагностики та прогнозування розвитку порушень амінокислотного обміну у ПН дітей, що отримують грудне вигодовування, рекомендовано використання та дотримання алгоритму медико-діагностичного супроводу, який передбачає покрокову інструкцію по переміщенню дитини з високою імовірністю розвитку порушень амінокислотного обміну в Центр орфанних захворювань.

Передчасно народжена дитина на грудному вигодовуванні



СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. World Health Organization. (2023, March 21). *Preterm birth*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
2. Мельник, П. С., Слабкий, Г. О., Дзюба, О. М., Чепелевська, Л. А., & Кудренко, М. В. (Ред.). (2017). *Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік*. Київ.
3. Analytical portal "Word and Deed." (2023). *How many children were born every year in Ukraine during the period of independence*. <https://vikna.tv/>
4. Morniroli, D., Tiraferri, V., Maiocco, G., et al. (2023). Beyond survival: The lasting effects of premature birth. *Frontiers in Pediatrics, 11*, 1213243. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1213243>
5. Crump, C., Sundquist, J., Winkleby, M. A., & Sundquist, K. (2019). Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: A national cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health, 3*(6), 408–417. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30108-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30108-7)
6. van Gassel, R. J. J., van de Poll, M. C. G., Schaap, F. G., Plummer, M., Deane, A., & Olde Damink, S. W. M. (2022). Postprandial rise of essential amino acids is impaired during critical illness and unrelated to small-intestinal function. *JPEN: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 46*(1), 114–122. <https://doi.org/10.1002/jpen.2103>
7. Van Aerde, N., Meersseman, P., Debaveye, Y., et al. (2020). Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: A prospective, observational study. *Intensive Care Medicine, 46*(6), 1184–1193. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06018-6>
8. Zivaljevic, J., Jovandaric, M. Z., Babic, S., & Raus, M. (2024). Complications of preterm birth – The importance of care for the outcome: A narrative review. *Medicina (Kaunas), 60*(6), 1014. <https://doi.org/10.3390/medicina60061014>
9. Hedderich, D. M., Menegaux, A., Schmitz-Koep, B., Nuttall, R., Zimmermann, J., Schneider, S. C., ... Wilke, M. (2021). Increased brain age gap estimate (BrainAGE) in young adults after premature birth. *Frontiers in Aging Neuroscience, 13*, 653365. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.653365>
10. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2019). Protein intakes to optimize outcomes for preterm infants. *Seminars in Perinatology, 43*(7), 151154. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.002>

11. Austin, S., Murray, J. E., Laurieri, N., & Delgoda, R. (2024). Proteins. In S. Badal McCreath & Y. N. Clement (Eds.), **Pharmacognosy** (2nd ed., pp. 531–557). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18657-8.00031-1>
12. van Goudoever, J. B., et al. (2018). ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. **Clinical Nutrition**. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.945>
13. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2025). Protein intakes for preterm infants, and the need for a multi-nutrient holistic approach. **Pediatric Research, 97**, 8–10. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03453-4>
14. Embleton, N. D., et al. (2022). Enteral nutrition in preterm infants: A position paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 76**, 248–268.
15. Das, S., et al. (2024). High protein intake on later outcomes in preterm children: A systematic review and meta-analysis. **Pediatric Research**. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03296-z>
16. World Health Organization. (2023, March 21). **Preterm birth**. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
17. Мельник, П. С., Слабкий, Г. О., Дзюба, О. М., Чепелевська, Л. А., & Кудренко, М. В. (Ред.). (2017). **Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік**. Київ.
18. Analytical portal “Word and Deed.” (2023). **How many children were born every year in Ukraine during the period of independence**. <https://vikna.tv/>
19. Morniroli, D., Tiraferri, V., Maiocco, G., et al. (2023). Beyond survival: The lasting effects of premature birth. **Frontiers in Pediatrics, 11**, 1213243. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1213243>
20. Crump, C., Sundquist, J., Winkleby, M. A., & Sundquist, K. (2019). Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: A national cohort study. **The Lancet Child & Adolescent Health, 3**(6), 408–417. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30108-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30108-7)
21. van Gassel, R. J. J., van de Poll, M. C. G., Schaap, F. G., Plummer, M., Deane, A., & Olde Damink, S. W. M. (2022). Postprandial rise of essential amino acids is impaired during critical illness and unrelated to small-intestinal function. **JPEN: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 46**(1), 114–122. <https://doi.org/10.1002/jpen.2103>
22. Van Aerde, N., Meersseman, P., Debaveye, Y., et al. (2020). Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: A prospective, observational study.

Intensive Care Medicine, 46(6), 1184–1193. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06018-6>

23. Zivaljevic, J., Jovandaric, M. Z., Babic, S., & Raus, M. (2024). Complications of preterm birth – The importance of care for the outcome: A narrative review. *Medicina (Kaunas), 60*(6), 1014. <https://doi.org/10.3390/medicina60061014>

24. Hedderich, D. M., Menegaux, A., Schmitz-Koep, B., Nuttall, R., Zimmermann, J., Schneider, S. C., ... Wilke, M. (2021). Increased brain age gap estimate (BrainAGE) in young adults after premature birth. *Frontiers in Aging Neuroscience, 13*, 653365. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.653365>

25. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2019). Protein intakes to optimize outcomes for preterm infants. *Seminars in Perinatology, 43*(7), 151154. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.002>

26. Austin, S., Murray, J. E., Laurieri, N., & Delgoda, R. (2024). Proteins. In S. Badal McCreath & Y. N. Clement (Eds.), *Pharmacognosy* (2nd ed., pp. 531–557). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18657-8.00031-1>

27. van Goudoever, J. B., et al. (2018). ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.945>

28. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2025). Protein intakes for preterm infants, and the need for a multi-nutrient holistic approach. *Pediatric Research, 97*, 8–10. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03453-4>

29. Embleton, N. D., et al. (2022). Enteral nutrition in preterm infants: A position paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 76*, 248–268.

30. Das, S., et al. (2024). High protein intake on later outcomes in preterm children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03296-z>

31. World Health Organization. (2023, March 21). *Preterm birth*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

32. Мельник, П. С., Слабкий, Г. О., Дзюба, О. М., Чепелевська, Л. А., & Кудренко, М. В. (Ред.). (2017). *Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік*. Київ.

