

УДК 616-053.31:577.118-076
КП
№ держреєстрації 0112U000572
Інв. №

Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет
(СумДУ)
40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2, тел. (0542)39-23-88
e-mail: info@sci.sumdu.edu.ua

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи,
д.ф.-м.н., проф.

_____ А.М.Чорноус

ЗВІТ
ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ
ДІАГНОСТИКА, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА КОРЕКЦІЯ
МІКРОЕЛЕМЕНТОЗІВ У СИСТЕМІ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД-
НОВОНАРОДЖЕНИЙ У РАЗІ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

(заключний)

Начальник НДЧ,
к.ф.-м. н., снс

Д.І. Курбатов

Керівник НДР,
д.мед.н., професор

В.Е.Маркевич

2016

Рукопис закінчено 20 грудня 2016 року
Результати цієї роботи розглянуто науковою радою
протокол від 2016.12.23 № 4

СПИСОК ВИКОНАВЦІВ

Керівник роботи доктор мед.наук, проф.	2016.12.20	Маркевич В.Е. (висновки, практичні рекомендації)
Відповідальний виконавець доктор.мед.наук, проф.	2016.12.20	Тарасова І.В (аналіз і узагальнення результатів досліджень)
Виконавець канд.мед.наук, доцент	2016.12.20	Лобода А.М. (розділ 6)
Виконавець канд.мед.наук, доцент	2016.12.20	Зайцев І.Е. (розділ 4)
Виконавець канд.мед.наук, доцент	2016.12.20	Загородній М.П. (розділ 6)
Виконавець канд.мед.наук, доцент	2016.12.20	Редько О.К. (розділ 3)
Виконавець канд.мед.наук, доцент	2016.12.20	Петрашенко В.О. (розділ 4)
Виконавець асистент	2016.12.20	Касян С.М. (розділ 5)
Виконавець аспірант	2016.12.20	Школьна І.І. (розділ 2)
Виконавець докторант	2016.12.20	Маркевич В.В. (розділ 1)

Реферат

Звіт про НДР: 110 с., 27 табл., 3 рисунка, 150 джерел

Об'єкт дослідження. Перинатальна патологія (гіпоксично-ішемічне та геморагічне ураження ЦНС). Вміст мікроелементів у системі мати – плацента-плід у разі гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС. Вміст та баланс мікроелементів у сироватці, еритроцитах та сечі у новонароджених різного терміну гестації з перинатальною патологією.

Мета роботи: підвищити ефективність ранньої діагностики та прогнозу формування мікроелементного дисбалансу у новонароджених із перинатальною патологією на підставі визначення показників вмісту і балансу мікроелементів у біологічних середовищах та клініко-параклінічних критеріїв.

Задачі дослідження: Вивчити особливості мікроелементного забезпечення у доношених та недоношених новонароджених різного терміну гестації з перинатальним ураженням центральної нервової системи внаслідок перенесеного при народженні дистресу плода та асфіксії. Вивчити вміст мікроелементів шляхом дослідження їх у біосередовищах (сироватці, еритроцитах крові) вагітних жінок, що народили дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, дослідити роль плаценти в мікроелементному забезпеченні плода у разі гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС.

Методи дослідження: аналіз медичної документації, загальноклінічні, інструментальні, атомно-абсорбційної спектрофотометрії, математичні, статистичні.

Основні наукові результати. Уперше вивчені і представлені особливості вмісту есенційних мікроелементів (Fe, Zn, Cu, Co, Cr, Mn) у біосередовищах (сироватка, еритроцити, сеча) новонароджених різного терміну гестації з перинатальною патологією. Доведена висока діагностична значимість та прогностична інформативність показників вмісту МЕ у пуповинній крові та сечі. На підставі комплексних клініко-лабораторних досліджень визначена роль порушень балансу мікроелементів у формуванні патології новонароджених із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС і представлена мікроелементна характеристика функціональної системи мати-плацента-плід із визначенням мікроелементного дисбалансу як одного з важливих факторів ризику розвитку гіпоксії.

Практичне значення одержаних результатів полягає у рекомендації та впровадженні у практику охорони здоров'я способів ранньої діагностики мікроелементних порушень у новонароджених різного терміну гестації з перинатальною патологією для удосконалення діагностичного процесу та прогнозу анемії, який дозволяє своєчасно та диференційовано корегувати тактику лікування в неонатальному періоді. Запропоновані та впроваджені в практичну роботу неонатальних відділень нові маркери ранньої неінвазивної діагностики мікроелементозів у новонароджених різного строку гестації з перинатальною патологією: показники вмісту мікроелементів (Fe, Zn, Cu, Co, Cr, Mn) у пуповинній крові та сечі.

МІКРОЕЛЕМЕНТИ, СИСТЕМА МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД-НОВОНАРОДЖЕНИЙ, ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНЕ УРАЖЕННЯ ЦНС, ГІПОКСИЧНО-ГЕМОРАГІЧНЕ УРАЖЕННЯ ЦНС, ПРОГНОЗ.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ.....	6
ВСТУП.....	7
1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	9
1.1 Сучасні погляди на формування перинатальної патології.....	9
1.2 Сучасний стан учення про мікроелементози та їх значення у розвитку перинатальної патології	11
2 МЕТОДИ ТА ОБСЯГ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	19
2.1 Обсяг дослідження.....	19
2.2 Методи дослідження	21
3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.....	27
3.1 Клінічна характеристика доношених новонароджених.....	28
3.2 Клінічна характеристика недоношених новонароджених	30
4 СТАН МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ У НОВОНАРОДЖЕНИХ РІЗНОГО ГЕСТАЦІЙНОГО ВІКУ З ПЕРИНАТАЛЬНИМИ ГІПОКСИЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ.....	32
4.1 Вміст та баланс есенційних мікроелементів у доношених новонароджених із перинатальними гіпоксично-ішемічними та гіпоксично-геморагічними ураженнями ЦНС	32
4.2 Особливості вмісту та балансу есенційних мікроелементів у недоношених новонароджених із перинатальними гіпоксично-ішемічними та гіпоксично-геморагічними ураженнями ЦНС	38
5 МІКРОЕЛЕМЕНТНА ЗАБЕСПЕЧЕНІСТЬ У СИСТЕМІ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД-НОВОНАРОДЖЕНИЙ.....	
5.1 Вміст кобальту, свинцю та нікелю у системі мати-плацента-плід здорових доношених новонароджених.....	49

5.2 Вміст кобальту, свинцю та нікелю у системі мати-плацента-плід	49
новонароджених із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС.....	52
6 КРИТЕРІЇ ПРОГНОЗУ РОЗВИТКУ АНЕМІЇ У	57
НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.....	
6.1 Критерії прогнозу розвитку анемії у доношених	
новонароджених.....	58
6.2 Критерії прогнозу розвитку ранньої анемії у недоношених	
новонароджених.....	66
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	73
ВИСНОВКИ.....	90
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	93
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	94

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЗДА – залізодефіцитна анемія

ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку

ХФПН – хронічна фетоплацентарна недостатність

МЕ – мікроелементи

ЗДН – здорові доношені новонароджені

Fe – залізо

Cu – мідь

Zn - цинк

Co – кобальт

Ni – нікель

Pb – свинець

Cr - хром

УЗНН – умовно здорові новонароджені

ГГУ ЦНС – гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС

ГГУ ЦНС – гіпоксично-геморагічне ураження ЦНС

ВШК – внутрішньошлуночковий крововилив

СПОН – синдром полі органної недостатності

ДІ – довірчий інтервал

ПК – прогностичний коефіцієнт

І – індекс інформативності.

ВСТУП

Актуальність теми

Зважаючи на кризову демографічну ситуацію, стійкі негативні тенденції стану здоров'я дитячого населення України, високий рівень захворюваності та смертності, зростання показників інвалідності одним із найважливіших напрямків сучасної медицини є перинатальна охорона плода та новонародженої дитини [1-4].

Не дивлячись на значні успіхи перинатології, відсоток дітей, які народжуються з патологією, залишається високим [1, 5, 6].

Розвиток перинатальної медицини неможливий без прогнозування стану новонародженого з урахуванням усіх факторів ризику і аналізу перебігу вагітності та пологів. Важливість діагностики та прогнозу у новонароджених з перинатальною патологією полягає у тому, що стан при народженні таких дітей помітно впливає на формування захворюваності, інвалідності та малюкової смертності, а здоров'я майбутнього покоління є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини [2, 7-12].

Опірність дитячого організму до різних захворювань залежить від достатньої забезпеченості мікроелементами. Дефіцит заліза, цинку, міді, марганцю, хрому, кобальту тощо може призвести до розвитку порушень різних систем, оскільки мікроелементи відіграють важливу роль у забезпеченні функціонування імунної, нервової та кровотворної систем, а також впливають на обмін речовин, функції репродукції та росту [13-17].

Новонароджені з перинатальною патологією мають підвищений ризик виникнення порушень обміну мікроелементів [18, 19]. Механізм виникнення перинатальної патології складний та обумовлений порушеннями фетоплацентарного кровообігу, ендокринними, обмінними та імунологічними розладами в системі мати-плацента-плід, особливостями перебігу пологів та ступенем зрілості плода та новонародженого, впливом інфекційних та токсичних агентів [20- 22].

Гіпоксія у системі мати-плацента-плід спричиняє порушення обміну мікроелементів, при дисбалансі яких виникають умови для розвитку тканинної гіпоксії та апоптозу, що становить загрозу для здоров'я новонародженого [18, 23].

Дисбаланс хімічних елементів може призводити до виникнення патології або супроводжувати її розвиток, бути тригером формування чи прогресування ускладнень. Патологічні процеси, пов'язані з дефіцитом або надлишком мікроелементів у неонатальному періоді, носять прогресивний характер та можуть пролонгувати негативний вплив гіпоксії на організм новонародженого [20, 24, 25].

Важливість комплексного дослідження гомеостазу мікроелементів (МЕ) визначається високою біологічною активністю та фізіологічною значимістю багатьох з них, складними взаємовідносинами між ними при фізіологічних і, особливо, патологічних станах [26-29].

Комплексна оцінка мікроелементного балансу при конкретній патології у новонароджених дітей дозволить запровадити у клінічну практику ранні критерії неінвазивної діагностики та дасть можливість прогнозування ускладнень перинатальної патології. Це може знизити малюкову захворюваність та інвалідність дітей, що має неабияке економічне і соціальне значення.

1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасні погляди на формування перинатальної патології

Одним із пріоритетних напрямків сучасної медицини і, зокрема, неонатології залишається перинатальна охорона здоров'я плода та новонародженого. В останні роки в Україні суттєво знизились показники неонатальної смертності, однак поширеність перинатальної патології залишається високою [1, 2, 5]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), перинатальна патологія займає одне з перших місць серед причин смертності населення [30]. Патологічні стани, що виникли в перинатальному періоді, займають друге місце в структурі малюкової захворюваності і належать до безпосередньої причини інвалідності дітей [9, 31-36].

Перинатальні ураження ЦНС гіпоксичного генезу є найбільш частою причиною неврологічних відхилень в періоді новонародженості, суттєво впливають на подальший розвиток дитини та обумовлюють високі показники перинатальної патології та смертності [8, 12, 37-40]. Зокрема, киснева недостатність призводить до характерних змін метаболізму, гемодинаміки та мікроциркуляції при народженні у кожної другої дитини та порушує процеси адаптації в перші дні життя у 50-75% дітей [7, 41, 42].

Доведено, що частота смертності та захворюваності в групі доношених дітей, рівень рН пуповинної крові яких був меншим 7,0, складає 25% [43].

Найбільш актуальним питанням перинатальної неврології є гіпоксичні ураження плода та новонародженого, які зумовлені хронічною внутрішньоутробною гіпоксією плода та асфіксією в пологах. Статистичні дані вказують на те, що в результаті збереження життя дітям із низькою та екстремально низькою масою тіла, а також доношеним дітям із тяжкою вродженою патологією щорічно зростає частота інвалідності дітей [44, 45]. За даними різних авторів [32, 46-48], пре- та перинатальні ураження ЦНС складають близько 65%-75% усіх захворювань нервової системи у дитячому

віці. Статистичні показники цієї патології для доношених дітей коливаються в межах 2-8%, для недоношених - від 3% до 100% у дітей з екстремально низькою масою тіла при народженні.

Хронічна внутрішньоутробна гіпоксія викликає різноманітні ураження головного мозку у дітей: від незначних дизгенезій, які не проявляються клінічно, до грубих аномалій розвитку ЦНС, що приводять до тяжких неврологічних наслідків, а також до функціональних порушень [49]. При цьому 35-40% дітей-інвалідів – це інваліди, внаслідок перинатальних уражень нервової системи. Частота глибокої затримки нервово-психічного розвитку складає від 2-3 до 5-7 на 1000 дітей. Легка дисфункція мозку, яка не призводить до інвалідизації, але значною мірою визначає біологічну та соціальну дезадаптацію дитини, відмічається у 30% школярів із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС (ПУ ЦНС) [50].

Спостерігається інтенсивне збільшення чисельності дітей з субклінічними формами віддалених наслідків перинатальних уражень ЦНС. Поряд з цим у дітей формуються полісистемні порушення адаптації. Так, у віці 6-15 років відмічено зростання кількості випадків нейросоматичних розладів (вегето-судинна дистонія, дискинезія жовчовивідних шляхів, нейроендокринні порушення), а у шкільному віці на одну дитину в середньому припадає від 2 до 4 неврологічних патологій (енурез, тіки, синдром порушення уваги з гіперактивністю). Приблизно половина школярів з низькою успішністю спостерігаються у невролога в зв'язку з мінімальною мозковою дисфункцією. В анамнезі життя у 87% цих дітей знаходили перинатальне ураження ЦНС [32]. Наслідки перинатальних уражень ЦНС визначаються формуванням складних структурно-функціональних порушень спочатку в постнатальній адаптації, потім у зниженні можливості засвоєння соціального досвіду і, як наслідок, соціальної дезадаптації дитини [49-52].

Наукові досягнення в медицині та суміжних з нею галузях сприяли створенню новітніх медичних технологій (пролонгація патологічної вагітності, реанімація новонароджених), що дозволило виходжувати новонароджених з низькою масою тіла при народженні. Одночасно з цим зростає перинатальна

захворюваність [5, 6, 53-58]. Невиношування є досить поширеним ускладненням вагітності, частота якого складає 6,5-15%, і не має тенденції до зниження. Значення цієї проблеми обумовлено високою смертністю, захворюваністю та інвалідністю дітей [6, 59-64].

Мертвонароджування при передчасних пологах спостерігається в 8-13 разів частіше ніж при своєчасних. Перинатальна смертність у недоношених новонароджених у 40 разів, а захворюваність у 5 разів вища, ніж у доношених [54, 65, 66]. Незважаючи на впровадження сучасних технологій виходжування недоношених новонароджених, виживання без важких хронічних захворювань (бронхолегенева дисплазія, внутрішлюночковий крововилив (ВШК), некротичний ентероколіт)) складає лише 70%. Аналогічні тенденції відзначаються також у більшості розвинених країн світу [6, 67-72]. За даними вітчизняних та зарубіжних авторів, на гідроцефалію, розумову відсталість, дитячий церебральний параліч ураження органів слуху та зору страждають від 25 до 40% усіх дітей з масою тіла до 2000 г [73-75]. Ризик розвитку психоневрологічних розладів у новонароджених з дуже низькою масою тіла при народженні в 3 рази більший ніж у дітей з нормальною масою тіла при народженні [49].

1.2 Сучасний стан учення про мікроелементози та їх значення у розвитку перинатальної патології

Засновник вчення про біосферу академік В.І.Вернадський в процесі пізнання закономірностей взаємозв'язку між живою й неживою матерією приділяв особливу увагу міграції в біосфері і фізіологічній ролі хімічних елементів, вміст яких в організмах біологічних істот складає нескінченно малі концентрації, називаючи їх мікроелементами [76, 77].