33. Analytical portal “Word and Deed.” (2023). *How many children were born every year in Ukraine during the period of independence*. <https://vikna.tv/>

34. Morniroli, D., Tiraferri, V., Maiocco, G., et al. (2023). Beyond survival: The lasting effects of premature birth. **Frontiers in Pediatrics*, 11*, 1213243. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1213243>
35. Crump, C., Sundquist, J., Winkleby, M. A., & Sundquist, K. (2019). Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: A national cohort study. **The Lancet Child & Adolescent Health*, 3*(6), 408–417. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30108-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30108-7)
36. van Gassel, R. J. J., van de Poll, M. C. G., Schaap, F. G., Plummer, M., Deane, A., & Olde Damink, S. W. M. (2022). Postprandial rise of essential amino acids is impaired during critical illness and unrelated to small-intestinal function. **JPEN: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 46*(1), 114–122. <https://doi.org/10.1002/jpen.2103>
37. Van Aerde, N., Meersseman, P., Debaveye, Y., et al. (2020). Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: A prospective, observational study. **Intensive Care Medicine*, 46*(6), 1184–1193. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06018-6>
38. Zivaljevic, J., Jovandaric, M. Z., Babic, S., & Raus, M. (2024). Complications of preterm birth – The importance of care for the outcome: A narrative review. **Medicina (Kaunas)*, 60*(6), 1014. <https://doi.org/10.3390/medicina60061014>
39. Hedderich, D. M., Menegaux, A., Schmitz-Koep, B., Nuttall, R., Zimmermann, J., Schneider, S. C., ... Wilke, M. (2021). Increased brain age gap estimate (BrainAGE) in young adults after premature birth. **Frontiers in Aging Neuroscience*, 13*, 653365. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.653365>
40. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2019). Protein intakes to optimize outcomes for preterm infants. **Seminars in Perinatology*, 43*(7), 151154. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.002>
41. Austin, S., Murray, J. E., Laurieri, N., & Delgoda, R. (2024). Proteins. In S. Badal McCreath & Y. N. Clement (Eds.), **Pharmacognosy** (2nd ed., pp. 531–557). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18657-8.00031-1>
42. van Goudoever, J. B., et al. (2018). ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. **Clinical Nutrition**. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.945>
43. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2025). Protein intakes for preterm infants, and the need for a multi-nutrient holistic approach. **Pediatric Research*, 97*, 8–10. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03453-4>
44. Embleton, N. D., et al. (2022). Enteral nutrition in preterm infants: A position paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 76*, 248–268.

45. Das, S., et al. (2024). High protein intake on later outcomes in preterm children: A systematic review and meta-analysis. **Pediatric Research**. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03296-z>
46. World Health Organization. (2023, March 21). **Preterm birth**. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
47. Мельник, П. С., Слабкий, Г. О., Дзюба, О. М., Чепелевська, Л. А., & Кудренко, М. В. (Ред.). (2017). **Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік**. Київ.
48. Analytical portal “Word and Deed.” (2023). **How many children were born every year in Ukraine during the period of independence**. <https://vikna.tv/>
49. Morniroli, D., Tiraferri, V., Maiocco, G., et al. (2023). Beyond survival: The lasting effects of premature birth. **Frontiers in Pediatrics, 11**, 1213243. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1213243>
50. Crump, C., Sundquist, J., Winkleby, M. A., & Sundquist, K. (2019). Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: A national cohort study. **The Lancet Child & Adolescent Health, 3**(6), 408–417. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30108-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30108-7)
51. van Gassel, R. J. J., van de Poll, M. C. G., Schaap, F. G., Plummer, M., Deane, A., & Olde Damink, S. W. M. (2022). Postprandial rise of essential amino acids is impaired during critical illness and unrelated to small-intestinal function. **JPEN: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 46**(1), 114–122. <https://doi.org/10.1002/jpen.2103>
52. Van Aerde, N., Meersseman, P., Debaveye, Y., et al. (2020). Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: A prospective, observational study. **Intensive Care Medicine, 46**(6), 1184–1193. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06018-6>
53. Zivaljevic, J., Jovandaric, M. Z., Babic, S., & Raus, M. (2024). Complications of preterm birth – The importance of care for the outcome: A narrative review. **Medicina (Kaunas), 60**(6), 1014. <https://doi.org/10.3390/medicina60061014>
54. Hedderich, D. M., Menegaux, A., Schmitz-Koep, B., Nuttall, R., Zimmermann, J., Schneider, S. C., ... Wilke, M. (2021). Increased brain age gap estimate (BrainAGE) in young adults after premature birth. **Frontiers in Aging Neuroscience, 13**, 653365. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.653365>
55. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2019). Protein intakes to optimize outcomes for preterm infants. **Seminars in Perinatology, 43**(7), 151154. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.002>

56. Austin, S., Murray, J. E., Laurieri, N., & Delgoda, R. (2024). Proteins. In S. Badal McCreath & Y. N. Clement (Eds.), **Pharmacognosy** (2nd ed., pp. 531–557). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18657-8.00031-1>
57. van Goudoever, J. B., et al. (2018). ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. **Clinical Nutrition**. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.945>
58. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2025). Protein intakes for preterm infants, and the need for a multi-nutrient holistic approach. **Pediatric Research, 97**, 8–10. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03453-4>
59. Embleton, N. D., et al. (2022). Enteral nutrition in preterm infants: A position paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 76**, 248–268.
60. Das, S., et al. (2024). High protein intake on later outcomes in preterm children: A systematic review and meta-analysis. **Pediatric Research**. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03296-z>
61. World Health Organization. (2023, March 21). **Preterm birth**. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
62. Мельник, П. С., Слабкий, Г. О., Дзюба, О. М., Чепелевська, Л. А., & Кудренко, М. В. (Ред.). (2017). **Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік**. Київ.
63. Analytical portal “Word and Deed.” (2023). **How many children were born every year in Ukraine during the period of independence**. <https://vikna.tv/>
64. Morniroli, D., Tiraferri, V., Maiocco, G., et al. (2023). Beyond survival: The lasting effects of premature birth. **Frontiers in Pediatrics, 11**, 1213243. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1213243>
65. Crump, C., Sundquist, J., Winkleby, M. A., & Sundquist, K. (2019). Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: A national cohort study. **The Lancet Child & Adolescent Health, 3**(6), 408–417. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30108-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30108-7)
66. van Gassel, R. J. J., van de Poll, M. C. G., Schaap, F. G., Plummer, M., Deane, A., & Olde Damink, S. W. M. (2022). Postprandial rise of essential amino acids is impaired during critical illness and unrelated to small-intestinal function. **JPEN: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 46**(1), 114–122. <https://doi.org/10.1002/jpen.2103>
67. Van Aerde, N., Meersseman, P., Debaveye, Y., et al. (2020). Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: A prospective, observational study.