Відомо, що з 92 природних елементів 81 виявлено в організмі людини. Виділяють дві групи МЕ. По-перше, це есенційні МЕ, що є незамінними нутрієнтами. До них відносять: залізо, мідь, цинк, хром, селен, молібден, йод, кобальт, нікель, ванадій, марганець, фтор, літій, кремній, арсен [78]. Елемент

вважають есенційним, якщо за його відсутності чи недостатності в організмі порушуються процеси росту та розвитку, унеможлиблюється біологічний цикл, а саме репродукція. Умовно есенційними є бор та бром [78], а за даними деяких авторів – літій, нікель, фтор, кремній, арсен [79, 80]. Вивчається есенційність малих доз кадмію, свинцю, алюмінію, барію, гелію та багатьох інших елементів [13, 78].

Другу значну групу елементів складають токсичні МЕ, контакт організму з якими призводить до розвитку синдрому інтоксикації – токсикопатії [13, 81]. Складність проблеми полягає в тому, що самі есенційні МЕ при певних умовах можуть викликати токсичні реакції, а деякі токсичні МЕ при певному дозуванні та експозиції можуть виявляти властивості есенціальних МЕ, тобто бути корисними і навіть життєво важливими [13, 81].

Для оптимального перебігу обмінних процесів у людини необхідні як мінімум дев'ять МЕ (залізо, мідь, марганець, йод, цинк, хром, селен, молібден, кобальт). Саме ці елементи виконують різноманітні функції, в тому числі, каталітичну, структурну та регуляторну [13, 82-84].

Мікроелементи важливі як причина захворювань, викликаних їх дефіцитом, дисбалансом або прямою токсичністю [85-87]. Дефіцит МЕ може бути екзогенним, пов'язаним з неадекватним надходженням їх з їжею та ендогенним, який може наступати з різних причин, серед яких: порушення всмоктування через розлад ШКТ, дефіцит спадкових білків-транспортів, а також за наявності в їжі компонентів, які перешкоджають всмоктуванню МЕ, втрата МЕ із сечею при нирковій недостатності та ін. [88-91].

Хоча в тканинах МЕ присутні у маленьких кількостях, вони є компонентами дуже древньої, закономірно існуючої фізіологічної системи, яка бере участь в процесах регулювання практично всіх функцій організму на кожному із його етапів розвитку [85, 93-98]. Насамперед, МЕ входять в структуру білкових речовин. Багато гормонів та медіаторів білкового походження у своєму складі містять необхідні для їх активності МЕ. Видалення металу із структури цих речовин нерідко призводить до їх повної інактивації. Є і безпосередні дані про вплив різних МЕ на білки живого

організму. Так, кобальт та йод прискорюють утворення гормону щитоподібної залози, а кобальт, крім того, посилює утворення білків м'язової тканини. Введення марганцю різко збільшує інтенсивність білкового обміну, посилює виділення із сечею загального азоту та азоту сечовини. Є дані про те, що тривале введення в біотичних дозах різних МЕ значно підвищує процент вмісту білка у сироватці крові [87].

Обмін ДНК та РНК тісно пов'язаний з МЕ, які входять в структуру цих кислот. На теперішній час в їх складі виявлена наявність близько 25 мікроелементів. Серед них – мідь, залізо, марганець, нікель, барій, кадмій, алюміній, хром, марганець, цинк, стронцій. Зовнішнє надходження солей міді, цинку та інших двовалентних металів сприяє збільшенню вмісту цих МЕ в ДНК. Були спроби повністю відділити метали від нуклеїнових кислот за допомогою діаліза, комплексоутворюючих агентів і т.д., але вони виявилися безрезультативними. Тому одним із зовнішніх факторів (і в той же час внутрішнім), що може впливати на обмін РНК та синтез білка є МЕ [13].

Крім того, біоеlementи і пов'язані з ними ферменти, приймають участь в окислювально-відновлювальних реакціях організму, в процесах тканинного дихання, клітинного обміну, порушення яких має певне патогенетичне значення при деяких захворюваннях [13, 99-104]. Висока біологічна активність МЕ обумовлена їх впливом на вуглеводний обмін. Так, цинк і хром впливають на активність інсуліну та змінюють вміст цукру в крові. Ванадій та марганець мають гіпоглікемічну дію [97].

Активну участь приймають МЕ у ліпідному обміні. Встановлено, що кадмій, свинець, літій, фтор та деякі інші МЕ впливають на вміст ліпопротеїдів, шляхом зменшення вмісту холестерину в крові, а дефіцит міді порушує фосфоліпідний обмін, що приводить до порушення функцій ЦНС [100]. Марганець, наприклад, пригнічує активність жирового обміну. Підвищене надходження в організм цинку може викликати підвищення вмісту холестерину у сироватці крові [105]. Мікродози солей хрому різко підвищують ліполітичну активність крові [106].

Багато МЕ беруть участь у біосинтезі різноманітних вітамінів, сприяють їх засвоєнню та використанню організмом. Марганець приймає участь як окислювальний каталізатор в утилізації вітаміну В₁ тканинами, покращує засвоєння вітамінів А та С. Марганець, кобальт сприяють синтезу та накопиченню депо аскорбінової кислоти в організмі. Обмін міді та цинку тісно пов'язаний з обміном вітамінів А, В₁, С. Цинк є синергістом вітаміна В₁, але пригнічує синтез вітаміну А. Фтор підвищує активність вітаміну D. Кобальт сприяє посиленню активності вітаміну С та В₁, від його вмісту залежить накопичення вітамінів А, Е та С. При його недостатності порушується обмін вітамінів В₂ та РР. В структуру вітаміну В₁₂ входить кобальт, складаючи 15% від його маси [107, 108].

На теперішній час добре вивчені загальні механізми дії ксенобіотиків: генотоксичність (порушення структури та процесів репарації ДНК, нестабільність хромосом, хромосомні аберації); ферментотоксичність (за рахунок зв'язування SH-груп ферментів або витіснення есенціальних металів із металоферментів); мембранопатологічна дія [107].

Надлишок токсичних елементів та дефіцит есенціальних елементів призводять до змін у імунній системі. Саме імунологічна недостатність, яка виникає при цьому, є причиною багатьох патологічних процесів, тяжких, рецидивних, хронічних, алергічних та аутоімунних захворювань [15, 26, 109].

Розрізняють наступні механізми дії МЕ в імунній системі [26, 109]:

1) вплив на специфічні рецептори (Fe, Zn, Mn, Se, Al, Hg, Cr, Ni та ін.);

2) вплив на активність ферментів:

- у складі каталітичного центру ферментів (наприклад Mn – супероксиддисмутази (СОД) імуноцитів, Se – глутатіонпероксидази, Zn – важлива частина багаточисельних білків, що регулюють рівень транскрипції інших внутрішньоклітинних білків);

- через участь у конкурентному інгібуванні або активації металоензимів (наприклад, Zn – конкурентний інгібітор Ca, Mg-залежної ендонуклеази, що визначило його провідну роль в імунній системі як антиапоптичного фактору);

3) вплив на активність гормонів:

- як складова частина гормонів (наприклад, Zn – компонент тирозину, що регулює ефекти тимусу на T-клітинну ланку імунної системи);

- через вплив на депонування гормонів (Zn, Cr приймають участь у депонуванні та стабілізації молекули інсуліну, що має мультимодулюючу дію на всі інсулінзалежні клітини організму, в тому числі імуніцити; Zn забезпечує внутрішньоклітинне депонування та стабілізацію гормонів нейрогіпофізу);

- через участь у синтезі гормонів (Fe-вмістні системи цитохрому P-450 – у синтезі стероїдних гормонів наднирників, жовтого тіла та гонад; Fe-, Cu-вмістні ферменти – у синтезі тироїдних гормонів);

- через участь у деградації та елімінації гормонів (наприклад, ангіотензинперетворюючий фермент – Zn-залежний);

- через участь у механізмі дії гормонів (наприклад, Mn – кофактор ключового переносника аденілатциклази, яка відіграє проміжну роль у трансдукції гормонального сигналу, Zn – структурний компонент ядерних рецепторів тироїдних гормонів);

4) вплив на білки-переносники:

- альбуміни;

- металотионеїни, що синтезуються в мононуклеарних клітинах ретикуло-ендотеліальної системи організму;

- трансферин, що виконує функцію переносу Fe у всі залежні клітини у відповідь на стресорний вплив (в тому числі і на дію важких металів);

- церулоплазмін (переносник Cu), відіграє роль у регуляції клітинного імунітету;

5) фізико-хімічні дії МЕ на мембрани імуніцитів через посередництво ферментативних та неферментативних механізмів системи ПОЛ – антиоксидантний захист (Se, Cu, Zn, Mn, Fe);

6) вплив на презентацію, внутрішньоклітинний процесинг та деградацію антигенів (через вплив на відповідні рецептори);

7) вплив на формування імунітологічної пам'яті (Zn, Se та ін.);

8) вплив на продукцію імуніглобулінів (Zn, Be);

9) вплив на процеси хемотаксису, адгезії та фагоцитозу (Mn, Hg, Zn).

Відомо, що хімічні елементи не є повноцінними антигенами, тому їх імунотропний ефект неспецифічний. Разом з тим, деякі з них мають специфічну дію на функції імунної системи. Експериментально показано, що дефіцит Cu та Zn викликає пригнічення генерації цитотоксичних Т-лімфоцитів, причому нестача Cu призводить до порушення синтезу неспецифічних факторів Т-хелперів (цитокінів), а дефіцит Zn – до гальмування диференціювання та проліферації лімфоцитів. Крім того, магній необхідний для попередження інволюції тимусу. Цинк потенціює клітинно-опосередковані захисні реакції організму відносно вірусів, бактерій та паразитів, впливає на процеси антитілогенезу та апоптозу. Багато токсичних та умовно токсичних металів (Pb, Ni, Cr та ін.) знижують титр циркулюючих імуноглобулінів. Ртуть підвищує активність рецепторів для комплекменту на В-лімфоцитах, Cd, Pb та сполуки Hg впливають на імунологічну пам'ять і т.д. Ефекти багатьох елементів володіють подібністю, а їх імунотропна дія залежить від дози та терміну експозиції [26, 107, 109].

Таким чином, аналіз літератури вказує на важливу роль МЕ у патогенезі перинатальної патології, яка, нажаль, до кінця і не з'ясована. Дисбаланс МЕ в організмі є одним із найбільш чутливих та ранніх показників порушення функціонування багатьох систем, тому багатоелементний аналіз дає важливу інформацію для виявлення та моніторингу гострих та хронічних захворювань, тобто для діагностики та прогнозування їх перебігу [110].

Надлишок та (або) дефіцит того чи іншого МЕ характеризується певними клініко-лабораторними проявами. Разом з тим, дисбаланс одного МЕ тягне за собою зміни в обміні багатьох інших макро- та мікроелементів, що визначає деяку умовність виділення специфічних та неспецифічних ознак окремих елементозів. Важливо відмітити, що як правило має місце не простий, а координований вплив декількох мікроелементів, і вони можуть виявляти синергічний або антагоністичний вплив на фізіологічні процеси. У випадках, коли мають місце патологічні зміни, постійний елементний склад крові підтримується тривалий час, причому, у плазмі довше, ніж у формених елементах і лише при виснаженні компенсаторних реакцій спостерігається

вивільнення мікроелементів з еритроцитів і підвищення їх рівня у плазмі, причому наростання вмісту мікроелементів у крові відбувається, як правило, паралельно ступеню тяжкості захворювання [97].

Головним завданням завжди є вибір найбільш адекватних для цілей дослідження біосубстратів та методів аналізу. Найбільш інформативними для гігієнічної, до нозологічної діагностики слід вважати тканини та органи, які задіяні в процес «збереження» (депонування) та акумуляції (концентрування) елементів [111]. Для визначення вмісту МЕ застосовуються методи кількісного аналізу в різних біосубстратах - кров, сеча, нігті, зуби, слина, жовч, спинномозкова рідина.

Тому, крім виявлення порушень мікроелементного гомеостазу, у дітей проводяться дослідження пошуку критеріїв діагностики доклінічної стадії ураження органів і систем організму важкими металами, що особливо важливо для диференціювання заходів профілактики та лікування захворювань дітей з екологічно несприятливих регіонів. Виділення мікроелементних токсикопатій та мікроелементних дефіцитів дозволить організувати цілеспрямовані профілактичні заходи перших та виконувати специфічну терапію інших.

Самостійним складним завданням є діагностика мікроелементозів. Дотепер відсутні методики, що дозволяють визначити елементний склад всього тіла людини, тому необхідний пошук тканини або субстрату, склад яких був би достатньо надійним критерієм насиченості організму відповідними речовинами. Як діагностичні біосередовища можливе використання крові, сечі, нігтів, зубів, слини, жовчі. Але, у зв'язку з тим, що елементний склад більшості біосубстратів підлягає значним коливанням, пряме використання результатів аналізу їх елементного складу, як правило, затруднене.

Як правило, для гіпо- та гіперелементозів характерні поліорганні та полісистемні ураження. Результати недавніх епідеміологічних та клінічних досліджень підтверджують широке розповсюдження та високу частоту елементного дисбалансу у здорових та хворих дітей. Найбільш виражені зміни відмічались в регіонах з розвинутою промисловістю, в мегаполісах, де спостерігається прогресивний ріст насамперед хвороб перинатального періоду,

ендокринної, нервової систем, шкіри, органів дихання [26]. У дітей з полімікроелементозами (\uparrow Mn, Cu та \downarrow Zn) виявилися значні порушення у стані здоров'я. Серед них частіше, ніж серед дітей з нормальною концентрацією цих же елементів зустрічалися діти з дисгармонійним фізичним розвитком, було більше часто хворіючих дітей, дітей з алергічними захворюваннями, частіше спостерігалися доклінічні ознаки ураження сечовидільної системи, соматовегетативні та психоневрологічні розлади, порушення діяльності шлунково-кишкового тракту. Зміни порфіринового обміну та серцево-судинна патологія відмічались лише у дітей з полімікроелементозами [26]. Вивчення ролі виявлених порушень елементної ланки гомеостазу в розвитку патологічних станів показало, що при частих гострих респіраторних захворюваннях дисбаланс мінералів приводить до виснаження резервів антиоксидантного захисту, накопиченню ендогенних токсинів, зменшення клітинно-фагоцитарного захисту. Існує зв'язок між рівнем IgE в крові та концентрацією у волоссі Ca, Mn, Se, Si. Виявлені взаємозв'язки основних показників функції зовнішнього дихання з вмістом макро- та мікроелементів у волоссі, порушень бронхіальної прохідності на різних рівнях бронхіального дерева з дисбалансом Zn. Вміст цинку у волоссі знижувався пропорційно тяжкості астми і прямо залежав від стану прохідності середніх та дрібних бронхів у період відносного клінічного благополуччя [15].

Таким чином, проблеми мікро- та макроелементозів, їх діагностика та медикаментозна корекція в педіатричній практиці дуже актуальні. Важливість комплексного дослідження балансу мікро- та макроелементів визначаються високою біологічною активністю та фізіологічною значимістю багатьох з них, складними взаємовідносинами між ними при фізіологічних і особливо у разі патологічних станів. Підкомітет Організації Об'єднаних Націй із охорони здоров'я та медичної техніки рекомендує контроль вмісту в організмі людини хоча б таких елементів як Na, K, Mg, Ca, Fe, Zn, Cu, Co, Se, Ni, оскільки виявлені навіть незначні порушення їх метаболізму дозволяють забезпечити своєчасну до нозологічну діагностику захворювань та контролювати ефективність лікування.

2 МЕТОДИ ТА ОБСЯГ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Обсяг дослідження

Робота виконана в Медичному інституті Сумського державного університету на кафедрі педіатрії з курсом медичної генетики (зав. кафедри – проф. В.Е.Маркевич), дослідження проводилось на базі відділень інтенсивної терапії, патології новонароджених та виходжування недоношених новонароджених дітей, відділення ультразвукової діагностики Сумської обласної дитячої клінічної лікарні (головний лікар Г.В.Богданова).

Відповідно до мети і завдань дослідження було проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 253 новонародженої дитини. Серед них 181 - із перинатальною патологією (85 доношених та 96 недоношених) в динаміці: при народженні, на 7-му та 14-ту добу життя.

Доношені новонароджені з перинатальною патологією були поділені на дві групи:

- 1 група - 45 новонароджених із ГІУ ЦНС (ішемія I-III ступеня),
- 2 група - 40 новонароджених із ГГУ ЦНС (ВШК I-III ступеня),

Група контролю включала 60 здорових доношених новонароджених (ЗДН), які народилися у Сумському міському пологовому будинку та Сумському обласному клінічному перинатальному центрі.

Критерії відбору дітей до групи контролю для доношених дітей були такі: відсутність будь-яких клінічних та функціональних розладів, гестаційний вік 38-41 тиждень, вага між 10 та 90 перцентилями, виписка із пологового будинку на 3-5 добу.

Недоношені діти з перинатальною патологією, що народились у термін гестації 28-36 тижнів, були поділені на дві групи:

- 1 група - 51 новонароджений із ГІУ ЦНС (ішемія I-III ступеня),
- 2 група - 45 новонароджених із ГГУ ЦНС (ВШК I-III ступеня),

Групу контролю для недоношених дітей склали 12 умовно здорових недоношених новонароджених (УЗНН), з гестаційним віком 33-36 тижнів, які

народилися у Сумському міському пологовому будинку та Сумському обласному клінічному перинатальному центрі, ранній неонатальний період у яких протікав без особливостей. Критеріями включення в групу були: відсутність вроджених вад розвитку, хромосомних порушень, будь-якого підвищення білірубіну в перші 24 години життя, неврологічних симптомів та синдромів, респіраторних розладів, лікування у ВІТ, патологічних станів раннього неонатального періоду.

Групи обстежених дітей були сформовані методом випадкової вибірки, з використанням комп'ютерної програми-генератора випадкових чисел та були репрезентативними за основними характеристиками: гестаційному віку, статі, антропометричним параметрам, факторам ризику розвитку перинатальної патології, ступеня тяжкості, клінічним синдромам, наявністю супутньої патології, застосованій патогенетичній терапії, загальному обсягу надання медичної допомоги.

Найбільш показові відмінності спостерігаються у разі використання зв'язаних та незалежних вибірок. Випадкове розділення пацієнтів на групи – рандомізація є класичною процедурою зведення до мінімуму відмінностей між клінічними групами [112].

Усі новонароджені з діагнозами ГІУ та ГГУ ЦНС народилися у стані асфіксії та відповідали розробленим критеріям включення: згідно з наказом №312 МОЗ України «Про затвердження клінічного протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим» від 8.06.2007 р. та за МКХ–10 [113, 114]. З метою об'єктивізації клінічних ознак перинатального ураження ЦНС та спостереження за трансформацією виявлених структурних церебральних порушень усім новонародженим проводилася нейросонографія та доплерографія.

Обстеження недоношених новонароджених проводилося згідно Наказів МОЗ України «Про затвердження протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні» від 29.08.2006р. та «Про затвердження клінічного протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами» від 21.08.2008 р. та за МКХ–

10 з урахуванням терміну гестації, антропометричних даних при народженні (маса та довжина тіла, окружність голови та грудної клітки, масоростовий коефіцієнт) та оцінкою відповідності ознак ступеня морфо-функціональної зрілості новонароджених до гестаційного віку [113, 115, 116]. Рентгенографія органів грудної клітини проводилась усім новонародженим із РДС та ВУП пересувним рентгенівським апаратом РХ-100 CLK (Фірма Medison Xray, Корея). Доза опромінення 0,002 мЗВ.

Верифікація діагнозів у дітей проводилася на основі комплексного клінічного та неврологічного обстеження, даних загальноклінічних та біохімічних досліджень, функціональних методів дослідження, ультразвукового сканування головного мозку (нейросонографія), доплерографічного та рентгенологічного обстеження. На кожну дитину заповнювалася картка клінічного спостереження, яка включала дані перинатального анамнезу та результати обстеження. Критеріями виключення з групи дітей із перинатальною патологією були: вроджені вади розвитку, пологові травми, будь-яке підвищення рівня білірубіну в перші 24 години життя.

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Загальноклінічні методи

Усі новонароджені обстежувалися за загальноприйнятою схемою: стан здоров'я матерів, акушерський анамнез, перебіг вагітності та пологів; антропометричні показники після народження та упродовж неонатального періоду, визначення гестаційного віку та морфофункціональної зрілості; щоденне клінічне обстеження від народження до виписування з лікувальної установи.

Додатково визначали показники морфофункціональної незрілості: зниження смоктального рефлексу, схильність до гіпотермії, більш тонке та коротке волосся на голові, м'які хрящі вушних раковин, наявність пушкового волосся, тривалі та виражені транзиторні стани (втрата первинної маси тіла,

порушення терморегуляції), які свідчать про недостатній рівень адаптації цих новонароджених.

Неврологічний статус новонароджених досліджувався щоденно, а у разі погіршення стану через три години протягом доби за схемою, запропонованою Ю.І.Барашневим [46]. Враховувався загальний стан новонародженого, поза, м'язовий тонус, спонтанна рухова активність, стан черепно-мозкової інервації, сухожильні і шкіряні рефлексії (характер та швидкість згасання, симетричність, сила відповіді), а також безумовні рефлексії (смоктальний, пошуковий, хапальний Робінсона, підошвений, долонно-ротівий Бабкіна, Моро, захисний, опори, автоматичної ходи) з визначенням їх патологічного посилення, пригнічення або відсутності. Діагностика перинатальних уражень ЦНС у новонароджених проводилася згідно з наказом № 312 МОЗ України «Про затвердження клінічного Протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим» від 8.06.2007 р. та за МКХ–10 [113-115].

Класифікація геморагічних уражень базувалася на даних нейросонографії та доплерографії.

Стан дихальної і серцево-судинної систем досліджували в динаміці протягом неонатального періоду за загальноприйнятими методами.

2.2.2 Функціональні методи

Крім загальноприйнятих функціональних методів (рентгенологічний, електрокардіографічний, кардіореспіраторний моніторинг, пульсоксиметрія) для верифікації діагнозу новонародженим проводились спеціальні функціональні дослідження.

Ультразвукове сканування головного мозку (нейросонографія) проводилося за методикою за допомогою апарата «Sonos-100CF» фірми «Hewlett-Packard» (США); En Visor С «PHILIPS» з використанням доплерівських датчиків 7,5 МГц і 5 МГц, що працюють у режимі реального часу, в коронарній та сагітальній площинах через велике тім'ячко з нахилом та обертом датчика у стандартних розрізах. Крім якісної оцінки ехограм мозку в

цілому та його окремих структур реєструвались параметри шлуночкової системи головного мозку, а саме: ширина лобних і потиличних рогів бокових шлуночків, порожнини III шлуночка та прозорої перетинки. Також визначалась структура та форма судинних сплетінь, наявність ехопозитивних утворень у субепендімальних областях мозку, інтенсивність внутрішньомозкової судинної пульсації, та динаміка цих процесів і утворень [117, 118]. Визначення показників органної гемодинамики проводилось методом доплерографії. Спочатку судини візуалізувалися у двовимірному режимі, потім контрольний об'єм накладали на судину, після чого відбувалося переключення в імпульсний доплерівський режим роботи апарату. Найкраще положення контрольного об'єму визначалося за чіткістю кривих швидкостей кровотоку та за вираженістю звукового сигналу [118].

2.2.3 Лабораторні методи

Матеріалом для дослідження була периферійна венозна кров та сеча здорових доношених новонароджених, умовноздорових недоношених та дітей з перинатальною патологією. У вказаних біосередовищах досліджували вміст наступних МЕ: заліза, міді, цинку, марганцю, хрому та кобальту.

Кров для досліджень брали шляхом венепункції з 8.00 до 9.00 години ранку натщесерце. Забрану кров вносили до центрифужної пробірки, яку витримували в термостаті при температурі 37°C упродовж 30 хвилин. Потім пробірку з кров'ю центрифугували упродовж 15 хвилин при 4-6 тисяч об/хв, після чого відмивали у фізіологічному розчині NaCl та тричі центрифугували упродовж 10 хвилин при 4-6 тисяч об/хв. Відмиті таким чином еритроцити та сироватку крові зберігали в низькотемпературному холодильнику при $t - 20^{\circ}\text{C}$ упродовж 20-30 днів. Для визначення вмісту МЕ у сечі проводили її забір у стерильний посуд під час сечовипускання після туалету зовнішніх статевих органів. Для виключення впливу на екскрецію МЕ добових ритмів досліджували лише ранкову порцію сечі, яку збирали з 8-ої до 10-ої години ранку.

Перед дослідженням визначали вагу еритроцитів. Потім поміщали їх у сушильну шафу при температурі 105°C і висушували до постійної ваги. Висушені еритроцити поміщали у фарфорових тиглях у муфельну піч при температурі 450°C і витримували дві доби до появи білястого кольору. Після зважування золи розраховували загальну кількість мінеральних речовин. За різницею ваги сухого залишку еритроцитів і золи обчислювали кількість органічних речовин. Отриману золу розчиняли в 10% соляній та азотній кислотах і доводили бідистильованою водою до певного об'єму.

Для визначення вмісту МЕ у сироватці крові та сечі до 1 мл сироватки або сечі додавали по 1 мл соляної та азотної кислоти і доводили бідистильованою водою до певного об'єму.

Принцип методу. Вміст МЕ у біосередовищах (сироватка крові, еритроцити, сеча) визначався методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії на спектрофотометрі С-115М1 виробництва НВО «Selmi» (Україна). Атомно-абсорбційна спектрофотометрія – метод аналізу елементного складу біосередовищ за атомними спектрами поглинання. Кожному хімічному елементу відповідає певна частота поглинання, тобто, довжина хвилі, при якій спостерігається атомне поглинання.

Матеріал проби, що досліджується, під впливом полум'яного атомізатора переходить у стан атомного пару. Шар атомного пару внаслідок просвічування джерелом світла випромінює характерну для кожного МЕ довжину хвилі. При цьому атоми основного не збудженого рівня переходять на більш високі збуджені рівні, що фіксуються монохроматором і передаються на фотоприймач. Отриманий електросигнал реєструється і результат висвічується на дисплеї [119].

Вміст МЕ у сироватці крові та сечі визначали у мкмоль/л, в еритроцитах - у мкг/мг/попелу. Окремо рахували добову екскрецію із сечею кожного МЕ залежно від маси тіла (мг/кг/добу).

Всі проведені дослідження були виконані у Центрі морфологічних досліджень у лабораторії атомно-абсорбційного аналізу (завідувач – д.мед.н., проф. Сікора В.З.), узгоджені комісією біомедичної етики медичного інституту

Сумського державного університету. Методологія і методика дослідження будувалась на засадах Консенсусу з біологічної та медичної етики та принципах доказової медицини [120].

2.2.4 Статистичні методи

Аналіз та статистична обробка отриманих даних досліджень проводились на персональному комп'ютері шляхом використання пакета прикладних програм STATISTICA 7.0 та MS Excel XP. Використовувалися придатні для медико-біологічних досліджень методи параметричної та непараметричної статистики [121-123].

Для всіх показників визначали середньоарифметичне (M), похибку середньоарифметичного (m). Показник достовірності (p) абсолютних величин визначали за допомогою критерію Ст'юдента (t). Достовірність відмінностей між відносними величинами оцінювали за допомогою методу кутового перетворення Фішера [124, 125].

Для визначення взаємозв'язків між показниками, що вивчалися та тенденцій зміни їх значень використовували методи кореляційно-регресійного аналізу.

Для визначення сили впливу виду гіпоксичного ураження ЦНС, ступеня гіпоксії, доби життя та строку гестації на концентрацію мікроелементів у біосередовищах був застосований ДДА [123, 126, 127].

Цифрові величини наведені в таблицях та графіках.

2.2.5. Математичний метод прогнозування

Прогнозування проводилось методом Вальда-Генкіна [125, 126, 128- 130], суть якого базується на розрахунку відношення правдоподібності послідовно для ознак, що упорядковуються за зменшенням інформативності (діагностичні коефіцієнти), при цьому відношення правдоподібності покроково порівнюються з двома порогоми, при збільшенні одного з яких приймається рішення про найбільш ймовірну клінічну ситуацію.

$$\frac{\alpha}{1-\beta} > \frac{P(A_2)}{P(A_1)} \cdot \frac{P(x_1/A_2)}{P(x_1/A_1)} \cdot \frac{P(x_2/A_2)}{P(x_2/A_1)} \cdot \dots \cdot \frac{P(x_q/A_2)}{P(x_q/A_1)} > \frac{1-\alpha}{\beta}. \quad [129]$$

На кожному з усіх наступних етапів одна прогностична ознака включається до рівняння як найбільш інформативна або виключається як не інформативна.

Інформативність розраховувалась за формулою Кульбака, у модифікації Е.В. Гублера, з урахуванням апіорних імовірностей станів [370]:

$$R(x_i) = \sum_j [P(A_2)P(x_{ij}/A_2) - P(A_1)P(x_{ij}/A_1)] \lg \frac{P(x_{ij}/A_2)}{P(x_{ij}/A_1)}. \quad [130]$$

Для оптимізації роботи даної стратегії були розроблені та реалізовані алгоритми пошуку набору факторів ризику. Якщо сума діагностичних коефіцієнтів декількох ознак досягає визначеного значення, можна з певністю говорити про прогностичну цінність вибраних параметрів. Згідно з прийнятим серед клініцистів рівнем, вірним вважається прогноз, достовірність якого перевищує 0,8 [126, 127].

3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

В основу роботи покладені результати спеціального комплексного обстеження 253 новонародженої дитини, які народилися у міському пологовому будинку, обласному клінічному перинатальному центрі та лікувалися у відділеннях інтенсивної терапії, патології новонароджених та виходжування недоношених новонароджених дітей обласної дитячої клінічної лікарні міста Суми.

Розподіл дітей за ступенем гіпоксично-ішемічного ушкодження ЦНС представлений на рис. 3.1.

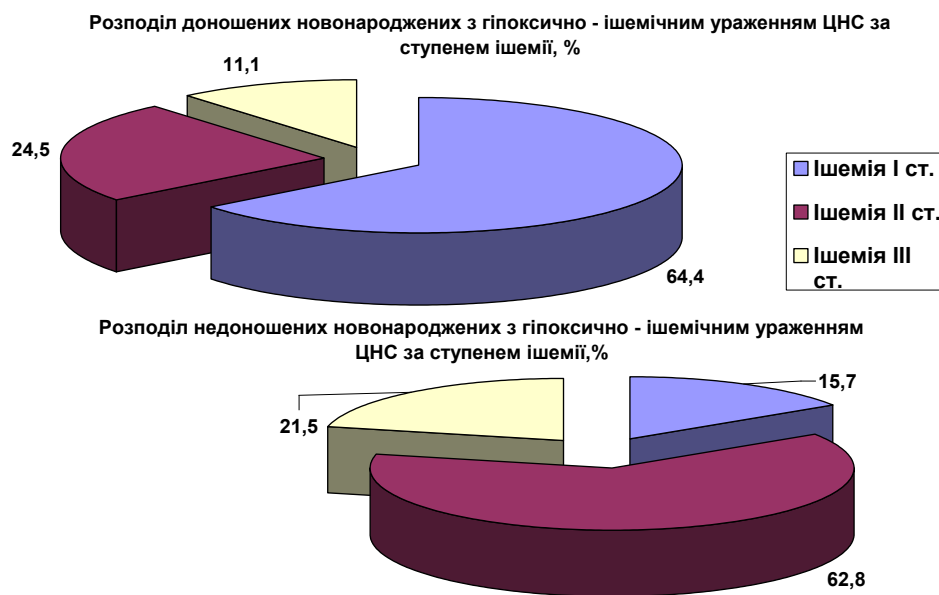


Рисунок 3.1 - Розподіл новонароджених за ступенем гіпоксично-ішемічного ушкодження ЦНС

Розподіл дітей за ступенем гіпоксично-геморагічного ушкодження ЦНС представлений на рис. 3.2.