Intensive Care Medicine, 46(6), 1184–1193. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06018-6>

68. Zivaljevic, J., Jovandaric, M. Z., Babic, S., & Raus, M. (2024). Complications of preterm birth – The importance of care for the outcome: A narrative review. *Medicina (Kaunas), 60*(6), 1014. <https://doi.org/10.3390/medicina60061014>

69. Hedderich, D. M., Menegaux, A., Schmitz-Koep, B., Nuttall, R., Zimmermann, J., Schneider, S. C., ... Wilke, M. (2021). Increased brain age gap estimate (BrainAGE) in young adults after premature birth. *Frontiers in Aging Neuroscience, 13*, 653365. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.653365>

70. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2019). Protein intakes to optimize outcomes for preterm infants. *Seminars in Perinatology, 43*(7), 151154. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.002>

71. Austin, S., Murray, J. E., Laurieri, N., & Delgoda, R. (2024). Proteins. In S. Badal McCreath & Y. N. Clement (Eds.), *Pharmacognosy* (2nd ed., pp. 531–557). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18657-8.00031-1>

72. van Goudoever, J. B., et al. (2018). ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.945>

73. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2025). Protein intakes for preterm infants, and the need for a multi-nutrient holistic approach. *Pediatric Research, 97*, 8–10. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03453-4>

74. Embleton, N. D., et al. (2022). Enteral nutrition in preterm infants: A position paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 76*, 248–268.

75. Das, S., et al. (2024). High protein intake on later outcomes in preterm children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03296-z>

76. World Health Organization. (2023, March 21). *Preterm birth*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

77. Мельник, П. С., Слабкий, Г. О., Дзюба, О. М., Чепелевська, Л. А., & Кудренко, М. В. (Ред.). (2017). *Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік*. Київ.

78. Analytical portal “Word and Deed.” (2023). *How many children were born every year in Ukraine during the period of independence*. <https://vikna.tv/>

79. Morniroli, D., Tiraferri, V., Maiocco, G., et al. (2023). Beyond survival: The lasting effects of premature birth. **Frontiers in Pediatrics*, 11*, 1213243. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1213243>
80. Crump, C., Sundquist, J., Winkleby, M. A., & Sundquist, K. (2019). Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: A national cohort study. **The Lancet Child & Adolescent Health*, 3*(6), 408–417. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30108-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30108-7)
81. van Gassel, R. J. J., van de Poll, M. C. G., Schaap, F. G., Plummer, M., Deane, A., & Olde Damink, S. W. M. (2022). Postprandial rise of essential amino acids is impaired during critical illness and unrelated to small-intestinal function. **JPEN: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 46*(1), 114–122. <https://doi.org/10.1002/jpen.2103>
82. Van Aerde, N., Meersseman, P., Debaveye, Y., et al. (2020). Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: A prospective, observational study. **Intensive Care Medicine*, 46*(6), 1184–1193. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06018-6>
83. Zivaljevic, J., Jovandaric, M. Z., Babic, S., & Raus, M. (2024). Complications of preterm birth – The importance of care for the outcome: A narrative review. **Medicina (Kaunas)*, 60*(6), 1014. <https://doi.org/10.3390/medicina60061014>
84. Hedderich, D. M., Menegaux, A., Schmitz-Koep, B., Nuttall, R., Zimmermann, J., Schneider, S. C., ... Wilke, M. (2021). Increased brain age gap estimate (BrainAGE) in young adults after premature birth. **Frontiers in Aging Neuroscience*, 13*, 653365. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.653365>
85. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2019). Protein intakes to optimize outcomes for preterm infants. **Seminars in Perinatology*, 43*(7), 151154. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.002>
86. Austin, S., Murray, J. E., Laurieri, N., & Delgoda, R. (2024). Proteins. In S. Badal McCreath & Y. N. Clement (Eds.), **Pharmacognosy** (2nd ed., pp. 531–557). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18657-8.00031-1>
87. van Goudoever, J. B., et al. (2018). ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. **Clinical Nutrition**. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.945>
88. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2025). Protein intakes for preterm infants, and the need for a multi-nutrient holistic approach. **Pediatric Research*, 97*, 8–10. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03453-4>
89. Embleton, N. D., et al. (2022). Enteral nutrition in preterm infants: A position paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 76*, 248–268.

90. Das, S., et al. (2024). High protein intake on later outcomes in preterm children: A systematic review and meta-analysis. **Pediatric Research**. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03296-z>
91. World Health Organization. (2023, March 21). **Preterm birth**. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
92. Мельник, П. С., Слабкий, Г. О., Дзюба, О. М., Чепелевська, Л. А., & Кудренко, М. В. (Ред.). (2017). **Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік**. Київ.
93. Analytical portal “Word and Deed.” (2023). **How many children were born every year in Ukraine during the period of independence**. <https://vikna.tv/>
94. Morniroli, D., Tiraferri, V., Maiocco, G., et al. (2023). Beyond survival: The lasting effects of premature birth. **Frontiers in Pediatrics, 11**, 1213243. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1213243>
95. Crump, C., Sundquist, J., Winkleby, M. A., & Sundquist, K. (2019). Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: A national cohort study. **The Lancet Child & Adolescent Health, 3**(6), 408–417. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30108-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30108-7)
96. van Gassel, R. J. J., van de Poll, M. C. G., Schaap, F. G., Plummer, M., Deane, A., & Olde Damink, S. W. M. (2022). Postprandial rise of essential amino acids is impaired during critical illness and unrelated to small-intestinal function. **JPEN: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 46**(1), 114–122. <https://doi.org/10.1002/jpen.2103>
97. Van Aerde, N., Meersseman, P., Debaveye, Y., et al. (2020). Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: A prospective, observational study. **Intensive Care Medicine, 46**(6), 1184–1193. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06018-6>
98. Zivaljevic, J., Jovandaric, M. Z., Babic, S., & Raus, M. (2024). Complications of preterm birth – The importance of care for the outcome: A narrative review. **Medicina (Kaunas), 60**(6), 1014. <https://doi.org/10.3390/medicina60061014>
99. Hedderich, D. M., Menegaux, A., Schmitz-Koep, B., Nuttall, R., Zimmermann, J., Schneider, S. C., ... Wilke, M. (2021). Increased brain age gap estimate (BrainAGE) in young adults after premature birth. **Frontiers in Aging Neuroscience, 13**, 653365. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.653365>
100. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2019). Protein intakes to optimize outcomes for preterm infants. **Seminars in Perinatology, 43**(7), 151154. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.002>

101. Austin, S., Murray, J. E., Laurieri, N., & Delgoda, R. (2024). Proteins. In S. Badal McCreath & Y. N. Clement (Eds.), **Pharmacognosy** (2nd ed., pp. 531–557). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18657-8.00031-1>
102. van Goudoever, J. B., et al. (2018). ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. **Clinical Nutrition**. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.945>
103. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2025). Protein intakes for preterm infants, and the need for a multi-nutrient holistic approach. **Pediatric Research, 97**, 8–10. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03453-4>
104. Embleton, N. D., et al. (2022). Enteral nutrition in preterm infants: A position paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 76**, 248–268.
105. Das, S., et al. (2024). High protein intake on later outcomes in preterm children: A systematic review and meta-analysis. **Pediatric Research**. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03296-z>
106. World Health Organization. (2023, March 21). **Preterm birth**. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
107. Мельник, П. С., Слабкий, Г. О., Дзюба, О. М., Чепелевська, Л. А., & Кудренко, М. В. (Ред.). (2017). **Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік**. Київ.
108. Analytical portal “Word and Deed.” (2023). **How many children were born every year in Ukraine during the period of independence**. <https://vikna.tv/>
109. Morniroli, D., Tiraferri, V., Maiocco, G., et al. (2023). Beyond survival: The lasting effects of premature birth. **Frontiers in Pediatrics, 11**, 1213243. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1213243>
110. Crump, C., Sundquist, J., Winkleby, M. A., & Sundquist, K. (2019). Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: A national cohort study. **The Lancet Child & Adolescent Health, 3**(6), 408–417. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30108-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30108-7)
111. van Gassel, R. J. J., van de Poll, M. C. G., Schaap, F. G., Plummer, M., Deane, A., & Olde Damink, S. W. M. (2022). Postprandial rise of essential amino acids is impaired during critical illness and unrelated to small-intestinal function. **JPEN: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 46**(1), 114–122. <https://doi.org/10.1002/jpen.2103>

112. Van Aerde, N., Meersseman, P., Debaveye, Y., et al. (2020). Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: A prospective, observational study. **Intensive Care Medicine*, 46*(6), 1184–1193. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06018-6>
113. Zivaljevic, J., Jovandaric, M. Z., Babic, S., & Raus, M. (2024). Complications of preterm birth – The importance of care for the outcome: A narrative review. **Medicina (Kaunas)*, 60*(6), 1014. <https://doi.org/10.3390/medicina60061014>
114. Hedderich, D. M., Menegaux, A., Schmitz-Koep, B., Nuttall, R., Zimmermann, J., Schneider, S. C., ... Wilke, M. (2021). Increased brain age gap estimate (BrainAGE) in young adults after premature birth. **Frontiers in Aging Neuroscience*, 13*, 653365. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.653365>
115. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2019). Protein intakes to optimize outcomes for preterm infants. **Seminars in Perinatology*, 43*(7), 151154. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.002>
116. Austin, S., Murray, J. E., Laurieri, N., & Delgoda, R. (2024). Proteins. In S. Badal McCreath & Y. N. Clement (Eds.), **Pharmacognosy** (2nd ed., pp. 531–557). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18657-8.00031-1>
117. van Goudoever, J. B., et al. (2018). ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. **Clinical Nutrition**. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.945>
118. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2025). Protein intakes for preterm infants, and the need for a multi-nutrient holistic approach. **Pediatric Research*, 97*, 8–10. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03453-4>
119. Embleton, N. D., et al. (2022). Enteral nutrition in preterm infants: A position paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 76*, 248–268.
120. Das, S., et al. (2024). High protein intake on later outcomes in preterm children: A systematic review and meta-analysis. **Pediatric Research**. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03296-z>
121. World Health Organization. (2023, March 21). **Preterm birth**. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
122. Мельник, П. С., Слабкий, Г. О., Дзюба, О. М., Чепелевська, Л. А., & Кудренко, М. В. (Ред.). (2017). **Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік**. Київ.

123. Analytical portal “Word and Deed.” (2023). *How many children were born every year in Ukraine during the period of independence*. <https://vikna.tv/>
124. Morniroli, D., Tiraferri, V., Maiocco, G., et al. (2023). Beyond survival: The lasting effects of premature birth. *Frontiers in Pediatrics, 11*, 1213243. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1213243>
125. Crump, C., Sundquist, J., Winkleby, M. A., & Sundquist, K. (2019). Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: A national cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health, 3*(6), 408–417. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30108-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30108-7)
126. van Gassel, R. J. J., van de Poll, M. C. G., Schaap, F. G., Plummer, M., Deane, A., & Olde Damink, S. W. M. (2022). Postprandial rise of essential amino acids is impaired during critical illness and unrelated to small-intestinal function. *JPEN: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 46*(1), 114–122. <https://doi.org/10.1002/jpen.2103>
127. Van Aerde, N., Meersseman, P., Debaveye, Y., et al. (2020). Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: A prospective, observational study. *Intensive Care Medicine, 46*(6), 1184–1193. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06018-6>
128. Zivaljevic, J., Jovandaric, M. Z., Babic, S., & Raus, M. (2024). Complications of preterm birth – The importance of care for the outcome: A narrative review. *Medicina (Kaunas), 60*(6), 1014. <https://doi.org/10.3390/medicina60061014>
129. Hedderich, D. M., Menegaux, A., Schmitz-Koep, B., Nuttall, R., Zimmermann, J., Schneider, S. C., ... Wilke, M. (2021). Increased brain age gap estimate (BrainAGE) in young adults after premature birth. *Frontiers in Aging Neuroscience, 13*, 653365. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.653365>
130. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2019). Protein intakes to optimize outcomes for preterm infants. *Seminars in Perinatology, 43*(7), 151154. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.002>
131. Austin, S., Murray, J. E., Laurieri, N., & Delgoda, R. (2024). Proteins. In S. Badal McCreath & Y. N. Clement (Eds.), *Pharmacognosy* (2nd ed., pp. 531–557). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18657-8.00031-1>
132. van Goudoever, J. B., et al. (2018). ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.945>
133. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2025). Protein intakes for preterm infants, and the need for a multi-nutrient holistic approach. *Pediatric Research, 97*, 8–10. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03453-4>