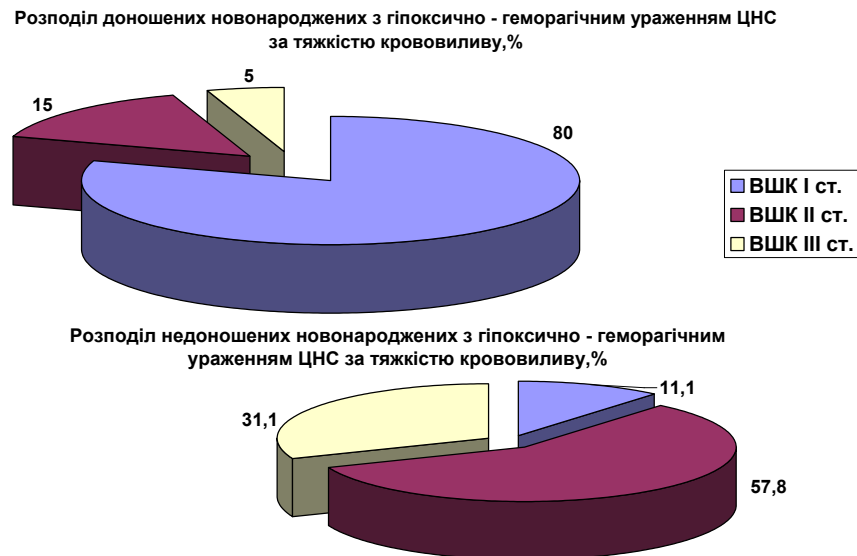


Рисунок 3.2 - Розподіл новонароджених за ступенем гіпоксично-геморагічного ушкодження ЦНС

3.1 Клінічна характеристика доношених новонароджених

Стан дітей при народженні оцінювався за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилинах життя; фізичний розвиток визначався за масою та довжиною тіла, окружністю голови та грудної клітки, масо-ростовому коефіцієнту. Проводився аналіз наявності транзиторних станів та супутньої патології.

Привертають увагу статистично достовірні відмінності між групами спостереження показників оцінки за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилинах. Так, у групі ЗДН оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині становила $8,24 \pm 0,14$ (ДІ 7,96:8,52) бала і була достовірно більшою, ніж у доношених дітей із перинатальною патологією – $4,45 \pm 0,23$ (ДІ 4,19:4,91), $p < 0,001$. Така ж закономірність в оцінці за шкалою Апгар мала місце і на п'ятій хвилині досліджуваних груп: $8,95 \pm 0,08$ (ДІ 8,79:9,11) бала у групі ЗДН немовлят; $6,21 \pm 0,29$ (ДІ 5,63:6,79) бала в групі доношених новонароджених із перинатальною патологією ($p < 0,05$). Таким чином, загальний стан оцінений за шкалою Апгар новонароджених дослідних груп достовірно відрізнявся.

У групі доношених немовлят із перинатальною патологією встановлений достовірно більший відсоток хлопчиків, ніж дівчаток ($56,7 \pm 4,54$) % проти ($43,3 \pm 4,54$) %, ($p < 0,05$), що узгоджується з уявленням науковців про те, що

перинатальна патологія, особливо асфіксія, частіше трапляється у новонароджених чоловічої статі [7, 131].

Дослідження показників, що відображають фізичний розвиток, встановило, що маса тіла та окружність грудної клітини у групі дітей із перинатальною патологією була достовірно меншою ніж у ЗДН. Інші антропометричні параметри не відрізнялись від контрольної групи.

Перебіг раннього неонатального періоду ускладнився розвитком транзиторних станів та супутньою соматичною патологією у всіх груп новонароджених із перинатальною патологією. Фізіологічна втрата маси тіла 4-6% склала по групах: $(17,78 \pm 5,76)$ %, $(27,5 \pm 7,15)$ %, $(20 \pm 6,86)$ % відповідно.

Кон'югаційна жовтяниця зустрічалася у $(8,89 \pm 4,29)$ % дітей першої групи, у $(12,50 \pm 5,30)$ % дітей другої групи, у $(5,71 \pm 3,98)$ % дітей третьої групи із перинатальною патологією. Токсична еритема, некротизуючий ентероколіт, кон'юнктивіт спостерігалися в усіх групах новонароджених із перинатальною патологією, та визначались значно частіше у дітей із ВУП. Синдром системної запальної відповіді визначався у $(37,14 \pm 8,29)$ % дітей із ВУП, і в жодному випадку, в інших групах. Із супутніх захворювань перше місце займає анемія, яка склала $(22,21 \pm 6,27)$ %, $(22,50 \pm 6,69)$ % та $(31,4 \pm 7,96)$ % у обстежених новонароджених відповідно першої, другої та третьої груп, що збігається з даними інших дослідників [235, 259, 260]. Друге місце - постгіпоксична кардіоміопатія, яка займає $(22,21 \pm 6,27)$ %, $(27,50 \pm 7,15)$ % та $(28,6 \pm 7,75)$ %, у першій, другій та третій групах відповідно, що також збігається з даними літератури [132, 133].

СПОН був діагностований у $(26,67 \pm 6,67)$ % дітей із ГГУ ЦНС, у $(22,5 \pm 6,69)$ % новонароджених, що перенесли ГГУ ЦНС та у $(14,29 \pm 6,0)$ % дітей із ВУП.

ЗВУР зустрічався у новонароджених усіх груп із перинатальною патологією і частота його складала в середньому близько $(15,56 \pm 5,46)$ %. При цьому у всіх дітей із ЗВУР спостерігались ознаки морфофункціональної незрілості.

3.2 Клінічна характеристика недоношених новонароджених

Аналіз результатів оцінки стану дітей за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилині показав, що вона була достовірно меншою ($p < 0,05$) у групі недоношених новонароджених із перинатальною патологією в порівнянні з УЗНН. Так середня оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилині у дітей контрольної групи склала $7,23 \pm 0,14$ (ДІ 6,95:7,51) та $8,32 \pm 0,12$ (ДІ 8,08:8,56), а у недоношених із перинатальною патологією $3,78 \pm 0,19$ (ДІ 3,4:4,16) та $5,61 \pm 0,14$ (ДІ 5,33:5,89) відповідно. У групі недоношених малюків із перинатальною патологією, також, як і у доношених дітей, констатовано достовірно більший відсоток хлопчиків ніж дівчаток ($60,9 \pm 3,66$) % проти ($39,1 \pm 3,66$) %, ($p < 0,05$). Всі антропометричні показники у недоношених новонароджених із перинатальною патологією були достовірно нижчими порівняно з УЗНН. Проведення комплексної оцінки фізичного розвитку у недоношених новонароджених виявило значну доліхоморфію: ($58,3 \pm 14,9$) % - у УЗНН та ($76 \pm 3,2$) % - у дітей із перинатальною патологією.

Втрата первинної маси тіла (4-6%) була у дітей першої групи у ($39,22 \pm 6,90$) %, другої – у ($46,67 \pm 7,52$) %, третьої – у ($50 \pm 8,45$) % та четвертої - у ($40,43 \pm 7,24$) % дітей з максимальним падінням на шосту добу.

Дефіцит маси тіла у обстежених новонароджених склав 4-6%. Гіпербілірубінемія спостерігалася у ($23,53 \pm 6,00$) % дітей першої групи, у ($33,33 \pm 7,11$) % дітей другої групи, у ($22,22 \pm 7,03$) % дітей третьої групи та у ($44,68 \pm 7,33$)% дітей четвертої групи з перинатальною патологією. СПОН достовірно частіше зустрічався у новонароджених, що перенесли ГІУ та ГГУ ЦНС, та був діагностований у ($21,57 \pm 5,82$)% та у ($28,89 \pm 6,83$)% новонароджених першої та другої групи відповідно. Токсична еритема, НЕК, кон'юнктивіт визначалися у новонароджених із перинатальною патологією усіх груп. ССЗВ визначався у ($27,78 \pm 7,57$)% дітей із ВУП, і в жодному випадку у дітей інших груп. Із супутніх захворювань у недоношених новонароджених із перинатальною патологією спостерігалася РА, частота якої складала в першій групі ($33,30 \pm 6,67$)% дітей, в другій – у ($35,6 \pm 7,22$)%, в третій – у ($41,7 \pm 8,33$)%, в

четвертій – у $(38,3 \pm 7,17)\%$ дітей, що підтвержується даними інших дослідників [5, 53, 55].

ЗВУР зустрічався з однаковою частотою в усіх групах недоношених новонароджених із перинатальною патологією $((4,26 \pm 2,98)\% - (13,30 \pm 5,12)\%)$. Постгіпоксична кардіоміопатія займає $(39,2 \pm 6,9)\%$, $(33,3 \pm 7,11)\%$, у першій та другій групах відповідно, що також збігається з даними літератури [132].

4 СТАН МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ РІЗНОГО ГЕСТАЦІЙНОГО ВІКУ ІЗ ПЕРИНАТАЛЬНИМИ ГІПОКСИЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ ЦНС

4.1 Вміст та баланс есенційних мікроелементів у доношених новонароджених із перинатальними гіпоксично-ішемічними та гіпоксично-геморагічними ураженнями ЦНС

Для ЗДН впродовж неонатального періоду властивий динамізм вмісту та балансу МЕ. Так, до 14-ї доби життя мав тенденцію до збільшення сироватковий вміст Fe (з $14,04 \pm 0,91$ мкмоль/л до $15,07 \pm 0,64$ мкмоль/л), Cu (з $2,23 \pm 0,36$ мкмоль/л до $2,57 \pm 0,16$ мкмоль/л), Zn (з $11,16 \pm 2,21$ мкмоль/л до $12,56 \pm 0,49$ мкмоль/л), Cr (з $7,41 \pm 0,64$ мкмоль/л до $8,21 \pm 0,63$ мкмоль/л) та, навпаки, тенденцію до зниження сироватковий вміст Co (з $5,0 \pm 0,71$ мкмоль/л до $4,80 \pm 0,21$ мкмоль/л). Рівень Mn впродовж перших двох тижнів життя у сироватці крові достовірно зростав ($2,0 \pm 0,08$ мкмоль/л та $2,94 \pm 0,10$ мкмоль/л при народженні та на 14-у добу життя відповідно) (табл. 4.1).

При ГІУ ЦНС у сироватці пуповинної крові спостерігали суттєве збільшення вмісту Fe, Zn, Mn, та Cr на 27,8%, 40,2%, 62,3% та 74,5% відповідно, а також зменшення вмісту Cu і Co на 34,6% та 56,4% відповідно порівняно з групою контролю. На 14-у добу зберігалися практично ті ж показники їх вмісту. Тобто, під впливом гіпоксії виникає значний сироватковий дисбаланс зазначених МЕ.

Порівняння мікроелементного балансу у сироватці дітей із ГІУ та ГГУ ЦНС виявило достовірну ($p < 0,01$) різницю. У дітей із ГГУ концентрація Fe, Co, Cr, Mn при народженні та Cu на 7-у добу життя була меншою в середньому на 25% ($p < 0,01$) ніж у дітей із ГІУ ЦНС. Рівень Zn у цих новонароджених був більшим на 7-у добу життя на 12,7% ($p < 0,01$). Упродовж неонатального періоду різниця вмісту МЕ зберігалась за винятком Co, рівень якого у сироватці крові новонароджених із ГГУ ЦНС майже не відрізнявся від показника у дітей із ГІУ ЦНС (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Вміст мікроелементів у сироватці крові доношених дітей із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС, мкмоль/л

МЕ	Доба життя	ЗДН	ГГУ ЦНС	ГГУ ЦНС
Fe	при народженні	14,04±0,91 n=30 ДІ 12,22-15,86	19,41±0,56 n=45 p***	17,91±0,49 n=40 p***, p1*
	7-а доба	14,24±0,85 n=5 ДІ 12,54-15,94	18,48±0,44 n=45 p***	20,13±0,92 n=38 p***, p2*
	14-а доба	15,07±0,64 n=5 ДІ 13,79-16,35	18,39±0,46 n=42 p***	18,85±0,64 n=38 p***
Zn	при народженні	11,16±2,21 n=30 ДІ 6,76-15,56	18,64±0,65 n=45 p**	18,02±0,48 n=40 p**
	7-а доба	11,12±0,53 n=5 ДІ 10,52-12,18	17,92±0,57 n=45 p***	20,53±1,14 n=38 p***, p1*, p2*
	14-а доба	12,56±0,49 n=5 ДІ 11,58-14,54	17,81±0,49 n=45 p***	19,14±0,71 n=38 p***
Cu	при народженні	2,23±0,36 n=30 ДІ 1,48-2,92	0,96±0,05 n=45 p**	1,05±0,08 n=40 p**
	7-а доба	2,42±0,18 n=5 ДІ 2,0-2,78	1,08±0,07 n=45 p**	0,73±0,06 n=38 p***, p1**, p2**
	14-а доба	2,57±0,16 n=5 ДІ 2,25-2,89	1,23±0,08 n=42 p***, p2**, p3*	1,12±0,08 n=38 p*** p3***
Co x10 ⁻³	при народженні	5,0±0,71 n=30 ДІ 3,61-6,41	3,27±0,21 n=30 p*	2,45±0,12 n=28 p***, p1***
	7-а доба	5,41±0,33 n=5 ДІ 4,81-6,0	3,63±0,21 n=28 p***	1,72±0,10 n=28 p***, p***, p1***, p2***
	14-а доба	4,8±0,2 n=5 ДІ 4,4- 5,2	3,76±0,32 n=26 p**	3,19±0,12 n=25 p***, p2***, p3***

$\text{Cr} \times 10^{-3}$	при народженні	7,41±0,64 n=30 ДІ 6,21-8,61	29,0±1,41 n=30 p***	21,33±0,84 n=28 p***, p ₁ ***
	7-а доба	7,61±0,62 n=5 ДІ 6,40-8,82	27,61±1,12 n=28 p***	24,0±1,50 n=28 p***
	14-а доба	8,21±0,63 n=5 ДІ 7,0-9,41	26,12±1,41 n=26 p***	22,0±1,22 n=25 p***, p ₁ *
$\text{Mn} \times 10^{-2}$	при народженні	2,0±0,08 n=30 ДІ 1,84-2,16	5,30±0,21 n=30 p***	3,91±0,24 n=28 p***, p ₁ ***
	7-а доба	2,40±0,12 n=5 ДІ 2,21-2,62	4,10±0,21 n=28 p***, p ₂ ***	5,11±0,34 n=28 p***, p ₁ ***, p ₂ **
	14-а доба	2,94±0,10 n=5 ДІ 2,21-3,13 p ₂ ***, p ₃ **	3,61±0,20 n=26 p**, p ₃ ***	4,52±0,33 n=25 p***, p ₁ *

Примітки: р- достовірність показників відносно ЗДН;
 р₁- достовірність показників відносно дітей з ГІУ ЦНС;
 р₂- достовірність показників відносно першої доби життя;
 р₃- достовірність показників відносно сьомої доби життя;
 * - p<0,05 ** - p<0,01 *** - p<0,001.

Щодо вмісту МЕ в еритроцитах пуповинної крові, то слід зауважити, що у ЗДН він досягав рівня 9,59±0,046 мкг/мг золи; 0,61±0,06 мкг/мг золи; 0,28±0,008 мкг/мг золи; 0,033±0,003 мкг/мг золи; 0,024±0,0007 мкг/мг золи та 0,042±0,002 мкг/мг золи для Fe, Zn, Cu, Co, Cr, та Mn відповідно. У динаміці періоду новонародженості спостерігалось достовірне (p<0,01) підвищення вмісту Fe, Cu, Cr, Mn. Щодо Zn та Co їх рівень до 14-ї доби життя мав лише тенденцію до підвищення.

При гіпоксично-ішемічному впливі у доношених дітей в еритроцитах пуповинної крові спостерігалось підвищення вмісту Fe, Zn, Mn, Co та Cr на 18,4%, 65,2%, 51,7%, 44% та на 63,0% відповідно, та зниження Cu на 21,5%. Вказані зміни зберігались впродовж неонатального періоду (табл. 5.2).

Вміст в еритроцитах пуповинної крові Zn, Cu, Co, Cr та Mn при ГГУ ЦНС був таким же як і у дітей із ГІУ ЦНС. До 14-ї доби життя у новонароджених із ГГУ ЦНС рівень МЕ не відновлювався і залишався достовірно (p<0,001) підвищеним для Zn, Co, Cr та Mn відповідно в 2,7; 1,8; 2,5 і 1,9 раза порівняно з ЗДН, та був достовірно (p<0,05) більшим для Zn, Co порівняно з дітьми, які

перенесли ГІУ ЦНС. Вміст Cu в еритроцитах крові новонароджених, які перенесли ГГУ ЦНС, на кінець другого тижня життя був в 1,3 раза меншим, ніж у групі контролю (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Вміст мікроелементів у еритроцитах крові доношених дітей із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС, мкг/мг попелу

МЕ	Доба життя	ЗДН	ГІУ ЦНС	ГГУ ЦНС
Fe	при народженні	9,59±0,046 n=30 ДІ 9,68-9,49	11,75±0,22 n=39 p***	10,93±0,13 n=40 p***, p1***
	7-а доба	9,75±0,21 n=5 ДІ 10,17-9,33	11,34±0,24 n=36 p***	11,92±0,23 n=35 p***, p2***
	14-а доба	11,53±0,33 n=5 ДІ 12,16-10,84 p5***, p3***	10,65±0,12 n=35 p*, p2***, p3*	11,06±0,22 n=35 p5**
Zn	при народженні	0,61±0,06 n=30 ДІ 0,73-0,49	1,75±0,04 n=39 p***	1,86±0,04 n=40 p***
	7-а доба	0,66±0,04 n=5 ДІ 0,74-0,58	1,65±0,03 n=36 p***	1,92±0,08 n=35 p***, p1**
	14-а доба	0,71±0,05 n=5 ДІ 0,81-0,61	1,53±0,03 n=35 p***, p2***, p3**	1,67±0,02 n=35 p***, p1***, p2***, p3**
Cu	при народженні	0,28±0,008 n=30 ДІ 0,29-0,26	0,22±0,009 n=39 p***	0,23±0,009 n=40 p***
	7-а доба	0,29±0,02 n=5 ДІ 0,33-0,25	0,25±0,01 n=36 p2*	0,21±0,009 n=35 p***, p1**
	14-а доба	0,31±0,01 n=5 ДІ 0,33-0,29 p2*	0,26±0,01 n=35 p**, p2**	0,24±0,008 n=35 p***, p3*
Co	при народженні	0,033±0,003 n=30 ДІ 0,039-0,027	0,059±0,002 n=30 p***	0,061±0,002 n=28 p***
	7-а доба	0,036±0,003 n=5 ДІ 0,042-0,03	0,056±0,003 n=28 p***	0,065±0,003 n=28 p***, p1*
	14-а доба	0,04±0,003 n=5 ДІ 0,046-0,034	0,052±0,003 n=26 p**	0,063±0,004 n=20 p***, p1*

Cr	при народженні	0,024±0,0007 n=30 ДІ 0,025-0,022	0,066±0,004 n=28 p***	0,061±0,003 n=26 p***
	7-а доба	0,031±0,002 n=5 ДІ 0,034-0,026 p ₂ **	0,059±0,003 n=28 p***	0,064±0,004 n=26 p***
	14-а доба	0,036±0,002 n=5 ДІ 0,042-0,032 p ₂ ***	0,063±0,003 n=26 p***	0,062±0,004 n=22 p***
Mn	при народженні	0,042±0,002 n=30 ДІ 0,046-0,038	0,087±0,005 n=28 p***	0,082±0,006 n=26 p***
	7-а доба	0,048±0,004 n=5 ДІ 0,056-0,044	0,085±0,004 n=28 p***	0,089±0,006 n=26 p***
	14-а доба	0,056±0,003 n=5 ДІ 0,062-0,053 p ₂ ***	0,079±0,005 n=26 p***	0,083±0,005 n=22 p***

Примітки: p- достовірність показників відносно ЗДН;
 p₁- достовірність показників відносно дітей з ГГУ ЦНС;
 p₂- достовірність показників відносно першої доби життя;
 p₃- достовірність показників відносно сьомої доби життя;
 * - p<0,05 ** - p<0,01 *** - p<0,001.

Отже, ГГУ та ГГУ ЦНС призводить до зростання вмісту Fe, Zn, Cr та Mn, як у сироватці, так і в еритроцитах пуловинної крові доношених новонароджених. Вміст у сироватці та еритроцитах Cu був, навпаки зниженим. Для Co був характерним значний сироватково-еритроцитарний дисбаланс.

Вміст ME у сечі ЗДН та на фоні перинатальних гіпоксичних уражень ЦНС наведений в табл. 4.3.

Таблиця 4.3 – Вміст мікроелементів у сечі доношених дітей із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС, мкмоль/л

ME	Доба життя	ЗДН	ГГУ ЦНС	ГГУ ЦНС
Fe	1-а доба	0,67±0,03 n=60 ДІ 0,61-0,73	1,21±0,06 n=30 p***	2,36±0,10 n=28 p***, p ₁ ***
	7-а доба	0,77±0,07 n=16 ДІ 0,63-0,91	1,12±0,008 n=28 p***	2,06±0,10 n=28 p***, p ₁ *** p ₂ *
	14-а доба	0,95±0,04 n=15 ДІ 0,87-1,03 p ₂ ***, p ₃ *	1,15±0,01 n=26 p***, p ₃ *	1,85±0,07 n=25 p***, p ₁ *** p ₂ ***
Zn	1-а доба	1,79±0,06 n=60 ДІ 1,67-1,91	1,58±0,015 n=30 p**	1,81±0,12 n=28 p ₁ *

		Продовження табл. 4.3		
	7-а доба	1,59±0,14 n=16 ДІ 1,31-1,87	1,69±0,007 n=28	1,82±0,14 n=28
	14-а доба	1,67±0,04 n=15 ДІ 1,59-1,75	1,75±0,008 n=26 p ₂ *** p ₃ ***	1,92±0,009 n=25 p***, p ₁ ***
Cu	1-а доба	3,76±0,04 n=60 ДІ 3,68-3,84	5,41±0,42 n=30 p***	5,26±0,25 n=28 p***
	7-а доба	3,42±0,31 n=16 ДІ 2,82-4,02	5,35±0,32 n=28 p***	4,96±0,32 n=28 p**
	14-а доба	3,25±0,21 n=15 ДІ 2,85-3,65 p ₂ *	5,08±0,32 n=26 p***	4,85±0,35 n=25 p***
Co	1-а доба	0,57±0,02 n=60 ДІ 0,53-0,61	0,35±0,03 n=30 p***	0,21±0,02 n=28 p***, p ₁ ***
	7-а доба	0,61±0,05 n=16 ДІ 0,51-0,71	0,39±0,03 n=28 p***	0,23±0,02 n=28 p***, p ₁ ***
	14-а доба	0,63±0,04 n=15 ДІ 0,55-0,71	0,43±0,03 n=26 p***	0,27±0,02 n=20 p***, p ₁ ***, p ₂ *
Cr	1-а доба	6,73±0,50 n=60 ДІ 5,73-7,73	6,95±0,23 n=30	7,55±0,21 n=28
	7-а доба	6,21±0,21 n=16 ДІ 5,81-6,61	6,92±0,21 n=28 p*	7,51±0,16 n=28 p***, p ₁ *
	14-а доба	5,87±0,22 n=15 ДІ 5,47-6,27	6,21±0,21 n=26 p ₂ *, p ₃ *	6,94±0,21 n=25 p***, p ₁ *, p ₂ *
Mn	1-а доба	10,70±0,71 n=60 ДІ 9,3-12,1	4,01±0,21 n=30 p***	3,21±0,24 n=28 p***, p ₁ **
	7-а доба	10,91±0,23 n=16 ДІ 10,5-11,3	4,25±0,26 n=28 p***	3,56±0,24 n=28 p***
	14-а доба	11,10±0,21 n=15 ДІ 10,72-11,55	6,18±0,22 n=26 p***, p ₂ ***, p ₃ ***	5,12±0,31 n=25 p***, p ₁ **, p ₂ ***, p ₃ ***

Примітки: p- достовірність показників відносно ЗДН;

p₁- достовірність показників відносно дітей з ГГУ ЦНС;

p₂- достовірність показників відносно першої доби життя;

p₃- достовірність показників відносно сьомої доби життя;

* - p<0,05 ** - p<0,01 *** - p<0,001.

Концентрація Zn, Mn та Co у сечі ЗДН з 1-ї по 14-у добу життя мала тенденцію до підвищення, а Cr до зниження. У динаміці раннього неонатального періоду вміст Fe у сечі ЗДН достовірно ($p < 0,01$) збільшувався на 29,5%, а Cu, навпаки, зменшувався на 13,5%.

У доношених новонароджених із ГГУ ЦНС на 1-у добу концентрація Fe та Cu у сечі була в 1,8 та 1,5 раза відповідно більшою, а Mn та Co - майже утричі та в 1,6 раза відповідно меншою, ніж у групі контролю. Наприкінці другого тижня життя вона залишалася достовірно ($p < 0,01$) більшою - на 17,3%; 35% для Fe, Cu відповідно; та достовірно ($p < 0,01$) нижчою на 44,3% та на 31,7% для Mn та Co відповідно. Концентрація Cr та Zn у сечі цих дітей на 1-у добу та протягом другого тижня життя достовірно не відрізнялася від показника у ЗДН. У дітей, що народилися з ГГУ ЦНС порівняно з дітьми з ГГУ ЦНС зміни сечової концентрації МЕ були ще більш вираженими (табл. 4.3). Так, вміст Fe та Cu в сечі доношених дітей із ГГУ ЦНС на першу добу життя був у 3,5 та 1,4 раза відповідно більшим, а Mn та Co - майже утричі меншим ніж у ЗДН. На 14-й день життя він залишався достовірно ($p < 0,001$) більшим для Fe, Cu (на 48,6%; 32,9% відповідно); та достовірно ($p < 0,01$) меншим для Mn та Co (на 53,8% та 57,1% відповідно) порівняно з групою контролю. Концентрація Cr та Zn у сечі цих дітей на 1-у добу та протягом другого тижня життя достовірно не відрізнявся від показника у ЗДН.

4.2 Особливості вмісту та балансу есенційних мікроелементів у недоношених новонароджених із перинатальними гіпоксично-ішемічними та гіпоксично-геморагічними ураженнями ЦНС

Вміст Fe, Zn, Co, Cr у сироватці пуповинної крові УЗНН був у 1,4; 2,2; 1,3; 1,5 раза відповідно нижчим ніж у ЗДН і досягав рівня $9,89 \pm 0,57$ мкмоль/л, $5,12 \pm 0,23$ мкмоль/л, $3,73 \pm 0,3$ мкмоль/л, та $4,8 \pm 0,7$ мкмоль/л для вищезазначених МЕ відповідно. Рівень Cu та Mn у сироватці крові УЗНН був, навпаки вищим у 3 та 2 раза відповідно ніж у ЗДН і досягав рівня $6,54 \pm 0,27$ мкмоль/л та $4,0 \pm 0,3$ мкмоль/л. В УЗНН упродовж неонатального періоду відбуваються суттєві

зміни вмісту та балансу МЕ (табл. 4.4). Так, у ранньому неонатальному періоді у сироватці крові спостерігається достовірно ($p \leq 0,01$) зменшення вмісту Cr (на 37,5%) та підвищення – Mn (на 23,0%). На 14-у добу життя достовірно ($p \leq 0,01$) збільшується вміст Zn (на 16,0%), Cu (на 13,4%), Co (на 17,1%) та Mn (на 38,4%), а сироватковий Cr на цей термін життя зменшується більше ніж удвічі (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Вміст мікроелементів у сироватці крові недоношених дітей із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС, мкмоль/л

МЕ	Доба життя	УЗНН	ГГУ ЦНС	ГГУ ЦНС
Fe	при народженні	9,89±0,57 n=12 ДІ 11,0-8,75	12,41±0,59 n=51 p**	11,48±0,83 n=45
	7-а доба	10,37±0,63 n=12 ДІ 11,63-9,11	11,51±0,59 n=40	13,12±0,88 n=42 p*
	14-а доба	10,63±0,46 n=12 ДІ 11,55-9,71	11,97±0,46 n=39 p*	11,75±0,94 n=38
Zn	при народженні	5,12±0,23 n=12 ДІ 5,58-4,66	8,17±0,63 n=51 p***	7,59±0,61 n=45 p***
	7-а доба	5,69±0,35 n=12 ДІ 6,39-4,99	7,44±0,52 n=40 p**	8,68±0,67 n=42 p***
	14-а доба	6,12±0,25 n=12 ДІ 6,61-5,63 p ₂ **	7,29±0,36 n=39 p**	7,82±0,75 n=38 p*
Cu	при народженні	6,54±0,27 n=12 ДІ 7,0-6,0	3,49±0,32 n=51 p***	4,05±0,32 n=45 p***
	7-а доба	6,92±0,33 n=12 ДІ 7,52-6,32	4,35±0,32 n=40 p***, p ₂ *	3,16±0,21 n=42 p***, p ₂ *
	14-а доба	7,56±0,34 n=12 ДІ 8,16-6,96 p ₂ *	5,35±0,55 n=39 p***, p ₂ **	4,69±0,42 n=38 p***, p ₃ ***
Co x10 ⁻³	при народженні	3,73±0,31 n=12 ДІ 4,33-3,13	2,32±0,21 n=27 p***	2,5±0,31 n=25 p**
	7-а доба	4,07±0,12 n=12 ДІ 4,21-3,81	3,09±0,21 n=25 p***, p ₂ *	1,54±0,10 n=20 p***, p ₁ ***, p ₂ **
	14-а доба	4,51±0,12 n=12 ДІ 4,70-4,32 p ₂ *, p ₃ **	3,45±0,31 n=25 p**, p ₂ **	1,74±0,10 n=20 p***, p ₂ *
Cr x10 ⁻³	при народженні	4,82±0,72 n=12 ДІ 6,20-3,45	14,80±0,83 n=27 p***	14,51±0,90 n=25 p***

		Продовження табл. 4.4		
	7-а доба	3,0±0,53 n=12 ДІ 4,0-2,0 p ₂ *	14,11±1,12 n=25 p***	16,40±1,12 n=20 p***
	14-а доба	1,91±0,35 n=12 ДІ 2,51-1,31 p ₂ ***	13,21±1,12 n=25 p***	15,0±1,12 n=20 p***
Mn x10 ⁻²	при народженні	4,0±0,31 n=12 ДІ 4,61-3,41	8,52±0,80 n=27 p***	6,12±0,30 n=25 p***, p ₁ **
	7-а доба	5,21±0,42 n=12 ДІ 6,0-4,41 p ₂ *	7,21±0,55 n=25 p**	7,0±0,30 n=20 p**, p ₃ *
	14-а доба	6,52±0,34 n=12 ДІ 7,12-5,91 p ₂ ***, p ₃ *	6,70±0,22 n=25 p ₂ *	6,90±0,30 n=20

Примітки: p- достовірність показників відносно УЗНН;
 p₁- достовірність показників відносно дітей з ГІУ ЦНС;
 p₂- достовірність показників відносно першої доби життя;
 p₃- достовірність показників відносно сьомої доби життя;
 * - p<0,05 ** - p<0,01 *** - p<0,001.

Недоношені діти із ГІУ ЦНС народжуються із значно підвищеним вмістом Fe, Zn, Cr та Mn у сироватці крові, відповідно у 1,25 раза; 1,6; 3 та 2,1 раза більшим, ніж у УЗНН. Поряд із цим вміст Co у цьому біосередовищі був зниженим у 1,6 раза, а Cu - майже у 1,9 раза. Тобто, під впливом гіпоксії виникає значний сироватковий дисбаланс МЕ (табл. 4.4).

У подальшому у цих дітей спостерігається достовірне (p≤0,01) підвищення вмісту Cu і Co та зниження Mn у сироватці крові. При цьому рівень Mn у сироватці крові на 14-у добу життя досягає значень властивих УЗНН. А вміст Cu та Co залишався достовірно (p≤0,01) зниженим на 29,2% та 23,3% відповідно. Сироваткові рівні Fe та Zn на другому тижні життя у порівнянні з групою контролю залишались достовірно (p≤0,05) підвищеними на 11,1% та 16,3% відповідно. Рівень Cr у сироватці крові дітей із ГІУ ЦНС у цей термін життя перевищує відповідний рівень у УЗНН майже у 7 разів, що є свідченням наявності у недоношених дітей із ГІУ ЦНС значної гіперхромемії (табл. 4.4).