134. Embleton, N. D., et al. (2022). Enteral nutrition in preterm infants: A position paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 76*, 248–268.
135. Das, S., et al. (2024). High protein intake on later outcomes in preterm children: A systematic review and meta-analysis. **Pediatric Research**. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03296-z>
136. World Health Organization. (2023, March 21). **Preterm birth**. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
137. Мельник, П. С., Слабкий, Г. О., Дзюба, О. М., Чепелевська, Л. А., & Кудренко, М. В. (Ред.). (2017). **Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік**. Київ.
138. Analytical portal “Word and Deed.” (2023). **How many children were born every year in Ukraine during the period of independence**. <https://vikna.tv/>
139. Morniroli, D., Tiraferri, V., Maiocco, G., et al. (2023). Beyond survival: The lasting effects of premature birth. **Frontiers in Pediatrics*, 11*, 1213243. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1213243>
140. Crump, C., Sundquist, J., Winkleby, M. A., & Sundquist, K. (2019). Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: A national cohort study. **The Lancet Child & Adolescent Health*, 3*(6), 408–417. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30108-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30108-7)
141. van Gassel, R. J. J., van de Poll, M. C. G., Schaap, F. G., Plummer, M., Deane, A., & Olde Damink, S. W. M. (2022). Postprandial rise of essential amino acids is impaired during critical illness and unrelated to small-intestinal function. **JPEN: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 46*(1), 114–122. <https://doi.org/10.1002/jpen.2103>
142. Van Aerde, N., Meersseman, P., Debaveye, Y., et al. (2020). Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: A prospective, observational study. **Intensive Care Medicine*, 46*(6), 1184–1193. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06018-6>
143. Zivaljevic, J., Jovandaric, M. Z., Babic, S., & Raus, M. (2024). Complications of preterm birth – The importance of care for the outcome: A narrative review. **Medicina (Kaunas)*, 60*(6), 1014. <https://doi.org/10.3390/medicina60061014>
144. Hedderich, D. M., Menegaux, A., Schmitz-Koep, B., Nuttall, R., Zimmermann, J., Schneider, S. C., ... Wilke, M. (2021). Increased brain age gap estimate (BrainAGE) in young adults after premature birth. **Frontiers in Aging Neuroscience*, 13*, 653365. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.653365>

145. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2019). Protein intakes to optimize outcomes for preterm infants. **Seminars in Perinatology*, 43*(7), 151154. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.002>
146. Austin, S., Murray, J. E., Laurieri, N., & Delgoda, R. (2024). Proteins. In S. Badal McCreath & Y. N. Clement (Eds.), **Pharmacognosy** (2nd ed., pp. 531–557). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18657-8.00031-1>
147. van Goudoever, J. B., et al. (2018). ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. **Clinical Nutrition**. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.945>
148. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2025). Protein intakes for preterm infants, and the need for a multi-nutrient holistic approach. **Pediatric Research*, 97*, 8–10. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03453-4>
149. Embleton, N. D., et al. (2022). Enteral nutrition in preterm infants: A position paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 76*, 248–268.
150. Das, S., et al. (2024). High protein intake on later outcomes in preterm children: A systematic review and meta-analysis. **Pediatric Research**. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03296-z>
151. World Health Organization. (2023, March 21). **Preterm birth**. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
152. Мельник, П. С., Слабкий, Г. О., Дзюба, О. М., Чепелевська, Л. А., & Кудренко, М. В. (Ред.). (2017). **Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік**. Київ.
153. Analytical portal “Word and Deed.” (2023). **How many children were born every year in Ukraine during the period of independence**. <https://vikna.tv/>
154. Morniroli, D., Tiraferri, V., Maiocco, G., et al. (2023). Beyond survival: The lasting effects of premature birth. **Frontiers in Pediatrics*, 11*, 1213243. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1213243>
155. Crump, C., Sundquist, J., Winkleby, M. A., & Sundquist, K. (2019). Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: A national cohort study. **The Lancet Child & Adolescent Health*, 3*(6), 408–417. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30108-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30108-7)
156. van Gassel, R. J. J., van de Poll, M. C. G., Schaap, F. G., Plummer, M., Deane, A., & Olde Damink, S. W. M. (2022). Postprandial rise of essential amino acids is impaired during critical illness and unrelated to small-intestinal function. **JPEN:*

Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 46*(1), 114–122.
<https://doi.org/10.1002/jpen.2103>

157. Van Aerde, N., Meersseman, P., Debaveye, Y., et al. (2020). Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: A prospective, observational study. *Intensive Care Medicine, 46*(6), 1184–1193. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06018-6>

158. Zivaljevic, J., Jovandaric, M. Z., Babic, S., & Raus, M. (2024). Complications of preterm birth – The importance of care for the outcome: A narrative review. *Medicina (Kaunas), 60*(6), 1014. <https://doi.org/10.3390/medicina60061014>

159. Hedderich, D. M., Menegaux, A., Schmitz-Koep, B., Nuttall, R., Zimmermann, J., Schneider, S. C., ... Wilke, M. (2021). Increased brain age gap estimate (BrainAGE) in young adults after premature birth. *Frontiers in Aging Neuroscience, 13*, 653365. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.653365>

160. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2019). Protein intakes to optimize outcomes for preterm infants. *Seminars in Perinatology, 43*(7), 151154. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.002>

161. Austin, S., Murray, J. E., Laurieri, N., & Delgoda, R. (2024). Proteins. In S. Badal McCreath & Y. N. Clement (Eds.), *Pharmacognosy* (2nd ed., pp. 531–557). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18657-8.00031-1>

162. van Goudoever, J. B., et al. (2018). ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.945>

163. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2025). Protein intakes for preterm infants, and the need for a multi-nutrient holistic approach. *Pediatric Research, 97*, 8–10. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03453-4>

164. Embleton, N. D., et al. (2022). Enteral nutrition in preterm infants: A position paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 76*, 248–268.

165. Das, S., et al. (2024). High protein intake on later outcomes in preterm children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03296-z>

166. World Health Organization. (2023, March 21). *Preterm birth*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

167. Мельник, П. С., Слабкий, Г. О., Дзюба, О. М., Чепелевська, Л. А., & Кудренко, М. В. (Ред.). (2017). *Щорічна доповідь про стан здоров'я населення,

санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік*. Київ.

168. Analytical portal “Word and Deed.” (2023). *How many children were born every year in Ukraine during the period of independence*. <https://vikna.tv/>

169. Momioli, D., Tiraferri, V., Maiocco, G., et al. (2023). Beyond survival: The lasting effects of premature birth. *Frontiers in Pediatrics, 11*, 1213243. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1213243>

170. Crump, C., Sundquist, J., Winkleby, M. A., & Sundquist, K. (2019). Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: A national cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health, 3*(6), 408–417. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30108-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30108-7)

171. van Gassel, R. J. J., van de Poll, M. C. G., Schaap, F. G., Plummer, M., Deane, A., & Olde Damink, S. W. M. (2022). Postprandial rise of essential amino acids is impaired during critical illness and unrelated to small-intestinal function. *JPEN: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 46*(1), 114–122. <https://doi.org/10.1002/jpen.2103>

172. Van Aerde, N., Meersseman, P., Debaveye, Y., et al. (2020). Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: A prospective, observational study. *Intensive Care Medicine, 46*(6), 1184–1193. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06018-6>

173. Zivaljevic, J., Jovandaric, M. Z., Babic, S., & Raus, M. (2024). Complications of preterm birth – The importance of care for the outcome: A narrative review. *Medicina (Kaunas), 60*(6), 1014. <https://doi.org/10.3390/medicina60061014>