Порівняння вмісту МЕ у сироватці дітей із ГІУ та ГГУ ЦНС достовірної різниці не виявило. Лише концентрація Mn в останніх при народженні була

меншою в 1,4 раза. На 14-у добу життя різниці вмісту мікроелементів не спостерігалось за винятком лише Со, вміст якого у сироватці крові у новонароджених із ГГУ ЦНС був у 2,6 раза меншим, ніж у УЗНН та у 2 рази меншим, ніж у дітей із ГІУ ЦНС (табл. 4.4).

Перебіг неонатального періоду у УЗНН характеризується стабільним вмістом в еритроцитах Fe та Mn. Еритроцитарний вміст інших МЕ (Zn, Cu, Co і Cr) до 14-ї доби життя достовірно ($p \leq 0,05$) зростав відповідно у 1,4; 1,2; раза, майже в 1,3 і 1,5 раза порівняно із показниками при народженні (табл. 4.5).

Разом з тим, слід зауважити, що абсолютний еритроцитарний вміст МЕ при народженні у недоношених був значно меншим, ніж у доношених новонароджених і складав для Fe ($6,17 \pm 0,23$ мкг/мг золи та $9,59 \pm 0,046$ мкг/мг золи відповідно), для Zn ($0,22 \pm 0,01$ мкг/мг золи та $0,61 \pm 0,06$ мкг/мг золи відповідно), для Co ($0,025 \pm 0,001$ мкг/мг золи та $0,033 \pm 0,003$ мкг/мг золи відповідно) та для Cr ($0,015 \pm 0,0007$ мкг/мг золи та $0,024 \pm 0,0007$ мкг/мг золи відповідно) (табл.4.2 та 4.5).

Та ж тенденція зберігалась і для абсолютного сироваткового вмісту Fe- $9,89 \pm 0,57$ мкмоль/л у недоношених новонароджених та $14,04 \pm 0,91$ мкмоль/л у доношених відповідно, Zn - $5,12 \pm 0,23$ мкмоль/л у недоношених новонароджених та $11,16 \pm 2,21$ мкмоль/л у доношених відповідно, Co - $3,73 \pm 0,31$ мкмоль/л у недоношених новонароджених та $5,0 \pm 0,71$ мкмоль/л у доношених відповідно, Cr - $4,82 \pm 0,72$ мкмоль/л у недоношених новонароджених та $7,41 \pm 0,64$ мкмоль/л у доношених відповідно (табл.4.1 та 4.5).

У дітей із ГІУ ЦНС при народженні порівняно із УЗНН спостерігався достовірно ($p \leq 0,001$) підвищений еритроцитарний вміст усіх МЕ, що досліджувалися: Fe майже у 1,4 раза, Zn більше, ніж удвічі, Co у 1,8 раза, Mn у 1,4 раза, Cr у 5,2 раза. При цьому вміст Cu був меншим майже у 1,3 раза.

До кінця другого тижня життя вміст Fe, Zn, Cu, Co та Mn у еритроцитах новонароджених із ГІУ ЦНС зменшувався і майже досягав рівня властивого для УЗНН. Винятком був Cr, рівень якого перевищував такий у УЗНН на 14-у добу життя у 2,8 раза (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Вміст мікроелементів у еритроцитах крові недоношених дітей із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС, мкг/мг попелу

МЕ	Доба життя	УЗНН	ГГУ ЦНС	ГГУ ЦНС
Fe	при народженні	6,17±0,23 n=12 ДІ 6,63-5,71	8,51±0,33 n=45 p***	7,67±0,17 n=42 p***, p1*
	7-а доба	6,79±0,24 n=12 ДІ 7,19- 6,39	7,94±0,30 n=36 p**	8,47±0,23 n=42 p***, p2**
	14-а доба	7,52±0,24 n=12 ДІ 7,98-7,0	7,51±0,27 n=34 p2*	7,91±0,12 n=38 p3*
Zn	при народженні	0,22±0,01 n=12 ДІ 0,24-0,20	0,46±0,02 n=45 p***	0,38±0,02 n=42 p***, p1**
	7-а доба	0,26±0,02 n=12 ДІ 0,32-0,22	0,41±0,02 n=36 p***	0,51±0,02 n=42 p***, p2***
	14-а доба	0,31±0,03 n=12 ДІ 0,37-0,25 p2*	0,37±0,02 n=34 p2**	0,48±0,02 n=38 p***, p1***, p2***
Cu	при народженні	0,49±0,03 n=12 ДІ 0,55-0,43	0,38±0,02 n=45 p**	0,34±0,02 n=42 p***
	7-а доба	0,51±0,03 n=12 ДІ 0,57-0,45	0,42±0,02 n=36 p*	0,29±0,01 n=42 p*** p1***, p2*
	14-а доба	0,58±0,03 n=12 ДІ 0,64-0,52 p2*	0,50±0,03 n=34 p2**, p3*	0,37±0,02 n=38 p***, p1***, p3***
Co	при народженні	0,025±0,001 n=12 ДІ 0,027-0,023	0,046±0,003 n=27 p***	0,041±0,002 n=25 p***
	7-а доба	0,028±0,002 n=12 ДІ 0,032-0,024	0,043±0,002 n=25 p***	0,054±0,005 n=20 p***, p1*, p2*
	14-а доба	0,032±0,003 n=12 ДІ 0,038-0,026 p2*	0,038±0,003 n=25	0,051±0,004 n=20 p***, p1*, p2*
Cr	При народженні	0,015±0,0007 n=12 ДІ 0,016-0,013	0,078±0,006 n=25 p***	0,089±0,006 n=21 p***
	7-а доба	0,018±0,005 n=12 ДІ 0,028-0,008	0,069±0,004 n=23 p***	0,095±0,008 n=20 p***, p1**
	14-а доба	0,023±0,001 n=12 ДІ 0,025-0,022 p2***	0,064±0,004 n=23 p***	0,093±0,006 n=20 p***, p1***

Mn	При народженні	0,052±0,003 n=12 ДІ 0,058-0,046	0,074±0,003 n=25 p***	0,067±0,004 n=21 p***
	7-а доба	0,056±0,003 n=12 ДІ 0,062-0,05	0,071±0,003 n=23 p**	0,075±0,003 n=20 p***
	14-а доба	0,06±0,004 n=12 ДІ 0,068-0,052	0,069±0,003 n=23	0,072±0,001 n=20 p*

Примітки: p- достовірність показників відносно УЗНН;
 p₁- достовірність показників відносно дітей з ГГУ ЦНС;
 p₂- достовірність показників відносно першої доби життя;
 p₃- достовірність показників відносно сьомої доби життя;
 * - p<0,05 ** - p<0,01 *** - p<0,001.

Недоношені діти з ГГУ ЦНС при народженні мали порівняно з дітьми з ГГУ ЦНС достовірно (p≤0,05) менший вміст в еритроцитах Fe та Zn – в 1,1 та 1,2 раза відповідно. Вміст в еритроцитах інших МЕ (Cu, Co, Cr та Mn) був таким же як і у дітей з ГГУ ЦНС. До 14-ї доби життя у дітей із ГГУ ЦНС еритроцитарний вміст МЕ не відновлювався, так, на другому тижні життя у них залишався достовірно (p≤0,001) підвищеним вміст Zn, Co, відповідно в 1,3 раза, а Cr - у 1,45 раза, а також зниженим вміст Cu в 1,35 раза порівняно з дітьми з ГГУ ЦНС та УЗНН (табл. 4.5).

Крім того, абсолютний еритроцитарний вміст МЕ при народженні у недоношених із ГГУ ЦНС був значно меншим ніж у доношених новонароджених, що перенесли ГГУ ЦНС і складав для Fe (7,67±0,17 мкг/мг золи та 10,93±0,13 мкг/мг золи відповідно), для Zn (0,38±0,02 мкг/мг золи та 1,53±0,04 мкг/мг золи відповідно), для Co (0,041±0,002 мкг/мг золи та 0,059±0,002 мкг/мг золи відповідно) та для Mn (0,067±0,004 мкг/мг золи та 0,082±0,006 мкг/мг золи відповідно) (табл.4.2 та 4.5).

Та ж тенденція зберігалась і для абсолютного сироваткового вмісту Fe- 11,48±0,83 мкмоль/л у недоношених новонароджених та 17,9±0,49 мкмоль/л у доношених із ГГУ ЦНС відповідно, Zn - 7,59±0,61 мкмоль/л у недоношених новонароджених та 18,02±0,48 мкмоль/л у доношених відповідно, та Cr - 14,5±0,9 мкмоль/л у недоношених новонароджених та 21,3±0,8 мкмоль/л у доношених відповідно (табл.4.1 та 4.5).

Таким чином, для УЗНН властива лабільність сироваткового та еритроцитарного пулу МЕ протягом неонатального періоду.

Для дітей із ГІУ та ГГУ ЦНС у неонатальному періоді властивий сироватковий дисбаланс МЕ, перенасичення її Fe, Zn, Mn та особливо Cr, а також дефіцит Co. У дітей із ГІУ ЦНС при народженні спостерігається підвищений еритроцитарний вміст Fe, Zn, Co, Mn, Cr. При цьому вміст Cu менший майже у 1,3 раза. ГГУ ЦНС супроводжується порівняно з ГІУ ЦНС достовірно меншим вмістом в еритроцитах Fe та Zn. Вміст інших МЕ (Cu, Co, Cr та Mn) до 14-ї доби життя у дітей із ГГУ ЦНС не відновлювався. У них в еритроцитах залишався в цей термін життя підвищеним вміст Zn, Co, Cr та Mn та зниженим вміст Cu порівняно з дітьми з ГІУ ЦНС та УЗНН.

Отже, ГГУ ЦНС супроводжується більш значним та довготривалим дисбалансом МЕ.

Вміст МЕ у сечі УЗНН та у разі гіпоксичних уражень ЦНС наведений в табл. 4.6.

Таблиця 4.6 – Вміст мікроелементів у сечі недоношених дітей із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС, мкмоль/л

МЕ	Доба життя	УЗНН	ГІУ ЦНС	ГГУ ЦНС
Fe	1-а доба	0,36±0,01 n=12 ДІ 0,34-0,38	2,29±0,05 n=27 p***	3,68±0,21 n=25 p***, p ₁ ***
	7-а доба	0,45±0,02 n=12 ДІ 0,41-0,49 p ₄ ***	1,32±0,06 n=25 p***, p ₃ ***	3,61±0,21 n=20 p***, p ₁ ***
	14-а доба	0,64±0,03 n=12 ДІ 0,58-0,70 p ₃ ***, p ₄ ***	2,59±0,20 n=25 p***, p ₄ ***	3,01±0,21 n=20 p***, p ₃ *, p ₄ *
Zn	1-а доба	0,95±0,006 n=12 ДІ 0,94-0,96	1,45±0,12 n=27 p***	1,53±0,12 n=25 p***
	7-а доба	0,83±0,007 n=12 ДІ 0,82-0,84 p ₃ ***	1,42±0,12 n=25 p***	1,67±0,12 n=20 p***
	14-а доба	0,71±0,007 n=12 ДІ 0,69-0,72 p ₃ *** p ₄ ***	1,81±0,12 n=25 p***, p ₃ *, p ₄ **	1,88±0,12 n=20 p***, p ₃ *
Cu	1-а доба	2,45±0,14 n=12 ДІ 2,25-2,65	6,67±0,44 n=27 p***	6,61±0,41 n=25 p***

	7-а доба	2,21±0,13 n=12 ДІ 2,01-2,41	4,37±0,34 n=25 p ^{***} , p ₃ ^{***}	5,81±0,42 n=20 p ^{***} , p ₁ ^{***}
	14-а доба	1,94±0,007 n=12 ДІ 1,93-1,95 p ₃ ^{***} , p ₄ [*]	5,11±0,34 n=39 p ^{***} , p ₃ ^{**}	5,87±0,31 n=20 p ^{***}
Co	1-а доба	0,46±0,01 n=12 ДІ 0,44-0,48	0,33±0,03 n=27 p ^{***}	0,25±0,02 n=25 p ^{***} , p ₁ [*]
	7-а доба	0,49±0,03 n=12 ДІ 0,43-0,55	0,41±0,03 n=25	0,26±0,02 n=20 p ^{***} , p ₁ ^{***}
	14-а доба	0,51±0,02 n=12 ДІ 0,47-0,55 p ₃ [*]	0,32±0,02 n=25 p ^{***} , p ₄ [*]	0,3±0,02 n=20 p ^{***}
Cr	1-а доба	6,31±0,52 n=12 ДІ 5,31-7,31	4,52±0,43 n=27 p [*]	4,39±0,40 n=25 p ^{**}
	7-а доба	6,11±0,43 n=12 ДІ 5,31-6,91	4,41±0,44 n=25 p ^{**}	4,32±0,30 n=20 p ^{**}
	14-а доба	5,91±0,41 n=12 ДІ 5,11-6,71	3,57±0,23 n=25 p ^{***}	3,38±0,30 n=20 p ^{***} , p ₄ [*]
Mn	1-а доба	9,51±0,51 n=12 ДІ 8,51-10,51	13,24±0,37 n=27 p ^{***}	13,73±0,24 n=25 p ^{***}
	7-а доба	9,65±0,21 n=12 ДІ 9,25-10,05	13,05±0,47 n=25 p ^{***}	14,21±0,22 n=20 p ^{***} , p ₁ [*]
	14-а доба	10,1±0,22 n=12 ДІ 9,73-10,51	14,24±0,47 n=25 p ^{***}	15,25±0,63 n=20 p ^{***} , p ₃ [*]

Примітки: p- достовірність показників відносно УЗНН;
 p₁- достовірність показників відносно дітей з ГГУ ЦНС;
 p₂- достовірність показників відносно дітей з ГГУ ЦНС;
 p₃- достовірність показників відносно першої доби життя;
 p₄- достовірність показників відносно сьомої доби життя;
 * - p<0,05 ** - p<0,01 *** - p<0,001.

Концентрація Fe в сечі УЗНН від народження і до 14-ї доби життя збільшувалася майже в 1,8 раза (з 0,36±0,01 мкмоль/л до 0,64±0,03 мкмоль/л), (p≤0,001); Co - в 1,1 раза (з 0,46±0,01 мкмоль/л до 0,51±0,02 мкмоль/л), (p≤0,05); Zn і Cu – достовірно (p≤0,001) зменшувалась в 1,3 раза (з 0,95±0,006 мкмоль/л до 0,71±0,007 мкмоль/л) та (з 2,45±0,14 мкмоль/л до 1,94±0,007 мкмоль/л) відповідно, а Cr та Mn – достовірних змін не мала.

У недоношених дітей, що народилися з ГГУ ЦНС, вже на 1-у добу життя концентрація Fe у сечі майже у 6 разів перевищувала таку в УЗНН. Сечова концентрація Zn при народженні була в 1,5 раза, Cu – в 2,7 раза, а Mn – в 1,4 раза більшою, а Co та Cr – в 1,4 раза меншою, ніж в УЗНН. Для усіх зазначених МЕ сечова концентрація до 14-ї доби життя не змінювалась (табл. 4.6).

Тобто, ГГУ ЦНС у передчасно народжених дітей супроводжується підвищеною втратою МЕ (Fe, Zn, Cu та Mn) із сечею досить тривало – до 14-ї доби життя включно. Це явище певною мірою пов'язане із значним вмістом їх у сироватці крові. Сечова концентрація Co і Cr була меншою, ніж в УЗНН протягом усього періоду дослідження.

Отже, сироватковий пул таких МЕ, як Fe, Zn, Cu та Mn є досить лабільним та чутливим до дії гіпоксичного чинника. Дія гіпоксичного фактору є також досить значущою щодо впливу відносно концентрації у сечі цих МЕ.

У недоношених новонароджених із ГГУ ЦНС на відміну від УЗНН на 1-у добу життя сечова концентрація Fe, Zn, Cu та Mn була в 10 разів, в 1,6 та в 3 та 1,4 раза відповідно більшими. Вміст Co та Cr у сечі недоношених із ГГУ ЦНС на 1-у добу життя був майже у 3 та 1,4 раза відповідно меншим, ніж у групі контролю. На другому тижні життя вказані зміни зберігались.

На 1-у добу життя у новонароджених із ГГУ ЦНС на відміну від дітей із ГГУ ЦНС сечова концентрація Fe достовірно ($p \leq 0,001$) більшою (на 37,7%), а Co, навпаки, достовірно ($p \leq 0,05$) меншою. На 7-у добу життя у новонароджених із ГГУ ЦНС вміст Fe та Cu у сечі був достовірно ($p \leq 0,001$) підвищеним, відповідно на 63,43% та на 25,5%, а концентрація у сечі Co та Mn була, навпаки, достовірно ($p \leq 0,05$) зниженою відповідно на 36,6% та на 9,3%, ніж у дітей із ГГУ ЦНС. У недоношених, що народилися з ГГУ ЦНС порівняно із новонародженими з ГГУ ЦНС на 14-у добу життя не знайдено достовірних відмінностей щодо сечової концентрації МЕ (табл. 4.6).

Таким чином, у новонароджених з перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС відбувається значне збільшення еритроцитарного та сироваткового вмісту Fe, Zn, Cr та Mn у пуповинній крові. Ці зміни у сироватці

крові зберігаються і на 14-у добу життя, не залежно від ТГ та варіанту гіпоксичного ураження ЦНС. На другому тижні життя підвищений вміст Zn та Mn в еритроцитах спостерігався у доношених із ГІУ ЦНС, а у разі ГГУ ЦНС, цей показник зростав не залежно від терміну гестації. У цих новонароджених відбувається значне зменшення еритроцитарного та сироваткового вмісту Cu у пуповинній крові. Сироватковий вміст Co в пуповинній крові був зниженим, не залежав від терміну гестації та зберігався до 14-ї доби життя. Еритроцитарний вміст ME при народженні як у доношених, так і недоношених дітей був, навпаки, підвищеним. На другому тижні життя зміни вмісту Co та Cu в еритроцитах спостерігалися у доношених із ГІУ ЦНС, а при ГГУ ЦНС, цей показник був збільшеним не залежно від терміну гестації. Найбільше зниження рівня Cu та Co спостерігалось на 1-у добу при ГІУ ЦНС та на 7-у добу у малюків із ГГУ.

Абсолютні показники сироваткового та еритроцитарного вмісту Fe, Zn та Cr у недоношених дітей із перинатальними ураженнями ЦНС були значно нижчими ніж у доношених.

Сечова концентрація та екскреція Fe та Cu у новонароджених із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС були значно підвищеними, а Co та Cr, навпаки, зниженими на 1-у та 14-у доби життя, як у доношених, так і недоношених дітей, незалежно від варіанта ураження.

Показники концентрації та екскреції Zn та Mn у сечі цих новонароджених залежали від терміну гестації та виду гіпоксичного ураження ЦНС. У доношених із ГІУ ЦНС екскреція та концентрація Zn були значно підвищеними на першу добу життя та зростала в динаміці раннього неонатального періоду, але достовірно не відрізнялася від ЗДН на другому тижні життя. У недоношених дітей із ГІУ ЦНС на першу добу життя спостерігалось достовірне підвищення концентрації та, навпаки, зниження екскреції цього ME, порівняно з УЗНН. На 14-у добу життя підвищеною залишалась лише концентрація Zn у сечі цих дітей, а екскреція не відрізнялась від УЗНН. У доношених новонароджених із ГГУ ЦНС спостерігалось значне зниження екскреції Zn на першу добу життя та протягом раннього

неонатального періоду. На другому тижні життя знаходили достовірне збільшення концентрації МЕ у сечі, як у недоношених так і доношених дітей з ГГУ ЦНС на відміну від груп порівняння. Екскреція Zn на 14-у добу життя була достовірно підвищеною у недоношених та, навпаки, зниженою у доношених із ГГУ ЦНС. Контрація та екскреція Mn була знижена у доношених із перинатальними ураженнями ЦНС та, навпаки підвищеною у недоношених.

У доношених та недоношених дітей із ГГУ ЦНС спостерігалися більш виражені зміни МЕ балансу порівняно з новонародженими з ГГУ ЦНС.

5 МІКРОЕЛЕМЕНТНА ЗАБЕСПЕЧЕНІСТЬ У СИСТЕМІ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД-НОВОНАРОДЖЕНИЙ

5.1 Вміст кобальту, свинцю та нікелю у системі мати-плацента-плід здорових доношених новонароджених

Вплив мікроелементів на репродуктивну функцію жінки та розвиток плода, участь у метаболічній адаптації новонародженого, особливо на фоні посиленого екологічного пресингу вивчені недостатньо. Потребують дослідження питання забезпечення токсичними мікроелементами системи мати-плацента-плід-новонароджених.

Аналіз вмісту МЕ у сироватці крові матерів та у сироватці пуповинної крові показує, що відмінностей вмісту кобальту, нікелю та свинцю немає (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Вміст мікроелементіву сироватці крові матерів та у пуповинній крові

МЕ, мкмоль/л	Сироватка вагітних	Сироватка пуповинної крові
Co $\times 10^{-3}$	6,24 \pm 0,6 n=30	5,0 \pm 0,7 n=30
Ni $\times 10^{-3}$	0,6 \pm 0,04 n = 15	0,5 \pm 0,09 n=12
Pb	0,08 \pm 0,004 n=30	0,1 \pm 0,01 n=30

Це свідчить про те, що такі токсичні МЕ, як свинець та нікель без перешкодно проникають через плаценту до організму плода.

Слід прийти до висновку, що у вагітних жінок у сироватці крові наявні високі концентрації свинцю та нікелю. Сироватка крові плода також містить досить велику кількість цих токсичних МЕ.

Вміст МЕ в еритроцитах матерів та еритроцитах пуповинної крові порівняно з вмістом у сироватці крові має свої відмінності. Так, вміст мікроелементів у

еритроцитах пуповинної крові є нижчим, ніж в еритроцитах матері, а саме, свинцю та кобальту – у 2 рази, нікелю – у 2,6 рази (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Вміст мікроелементів у плаценті, еритроцитах крові матерів та у пуповинній крові

МЕ, мкг/мг золи	Плацента	Еритроцити матері	Еритроцити дитини
Co	0,04 ± 0,004	0,059 ± 0,005 p	0,033 ± 0,003 p ₁
Ni	0,091 ± 0,001	0,086 ± 0,003	0,029 ± 0,002 p ₁
Pb	0,51 ± 0,06	0,58 ± 0,08	0,25 ± 0,024 p ₁
	n=30	n=30	n=30

Примітка. p - достовірність різниці показників плаценти та еритроцитів матері (p<0,001);

p₁-достовірність різниці показників в еритроцитах матері та дитини (p<0,001);

Таким чином, для еритроцитів плода властивий більш низький вміст кобальту та токсичних свинцю і нікелю.

Ми дослідили показники співвідношення окремих МЕ у біосередовищах вагітних жінок та плода, а також у плаценті (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Коефіцієнти співвідношень МЕ в біосередовищах вагітних жінок, новонароджених і у плаценті

Спів- відношення МЕ	Сироватка матері	Сироватка ново народ- женого	Плацента	Еритроцити матері	Еритроцити новонарод женого
Co/Ni	10,4	10,0	0,43	0,1	1,0
Co/Pb	0,08	0,05	0,07	0,1	1,36
Ni/Pb	0,007	0,005	0,18	0,14	0,13

Коефіцієнт співвідношення кобальт/нікель у сироватці пуповинної крові не відрізняється від сироватки крові матерів.

В еритроцитах новонародженого коефіцієнт співвідношення кобальт/нікель у 10 разів менший, ніж в еритроцитах матері (табл. 5.3).

Аналіз співвідношення коефіцієнта кобальт/свинець показує, що в еритроцитах новонароджених коефіцієнт співвідношення є значно вищим, ніж в еритроцитах матері, а у сироватці навпаки, майже в 2 рази нижчим.

Коефіцієнт співвідношення нікель/свинець у сироватці пуповинної крові достовірно не відрізняється від сироватки крові матерів, а в еритроцитах новонародженого цей коефіцієнт співвідношення у 1,4 рази менший, ніж в еритроцитах матері.

Певний інтерес викликає динаміка змін концентрацій МЕ у сироватці материнської крові, плаценті та еритроцитах пуповинної крові, оскільки вона дозволяє оцінити функцію депо (індекс накопичення) та бар'єрну функцію (індекс проникнення) плаценти.

Індекс проникнення через плаценту є найвищим для свинцю та досить високим для нікелю і кобальту і складає 125%, 83,3% та 80,1% відповідно (табл. 5.4).

Таким чином, бар'єрна функція плаценти є низькою відносно свинцю, нікелю та кобальту.

Разом з тим, плацента здатна накопичувати нікель у більшій мірі відносно свинцю, та, особливо, кобальту, оскільки індекс накопичення для цього МЕ є найбільшим і складає 275,8% проти 204,0% та 121,2% відповідно (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Показники трансплацентарної міграції МЕ

МЕ	Індекс проникнення (у % до вмісту в материнській крові)	Індекс накопичення (у % до вмісту в пуповинній крові)
Co	80,1%	121,2%
Ni	83,3%	275,8%
Pb	125%	204%

Отже, слід зазначити, що плацента найкраще виконує роль депо відносно нікелю. Показник депонування є досить високим також для свинцю.

Певну інформацію можна отримати при вивченні розташування досліджених МЕ в порядку зменшення їх концентрації у сироватці крові, еритроцитах та плаценті матерів та дітей.

Проведений аналіз показав, що при фізіологічній вагітності порядок розташування МЕ що до їх вмісту у сироватці крові матерів є таким, як і в сироватці крові новонароджених, а саме: $Pb > Co > Ni$. В еритроцитах матерів та їх дітей розташування мікроелементів є відповідно наступним: $Pb > Ni > Co$ – в еритроцитах матері, та $Pb > Co > Ni$ в еритроцитах новонароджених.

Як наведено вище, для свинцю та нікелю властиві високі як індекси проникнення, так і накопичення. Окрім того, його вміст в еритроцитах матерів високий, як видно з ряду розташування МЕ. Це, можливо, пов'язано зі значно більшою тривалістю життя еритроцитів матерів ніж новонароджених, що обумовлює його накопичення.

Порядок розташування МЕ за їх вмістом у плаценті наступний: $Pb > Ni > Co$.

Отже, плацента виконує важливу роль у забезпеченні мікроелементного балансу плода. Їй властиві бар'єрна та функція депо. Бар'єрна функція не реалізується відносно свинцю, а відносно кобальту та нікелю вона значно більша. Найбільш високі показники плацентарного депонування властиві для нікелю.

5.2 Вміст кобальту, свинцю та нікелю у системі мати-плацента-плід новонароджених із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС

Дослідження вмісту МЕ в системі мати-плацента-плід-новонароджений встановили, що сироватковий вміст кобальту у матерів, які народили дітей із ГІУ ЦНС, був достовірно нижчим, порівняно з жінками з фізіологічним перебігом вагітності. Вміст свинцю та нікелю був, навпаки, у 2,6 та у 1,2 рази відповідно більшим, ніж у жінок із фізіологічною вагітністю (табл.5.5.).

Таблиця 5.5 – Вміст мікроелементів у сироватці крові жінок із фізіологічним перебігом вагітності і жінок, що народили дітей із ГПУ ЦНС та їх новонароджених

МЕ (мкмоль/л)	Сироватка матерів, що народили ЗДН	Сироватка матерів, що народили дітей із ГПУ ЦНС	Сироватка (пуповинна кров) ЗДН	Сироватка (пуповинна кров) новонароджених із ГПУ ЦНС
Co $\times 10^{-3}$	6,24 \pm 0,6	4,71 \pm 0,46 p, p ₁	5,0 \pm 0,7	3,27 \pm 0,21 p
Ni $\times 10^{-3}$	0,60 \pm 0,04	0,73 \pm 0,04 p	0,50 \pm 0,09	0,81 \pm 0,04 p ₂
Pb	0,08 \pm 0,004	0,21 \pm 0,02 p ₃	0,10 \pm 0,01	0,26 \pm 0,02 p ₂
	n=30	n=30	n=30	n=30

Примітка. p-достовірність різниці показників сироватки матерів із фізіологічним перебігом вагітності і сироватки матерів, які народили дітей із ГПУ ЦНС (p<0,05);

p₁ – достовірність різниці показників сироватки матерів та дітей із ГПУ ЦНС (p<0,01);

p₂ – достовірність різниці показників сироватки ЗДН та новонароджених із ГПУ ЦНС (p<0,001).

У ЗДН вміст кобальту, нікелю та свинцю у сироватці був таким же, як у їхніх матерів. У новонароджених із ГПУ ЦНС - кобальту у сироватці крові було в 1,4 рази менше, а нікелю в 1,1 рази менше порівняно з їхніми матерями, тоді як середній показник вмісту свинцю дещо збільшувався.

При порівнянні вмісту МЕ у сироватці крові новонароджених встановлено, що концентрація кобальту у новонароджених із ГПУ ЦНС була на 34,6% меншою, а нікелю на 38,2% більшою проти ЗДН, вміст свинцю був у 2,6 рази більшим на відміну від ЗДН (табл. 5.5).

Отже, в сироватці крові вагітних жінок, що народили дітей із ГПУ ЦНС знаходили дефіцит кобальту та значно підвищений вміст свинцю і нікелю. У сироватці крові новонароджених із ГПУ ЦНС, вміст кобальту також був значно нижчим, тоді як вміст свинцю та нікелю був у середньому у 2 рази вищим порівняно із ЗДН.

В еритроцитах крові матерів, що народили дітей із ГПУ ЦНС вміст нікеля був на 42,6%, а свинцю на 7,9% більшим, ніж у здорових жінок, а насиченість кобальтом майже не відрізнялася від тих, що народили ЗДН (табл.5.6.).

Таблиця 5.6 – Вміст мікроелементів в еритроцитах матерів та їх новонароджених

ME мкг/ мг золи	Еритроцити матерів із фізіологічним перебігом вагітності	Еритроцити матерів, що народили дітей із ГІУ ЦНС	Еритроцити (пуповинна кров) ЗДН	Еритроцити (пуповинна кров) новонароджених із ГІУ ЦНС
Co	0,059± 0,005	0,062± 0,004	0,033± 0,003 p ₂	0,056± 0,005 p ₃
Ni	0,086± 0,003	0,15± 0,009 p ₃	0,029± 0,002 p ₂	0,044± 0,004 p _{1, p₃}
Pb	0,58±0,006	0,63±0,027	0,25±0,024 p ₂	0,41± 0,040 p ₃
	n=30	n=30	n=30	n=30

Примітка. p- достовірність різниці показників еритроцитів матерів з фізіологічним перебігом вагітності та еритроцитів матерів, що народили дітей із ГІУ ЦНС (p<0,001);

p₁- достовірність різниці показників еритроцитів ЗДН та новонароджених із ГІУ ЦНС (p<0,01);

p₂-достовірність різниці показників в еритроцитах матерів із фізіологічним перебігом вагітності та їх ЗДН (p<0,001);

p₃- достовірність різниці показників еритроцитів матерів, які народили дітей із ГІУ ЦНС та їх новонароджених (p<0,001).

Вміст ME в еритроцитах новонароджених із ГІУ ЦНС мав відмінності від ЗДН. Так, середній рівень кобальту, нікелю та свинцю був достовірно більшим (у середньому 40%), від такого у ЗДН (табл. 5.6.).

Зважаючи на такі особливості вмісту ME у сироватці та еритроцитах у матерів, що народили дітей із гіпоксією та їхніх новонароджених, закономірно виникає потреба у вивченні ролі плаценти в забезпеченні мікроелементного балансу системи мати-плацента-плід.

Кількісне визначення вмісту кобальту в плаценті показало, що при гіпоксії концентрація цього ME була меншою майже утричі, ніж у разі фізіологічного перебігу гестаційного процесу. Концентрація нікелю та свинцю була, навпаки, достовірно більшою (рис. 5.1).