174. Hedderich, D. M., Menegaux, A., Schmitz-Koep, B., Nuttall, R., Zimmermann, J., Schneider, S. C., ... Wilke, M. (2021). Increased brain age gap estimate (BrainAGE) in young adults after premature birth. *Frontiers in Aging Neuroscience, 13*, 653365. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.653365>

175. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2019). Protein intakes to optimize outcomes for preterm infants. *Seminars in Perinatology, 43*(7), 151154. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.002>

176. Austin, S., Murray, J. E., Laurieri, N., & Delgoda, R. (2024). Proteins. In S. Badal McCreath & Y. N. Clement (Eds.), *Pharmacognosy* (2nd ed., pp. 531–557). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18657-8.00031-1>

177. van Goudoever, J. B., et al. (2018). ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.945>

178. Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2025). Protein intakes for preterm infants, and the need for a multi-nutrient holistic approach. **Pediatric Research*, 97*, 8–10. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03453-4>
179. Embleton, N. D., et al. (2022). Enteral nutrition in preterm infants: A position paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 76*, 248–268.
180. Das, S., et al. (2024). High protein intake on later outcomes in preterm children: A systematic review and meta-analysis. **Pediatric Research**. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03296-z>
181. World Health Organization. (2023, March 21). **Preterm birth**. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
182. Мельник, П. С., Слабкий, Г. О., Дзюба, О. М., Чепелевська, Л. А., & Кудренко, М. В. (Ред.). (2017). **Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік**. Київ.

Список публікацій здобувача за темою дисертації і відомості про апробацію
результатів дисертації

1. Znamenska, T. K., Vorobiova, O. V., Kuznetsov, I. E., Holota, T. V., Kryvosheieva, V. V., Kremezna, A. V., Lastivka, I. V., Obod, M. V., & Samoilenko, I. H. (2021). Osoblyvosti rozshyrenoho skryninhu na spadkovi khvoroby obminu rehovyn u peredchasno narodzhenykh. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna, 11*(3[41]), 5–16. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.1>
2. Znamenska, T. K., Vorobiova, O. V., Kuznetsov, I. E., Lastivka, I. V., Holota, T. V., Kryvosheieva, V. V., Kremezna, A. V., Obod, M. V., Samoilenko, I. H., Davydiuk, V., Marushko, Yu. V., Pokhylko, V. I., Kyrylova, L. H., Nikulina, L. I., Shveikina, V. B., Miroshnykov, O. O., Yuzva, O. O., Zbrozhyk, Y. V., & Holiuk, K. (2023). Onovleni klinichni protokoly zi spadkovykh porushen obminu zhyrnykh kyslot: zvedeni dani z mizhnarodnykh klinichnykh nastanov. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna, 13*(1[47]), 60–87. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.9>
3. Vorobiova, O. V., & Kryvosheieva, V. V. (2023). Amino acid exchange as an integral part of the growth of preterm babies (literature review). *Modern Pediatrics. Ukraine, 7*(135), 87–93. <https://doi.org/10.15574/SP.2023.135.87>
4. Znamenska, T. K., Vorobiova, O. V., Antypkin, Yu. H., Kuznetsov, I. E., Holota, T. V., Kryvosheieva, V. V., Kremezna, A. V., Antsupova, V. V., Lastivka, I. V., Kyrylova, L. H., Yuzva, O. O., & Kaspruk, O. V. (2019). Suchasni pidkhody do diahnostyky ta likuvannia hostrykh metabolichnykh dekompensovanykh staniv u novonarodzhenykh zi spadkovymy khvorobamy obminu. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna, 9*(3[33]), 64–73. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.2>
5. Znamenska, T. K., Vorobiova, O. V., Kuznetsov, I. E., Holota, T. V., Kryvosheieva, V. V., Kremezna, A. V., Lysenko, O. S., Lastivka, I. V., Kyrylova, L. H., Yuzva, O. O., & Kaspruk, O. V. (2020). Optyimizatsiia diahnostyky spadkovykh khvorob obminu rehovyn pry pozytyvnykh rezultaty rozshyrenoho neonatanoho skryninhu. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna, 10*(2[36]), 19–28. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2>
6. Znamenska, T. K., Vorobiova, O. V., Kuznetsov, I. E., Holota, T. V., Kryvosheieva, V. V., Kremezna, A. V., Lysenko, O. S., Lastivka, I. V., Obod, M. V., Samoilenko, I. H., & Kaspruk, O. V. (2020). Yakist' sukhykh pliami krovi – nevid'iemna skladova shvydkoho vyivlennia spadkovykh khvorob obminu rehovyn. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna, 10*(4[38]), 77–86. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.9>

7. Holota, T., Kryvosheieva, V., Pokhylko, V., & Vorobiova, O. (2020). Differential diagnostics of inherited metabolic disorders in newborns. *Wiadomosci Lekarskie, 23*(6), 1211–1217. <https://doi.org/10.36740/WLek202006125>

8. Poltavskyi derzhavnyi medychnyi universytet. (2020). *II Poltavski perynatalni chytannia im. N. M. Maksymovycha-Ambodyka: "Perynatalna dopomoha v umovakh reformuvannia systemy okhorony zdorovia Ukrainy: problemy i perspektyvy"*. [Usna dopovid].

9. Akademiia medychnykh nauk Ukrainy. (2021, October 28–29). *Naukovo-praktychna konferentsiia z mizhnarodnoiu uchastiu, prysviachena pam'iaty akademika NAMN Ukrainy B. Ia. Reznikova*. Odesa, Ukraine. [Usna dopovid].

10. Znamenska, T. K. (2021). Stan problemy tranzytornykh porushen obminu rehovyn u novonarodzhenykh. In *XV Kongres pediatrii Ukrainy "Aktualni problemy pediatrii"* (pp. 63–64). Kyiv, Ukraine. [Tezy dopovid].

11. Poltavskyi derzhavnyi medychnyi universytet. (2021). *Poltavski perynatalni chytannia im. N. M. Maksymovycha-Ambodyka: Novi stratehii ta pidkhody do orhanizatsii medychnoi dopomohy vahitnym, rodilliam, porodilliam ta novonarodzhenym*. Poltava, Ukraine. [Usna dopovid].

12. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2021). *Naukovo-praktychna konferentsiia "Orhanizatsiia medychnoi dopomohy novonarodzhenym v Ukraini v umovakh suchasnykh vyklykiv"*. Kyiv, Ukraine. [Poster presentation].

13. European Academy of Paediatric Societies. (2022). *9th Congress of the European Academy of Paediatric Societies*. Barcelona, Spain. [Poster presentation].

14. Union of European Neonatal & Perinatal Societies. (2022). *12th UENPS Congress: Everyday Practical Challenges in Neonatology*. Krakow, Poland. [Poster presentation].

15. Natsionalna akademiia medychnykh nauk Ukrainy. (2022, September 4–16). *Sidelnikovski chytannia: Aktualni pytannia pediatrii, prysviacheni pam'iaty prof. V. M. Sidelnikova*. Ukraine. [Poster presentation].

16. Poltavskyi derzhavnyi medychnyi universytet. (2023). *V Poltavski perynatalni chytannia im. N. M. Maksymovycha-Ambodyka: Novitni tekhnolohii v perynatalnii praktytsi, pediatrichnii sluzhbi, medychnii osviti ta vyklyky sohodennia*. Poltava, Ukraine. [Usna dopovid].

17. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2023, April 11–12). *Naukovo-praktychna konferentsiia z mizhnarodnoiu uchastiu "Skladnyi patsient v praktytsi pediatria"*. Zakhid #5502371. [Konferentsiia profesiinoho rozvytku].

Перелік маркерних аналітів амінокислотних порушень СХОР

	Діагностичний аналіт	
1	Arginine	Аргінін
2	Citruline/Arginine	Цитрулін/Аргінін (молярне співвідношення)
3	Citruline	Цитрулін (молярне співвідношення)
4	Citruline/Tyrosine	Цитрулін/тирозин (молярне співвідношення)
5	Glycine	Гліцин
6	Leucine	Лейцин
7	Leucine/Phenylalanine	Лейцин/Фенілаланін (молярне співвідношення)
8	Methionine	Метіонін
9	Methionine/Leucine	Метіонін/Лейцин (молярне співвідношення)
10	Methionine/Phenylalanine	Метіонін/Фенілаланін (молярне співвідношення)
11	Phenylalanine	Фенілаланін
12	Tyrosine/Phenylalanine	Тирозин/Фенілаланін (молярне співвідношення)
13	Tyrosine	Тирозин
14	Valine/Phenylalanine	Валін/Фенілаланін (молярне співвідношення)
15	Valine	Валін
16	Arginine/Ornithine	Аргінін/Орнітин (молярне співвідношення)

Референтні інтервали діагностичних аналітів амінокислотних
порушень СХОР

	Діагностичний аналіт	2,5-97,5 процентелів
1	Arginine	9,955-55,933
2	Citruline/Arginine	0,287-1,605
3	Citruline	7,877-30,913
4	Citruline/Tyrosine	0,069-0,382
5	Glycine	218,070-613,083
6	Leucine	88,693-193,253
7	Leucine/Phenylalanine	1,632-3,902
8	Methionine	9,004-32,697
9	Methionine/Leucine	0,069-0,286
10	Methionine/Phenylalanine	0,186-0,671
11	Phenylalanine	35,796-87,871
12	Tyrosine/Phenylalanine	0,920-2,826
13	Tyrosine	50,619-176,228
14	Valine/Phenylalanine	1,189-2,738
15	Valine	59,478-142,496
16	Arginine/Ornithine	0,045-0,306

Перелік СХОР профілю амінокислот, включених до панелі
розширеного неонатального скринінгу

1. Класична фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії
2. Тирозинемія I типу
3. Тирозинемія II типу
4. Тирозинемія III типу
5. Гомоцистинурія
6. Хвороба кленового сиропу
7. Некетотична гіпергліцинемія
8. Цитрулінемія I типу
9. Цитрулінемія II типу
10. Аргінінемія
11. Аргініносукцинатна ацидемія/ацидурія
12. Хвороба кленового сиропу

Впровадження в практику

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
КНП «РЕГІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
ЦЕНТР РОДИННОГО ЗДОРОВ'Я» ДОР,
д.мед.н., професор
ВЛАСОВ О.О.


 «__» _____ 2025р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:**
«Визначення профілю амінокислот у пізніх передчасно народжених дітей»
2. **Установа-розробник, автори:**
ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (було - ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»), відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра педіатрії післядипломної освіти, м. Київ, вул. Вернадського, 53.
Воробйова О.В., Марушко Ю.В., Кривошеєва В.В.
3. **Джерело інформації:**
Vorobiova OV, Kryvosheieva VV. (2023). Amino acid exchange as an integral part of the growth of preterm babies (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 87-93./ doi 10.15574/SP.2023.135.87.
<https://med-expert.com.ua/journals/en/amino-acid-exchange-integral-part-growth-preterm-babies-literature-review/>
4. **Впроваджено в роботу:**
КНП «РЕГІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР РОДИННОГО ЗДОРОВ'Я» ДНІПРОПЕТРОВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ; ОБЛАСНИЙ ПЕРИНАТАЛЬНИЙ ЦЕНТР
5. **Термін впровадження:** 02.09.2024-28.02.2025
6. **Форма впровадження:** неонатальні відділення лікувального закладу.
7. **Загальна кількість обстежених дітей** 17
8. **Ефективність від впровадження:** підвищено якість уточнюючої та диференційної діагностики спадкових хвороб обміну речовин.
9. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний

за

впровадження

_____ *Кандида О.В.*

Фее

(ПІБ, підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор
з охорони дитинства та материнства
КНП «Лікарня Святого Мартина» ММР ЗО

Ольчедаївський А.В.
Медичний директор
з охорони дитинства
та материнства
«КНП «Лікарня Святого Мартина» 2025р.
А.Ольчедаївський

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:**
«Визначення профілю амінокислот у пізніх передчасно народжених дітей»
- Установа-розробник, автори:**
ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (було - ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»), відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра педіатрії післядипломної освіти, м. Київ, вул. Вернадського, 53.
Воробйова О.В., Марушко Ю.В., Кривошеева В.В.
- Джерело інформації:**
Vorobiova OV, Kryvosheieva VV. (2023). Amino acid exchange as an integral part of the growth of preterm babies (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 87-93./ doi 10.15574/SP.2023.135.87.
<https://med-expert.com.ua/journals/en/amino-acid-exchange-integral-part-growth-preterm-babies-literature-review/>
- Впроваджено в роботу:** КНП «Лікарня Святого Мартина» ММР ЗО
Термін впровадження: 02.09.2024-28.02.2025
- Форма впровадження:** неонатальні відділення лікувального закладу.
- Загальна кількість обстежених дітей** 7
- Ефективність від впровадження:** підвищено якість уточнюючої та диференційної діагностики спадкових хвороб обміну речовин.
- Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження

зав. відд. УСРІА Є.І. (ПБ, підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о. генерального директора
КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»,
ГИЧКА М.М.



2025р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:**
«Визначення профілю амінокислот у пізніх передчасно народжених дітей»
- 2. Установа-розробник, автори:**
ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (було - ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»), відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра педіатрії післядипломної освіти, м. Київ, вул. Вернадського, 53.
Воробйова О.В., Марушко Ю.В., Кривошеева В.В.
- 3. Джерело інформації:**
Vorobiova OV, Kryvosheieva VV. (2023). Amino acid exchange as an integral part of the growth of preterm babies (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 87-93./ doi 10.15574/SP.2023.135.87.
<https://med-expert.com.ua/journals/en/amino-acid-exchange-integral-part-growth-preterm-babies-literature-review/>
- 4. Впроваджено в роботу:** КНП ЛОР «Обласна клінічна лікарня»
- 5. Термін впровадження:** 02.09.2024-28.02.2025
- 6. Форма впровадження:** неонатальні відділення лікувального закладу.
- 7. Загальна кількість обстежених дітей** 23
- 8. Ефективність від впровадження:** підвищено якість уточнюючої та диференційної діагностики спадкових хвороб обміну речовин.
- 9. Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділення інтенсивного і постінтенсивного лікування новонароджених Салабай З.В.

(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП "Міський перинатальний центр" ХМР,
КОРОВАЙ С.М.



2025р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:**
«Визначення профілю амінокислот у пізніх передчасно народжених дітей»
2. **Установа-розробник, автори:**
ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (було - ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»), відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра педіатрії післядипломної освіти, м. Київ, вул. Вернадського, 53.
Воробйова О.В., Марушко Ю.В., Кривошеєва В.В.
3. **Джерело інформації:**
Vorobiova OV, Kryvosheieva VV. (2023). Amino acid exchange as an integral part of the growth of preterm babies (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 87-93./ doi 10.15574/SP.2023.135.87.
<https://med-expert.com.ua/journals/en/amino-acid-exchange-integral-part-growth-preterm-babies-literature-review/>
4. **Впроваджено в роботу:**
КНП "МІСЬКИЙ ПЕРИНАТАЛЬНИЙ ЦЕНТР" ХАРКІВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ.
Термін впровадження: 02.09.2024-28.02.2025
5. **Форма впровадження:** в неонатальні відділення лікувального закладу.
6. **Загальна кількість обстежених дітей** 7
7. **Ефективність від впровадження:** підвищено якість уточнюючої та диференційної діагностики спадкових хвороб обміну речовин.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:
Медичний директор з неонатології
Федоренко Н.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о. генерального директора
КНП "ЧЕРНІВЕЦЬКИЙ
ОБЛАСНИЙ ПЕРИНАТАЛЬНИЙ ЦЕНТР",
ГОДІНОК Л.О.
« 05.12.2024 » 2025р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:**
«Визначення профілю амінокислот у пізніх передчасно народжених дітей»
- Установа-розробник, автори:**
ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (було - ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»), відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра педіатрії післядипломної освіти, м. Київ, вул. Вернадського, 53.
Воробйова О.В., Марушко Ю.В., Кривошеева В.В.
- Джерело інформації:**
Vorobiova OV, Kryvosheieva VV. (2023). Amino acid exchange as an integral part of the growth of preterm babies (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 87-93./ doi 10.15574/SP.2023.135.87.
<https://med-expert.com.ua/journals/en/amino-acid-exchange-integral-part-growth-preterm-babies-literature-review/>
- Впроваджено в роботу:** КНП «ЧЕРНІВЕЦЬКИЙ ОБЛАСНИЙ ПЕРИНАТАЛЬНИЙ ЦЕНТР»
Термін впровадження: 02.09.2024-28.02.2025
- Форма впровадження:** неонатальні відділення лікувального закладу.
- Загальна кількість обстежених дітей** 12
- Ефективність від впровадження:** підвищено якість уточнюючої та диференційної діагностики спадкових хвороб обміну речовин.
- Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження


(ПІБ, підпис)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:**
«Визначення профілю амінокислот у пізніх передчасно народжених дітей»
- 2. Установа-розробник, автори:**
ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (було - ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»), відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра педіатрії післядипломної освіти, м. Київ, вул. Вернадського, 53.
Воробйова О.В., Марушко Ю.В., Кривошеєва В.В.
- 3. Джерело інформації:**
Vorobiova OV, Kryvosheieva VV. (2023). Amino acid exchange as an integral part of the growth of preterm babies (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 87-93./ doi 10.15574/SP.2023.135.87.
<https://med-expert.com.ua/journals/en/amino-acid-exchange-integral-part-growth-preterm-babies-literature-review/>
- 4. Впроваджено в роботу:** відділення раннього дитинства з неонатальними ліжками КП «Дитяча міська клінічна лікарня ПМР»
- 5. Термін впровадження:** 02.09.2024-28.02.2025
- 6. Форма впровадження:** неонатальні відділення лікувального закладу.
- 7. Загальна кількість обстежених дітей** 15
- 8. Ефективність від впровадження:** підвищено якість уточнюючої та диференційної діагностики спадкових хвороб обміну речовин.
- 9. Зауваження, пропозиції:** немає

Завідувачка відділенням раннього
дитинства з неонатальними ліжками
«__» _____ 2025 р.

Олена ЩЕРБАНЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Керівник
КНП «ОБЛАСНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ ООР»,
ОБЛАСНИЙ ПЕРИНАТАЛЬНИЙ ЦЕНТР
ПРИКАЗ № 12/2025
В.М. ПЕНКО Т.М.
« 01 09 2025 р. »

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Визначення профілю амінокислот у пізніх передчасно народжених дітей»

2. Установа-розробник, автори:

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (було - ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»), відділення неонатології, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра педіатрії післядипломної освіти, м. Київ, вул. Вернадського, 53.

Воробйова О.В., Марушко Ю.В., Кривошеєва В.В.

3. Джерело інформації:

Vorobiova OV, Kryvosheieva VV. (2023). Amino acid exchange as an integral part of the growth of preterm babies (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 87-93./ doi 10.15574/SP.2023.135.87.
<https://med-expert.com.ua/journals/en/amino-acid-exchange-integral-part-growth-preterm-babies-literature-review/>

4. Впроваджено в роботу: КНП «ОБЛАСНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ» ООР, Обласний перинатальний центр

Термін впровадження: 02.09.2024-28.02.2025

5. Форма впровадження: неонатальні відділення лікувального закладу.

6. Загальна кількість обстежених дітей 16

7. Ефективність від впровадження: підвищено якість уточнюючої та диференційної діагностики спадкових хвороб обміну речовин.

8. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний

Кривошеєва за *Л*

впровадження

(ПІБ, підпис)