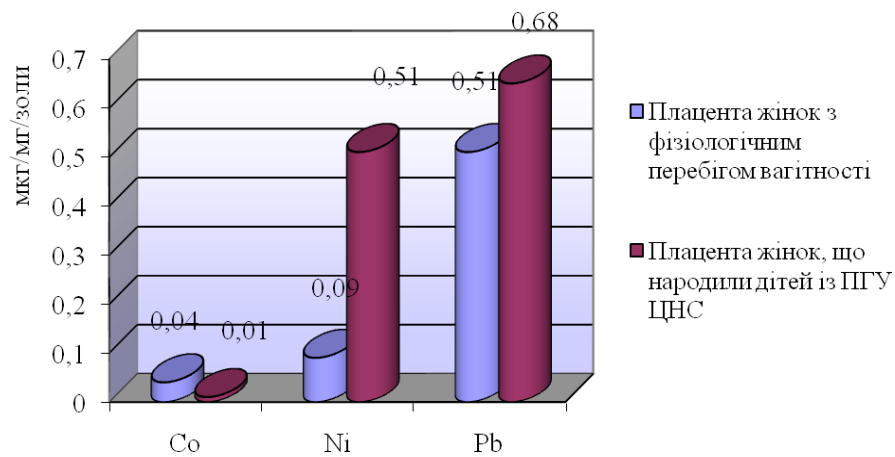


Рисунок 5.1 - Вміст мікроелементів у плаценті матерів (мкг/мг/попелу).

За нашими даними, індекс проникнення для кобальту при гіпоксії був вищим, ніж у групі контролю, і складав: 96,2%, проти 80,1%. Проте, індекс накопичення, був в 1,5 разів меншим (табл. 5.7). Ці показники свідчать про те, що у разі дефіциту кобальту у плаценті, створюються умови для більш швидкого проникнення його до плода, а функція накопичення при цьому пригнічується. Тобто, функція збереження МЕ, які беруть активну участь у розвитку плода порушується.

Таблиця 5.7 – Показники трансплацентарної міграції МЕ

МЕ	Індекс проникнення (%)		Індекс накопичення (%)	
	ПГУ ЦНС	ЗДН	ПГУ ЦНС	ЗДН
Co	96,2	80,1	79,3	121,2
Ni	54,2	83,3	325,5	275,8
Pb	145,2	125	246,1	204

Індекс проникнення для нікелю був на 34,9% меншим, ніж у групі контролю, проте індекс накопичення був більшим на 15,3%.

Концентрація свинцю в плацентах жінок, що народили дітей із ПГУ ЦНС, мала тенденцію до збільшення, порівняно із плацентами жінок, що народили ЗДН. Так, для цього МЕ індекс проникнення через плаценту при гіпоксії був більшим, ніж у випадку фізіологічної вагітності і складав 145,2% проти 125,0%, індекс накопичення теж був дещо вищим і становив 246,1% проти 204%.

Отримані дані свідчать про порушення існуючих у плаценті механізмів захисту при нормоксичних умовах розвитку плода.

Значну роль в обміні мікроелементів та забезпеченні їх фізіологічної ролі грає співвідношення вмісту МЕ, оскільки відомо, що між ними існує синергізм або антагонізм їх дії. Тому важливо було дослідити показники співвідношення МЕ у біосередовищах жінок та їх новонароджених із ГІУ ЦНС.

Отже, у матерів, які народили дітей із ГІУ ЦНС виявляється дефіцит сироваткового кобальту і навпаки підвищений вміст свинцю та нікелю. Еритроцитарний пул МЕ у вагітних, що народили дітей із ГІУ ЦНС також порушений за рахунок зниженого вмісту кобальту і підвищеного – свинцю та нікелю.

Таким чином, дисбаланс МЕ у новонароджених із ГІУ ЦНС, зумовлений порушеннями транспортної та депонуючої функції плаценти. У плаценті вагітних жінок, що народили дітей із ГІУ ЦНС виявляється дисбаланс МЕ у значній мірі за рахунок дефіциту кобальту. Ефективність плацентарного бар'єру відносно токсичного свинцю та нікелю є низькою, що призводить до проникнення цих металів у організм плода та посилює негативний вплив гіпоксії. У свою чергу, пошкодження мембранних структур клітини, яке відбувається на фоні мікроелементного дисбалансу, супроводжується гемокоагуляційними порушеннями, зниженою здатністю плаценти поглинати кисень, що є одним із чинників гіпоксії та зриву компенсаторно – адаптаційних механізмів у фетоплацентарному комплексі, та сприяє виникненню хронічної внутрішньоматкової гіпоксії плода.

6 КРИТЕРІЇ ПРОГНОЗУ РОЗВИТКУ АНЕМІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Анемія являється однією із найбільш частих патологій у дітей раннього віку. Близько 20% доношених новонароджених страждають даним захворюванням, а серед недоношених частота анемії, за різними даними, сягає 75-100%. У 90% випадків рання анемія набуває тяжкого ступеня, що призводить до потреб у трансфузіях еритроцитарної маси [5, 53]. Відомо, що анемія виникає на фоні мікроелементного дисбалансу [24, 134], але дані стосовно дефіциту заліза та інших мікроелементів у патогенезі ранньої анемії новонароджених суперечливі [135]. За нашими даними, анемія, як ускладнення перинатальної патології зустрічалась у 25% доношених та у 44% недоношених новонароджених. Тому, створення та використання в клінічній практиці прогностичних алгоритмів розвитку ранньої анемії з урахуванням мікроелементного гомеостазу, клініко-анамнестичних та лабораторних даних, є актуальним. Критерієм діагнозу анемія було зниження рівня Нв в перші два тижня життя у венозній крові менше 130 г/л [136].

Для визначення ролі мікроелементозу в патогенезі анемії були використані предикторські властивості мікроелементного гомеостазу на 1-у добу життя новонародженого для прогнозу анемії на 14-у добу життя.

Для вирішення цього завдання були сформовані альтернативні групи: з наявністю та відсутністю анемії на 14-у добу життя новонароджених, а потім ретроспективно проводився аналіз даних на 1-у добу життя новонароджених. Крім оцінки вмісту мікроелементів у різних біосередовищах, проводився аналіз клініко-анамнестичних та лабораторних даних. При цьому прогностичні критерії розроблялись окремо для доношених та недоношених новонароджених, а також для новонароджених з гіпоксично-ішемічними та гіпоксично-геморагічними ураженнями ЦНС.

6.1 Критерії прогнозу розвитку анемії у доношених новонароджених

Дослідження проводились у 85 доношених новонароджених, які були розподілені на альтернативні групи: а) без анемії на 14-й добу життя ($n = 65$); б) з анемією на 14-й добу життя ($n = 20$).

Прогностична значимість клініко-анамнестичних даних представлена в табл. 6.1.

Дані табл. 6.1 свідчать, що тільки чотири ознаки виявили високу ($\bar{I} \geq 3,0$) прогностичну інформативність: ЗВУР ($\bar{I}=4,06$), маса тіла новонародженого ($\bar{I}=3,35$), ХФПН ($\bar{I}=1,56$), а також довжина тіла новонародженого ($\bar{I}=1,09$).

Помірна прогностична значимість ($1,0 > \bar{I} \geq 0,50$) була характерна для статі новонародженого ($\bar{I}=0,97$), а низька – ($0,50 > \bar{I} \geq 0,25$) – для характеру синдрому ($\bar{I}=0,37$), кесарського розтину ($\bar{I}=0,45$), гестозу ($\bar{I}=0,35$), кількості пологів (0,31), віку матері ($\bar{I}=0,30$), кількості вагітностей ($\bar{I}=0,27$). Інші ознаки не виявили прогностичної значимості.

Таблиця 6.1 – Прогностичні властивості клініко-анамнестичних показників

Показник	Градації показника	ПК	\bar{I}
ЗВУР	є	+14,5	4,06
	немає	-3,4	
Маса тіла, г	≤ 3000	+10,4	3,35
	≥ 3001	-3,0	
ХФПН	є	+3,4	1,56
	немає	-4,2	
Довжина тіла, см	≤ 50	+3,0	1,09
	51-52	0	
	≥ 53	-5,3	
Стать	жіноча	-1,5	0,97
	чоловіча	+5,9	
Кесарський розтин	є	+4,0	0,45
	немає	-1,0	
Синдром	підвищеної нервово-рефлекторної збудливості	-2,0	0,37
	пригнічення ЦНС	+2,6	
	судомний	+6,5	
	лікворна гіпертензія	0	
	ПОН	+1,8	
	набряк ГМ	0	
	вегето-вісцеральних розладів	0	

Гестоз другої половини вагітності	немає є	-3,8 +1,0	0,35
Кількість пологів	1 ≥2	-5,3 +0,5	0,31
Вік матері, років	≤25 26-28 29-31 ≥32	0 -4,5 +1,0 +2,8	0,30
Кількість вагітностей	1 2 3 ≥4	-0,5 -1,0 +1,8 +2,3	0,27
Обвиття пуповиною навколо шиї плода	є немає	+2,8 -0,8	0,25
Кольпіт у матері під час вагітності	є немає	+2,6 -0,7	0,20
Кількість абортів	0 1-2 ≥3	-0,5 +0,2 +3,8	0,13
НСГ	набряк головного мозку ішемія ВШК вентрикуломегалія	-1,0 0 +2,3 -1,0	0,13
ШВЛ	немає в пологові залі ≥1 доби	-3,4 0 +0,4	0,11
Тяжкість гіпоксії	середньотяжка тяжка	-1,0 +1,0	0,1
Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині, бали	≤5 ≥6	+0,5 -0,2	0,08
Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині, бали	≤6 ≥7	+0,4 -0,4	0,07
Стан при народженні	середньотяжкий тяжкий	-1,0 +0,4	0,06
Навколоплідні води	чисті змінені	-0,1 +0,1	0,01
Слабкість пологової діяльності	є немає	+0,1 -0,1	0,01
Раннє відходження навколоплідних вод	є немає	0 0	0
Анемія у матері під час вагітності	є немає	0 0	0
Загроза переривання вагітності	є немає	0 0	0
Ожиріння у матері	є немає	0 0	0

Примітка. Знак «плюс» свідчить про розвиток анемії, а знак «мінус» заперечує вірогідність розвитку анемії.

Згідно з ПК (табл. 6.1) несприятливий прогноз (розвиток анемії) визначають: ЗВУР, ХФПН, кесарський розтин, маса тіла новонародженого ≤ 3000 г, довжина тіла новонародженого ≤ 50 см, чоловіча стать новонародженого, наявність лікворної гіпертензії, наявність судомного синдрому або СПОН, наявність у матері гестозу під час вагітності, кількість пологів - 2 та більше, вік матері ≥ 29 років.

Предикторські властивості лабораторних даних представлені в табл. 8.2, з якої видно, що висока прогностична значимість виявлена тільки відносно рівня гемоглобіну ($\bar{I}=3,71$). Помірні прогностичні властивості встановлені відносно вмісту еритроцитів ($\bar{I}=0,85$), а низькі – відносно рівня загального білка ($\bar{I}=0,49$) та креатиніну ($\bar{I}=0,30$) сироватки крові. Що стосується вмісту загального білірубину ($\bar{I}=0,13$) та сечовини сироватки крові ($\bar{I}=0,07$), то вони не виявили предикторських властивостей.

Таблиця 6.2 – Прогностична значимість лабораторних показників

Показник	Градації показника	ПК	\bar{I}
Hb, г/л	≤ 170	+7,0	3,71
	171-175	+1,0	
	176-180	-2,0	
	≥ 181	-7,0	
Еритроцити $\times 10^{12}/л$	$\leq 4,5$	+4,0	0,85
	4,6-5,0	-1,0	
	$\geq 5,1$	-4,0	
Загальний білок крові, г/л	$\leq 50,0$	-3,8	0,49
	50,1-60,0	0	
	$\geq 60,1$	+2,3	
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	$\leq 40,0$	-2,0	0,30
	40,1-100,0	-1,0	
	$\geq 100,1$	+3,2	
Загальний білірубін крові, ммоль/л	$\leq 40,0$	0	0,13
	40,1-80,0	-1,0	
	80,1-120,0	+0,4	
	$\geq 120,1$	+3,0	
Сечовина сироватки крові, ммоль/л	$\leq 5,0$	-0,2	0,07
	5,1-10,0	0	
	$\geq 10,1$	+0,4	

Примітка: Знак «плюс» свідчить про розвиток анемії, а знак «мінус» заперечує вірогідність розвитку анемії.

Згідно з ПК (табл. 6.2), на користь відсутності розвитку анемії свідчать: відносно високий вміст гемоглобіну (≥ 176 г/л) та еритроцитів ($\geq 4,6 \times 10^{12}/л$),

вміст загального білка крові $\leq 50,0$ г/л та відносно низький рівень ($\leq 100,0$ мкмоль/л) сироваткового креатиніну.

Для розвитку анемії характерно: зниження вмісту гемоглобіну (≤ 175 г/л) та еритроцитів ($\leq 4,5 \times 10^{12}$ /л), а також високий рівень загального білка ($\geq 60,1$ г/л) та креатиніну ($\geq 100,1$ мкмоль/л) сироватки крові.

Визначення середньоарифметичних значень показників інформативності (\bar{I}) дозволяє дати комплексну оцінку прогностичної значимості окремих видів обстеження хворого. В цілому предикторські властивості видів обстеження хворих, що розглядаються мали високе значення з незначною перевагою для лабораторних показників ($\bar{I}=1,33$). Це свідчить про те, що при прогнозуванні вірогідності розвитку анемії необхідно використовувати дані обох видів обстеження хворого.

Прогностичні властивості особливостей мікроелементного гомеостазу показані в табл. 6.3-6.6.

Таблиця 6.3 – Прогностична значимість вмісту мікроелементів у сироватці крові

Показник	Градації показника	ПК	\bar{I}
Cu, мкмоль/л	$\leq 0,90$	+7,8	8,26
	$\geq 0,91$	-12,1	
Fe, мкмоль/л	$\leq 16,0$	+10,8	8,19
	16,1-18,0	+4,0	
	$\geq 18,1$	-12,0	
Cr, мкмоль/л	$\leq 25,0$	-9,4	7,40
	$\geq 25,1$	+9,1	
Zn, мкмоль/л	$\leq 17,0$	+5,1	5,90
	$\geq 17,1$	-12,0	
Co, мкмоль/л	$\leq 2,0$	+14,0	5,30
	2,1-3,0	0	
	$\geq 3,1$	-10,0	
Mn, мкмоль/л	$\leq 3,0$	+5,8	5,30
	3,1-5,0	+3,2	
	$\geq 5,1$	-11,4	

Як видно з табл. 6.3 вміст усіх мікроелементів у сироватці крові виявив високу прогностичну інформативність, а такі МЕ як Cu ($\bar{I}=8,26$), Fe ($\bar{I}=8,19$) та Cr ($\bar{I}=7,40$) виявили дуже високу прогностичну цінність ($\bar{I} \geq 6,0$). При цьому про розвиток анемії свідчили дуже низький вміст у сироватці крові Cu ($\leq 0,90$

мкмоль/л) та Co ($\leq 2,0$ мкмоль/л), більш нормативного вміст Fe ($\leq 18,0$ мкмоль/л), Mn ($\leq 5,0$ мкмоль/л) та Zn ($\leq 17,0$ мкмоль/л), а також різко виражене збільшення рівня Cr ($\geq 25,1$ мкмоль/л).

Вміст мікроелементів в еритроцитах також виявив високу прогностичну значимість (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 – Прогностична значимість вмісту мікроелементів в еритроцитах

Показник	Градації показника	ПК	\bar{I}
Co, мкг/мг попелу	$\leq 0,050$	+13,0	8,82
	0,051-0,06	+2,6	
	$\geq 0,061$	-13,0	
Zn, мкг/мг попелу	$\leq 1,60$	+8,6	8,06
	1,61-1,70	+5,1	
	$\geq 1,71$	-12,6	
Cu, мкг/мг попелу	$\leq 0,15$	+13,0	7,06
	0,16-0,20	+14,5	
	0,21-0,23	-2,6	
	$\geq 0,24$	-11,8	
Mn, мкг/мг попелу	$\leq 0,060$	+11,8	6,44
	0,06-0,070	+3,8	
	$\geq 0,071$	-12,0	
Cr, мкг/мг попелу	$\leq 0,050$	-7,0	5,44
	0,051-0,08	-3,4	
	$\geq 0,081$	+13,1	
Fe, мкг/мг попелу	$\leq 10,50$	+9,0	4,04
	10,51-11,0	+2,3	
	$\geq 11,1$	-8,1	

При цьому дуже високі ($\bar{I} \geq 6,0$) предикторські властивості були характерні для Co ($\bar{I}=8,82$), Zn ($\bar{I}=8,82$), Cu ($\bar{I}=7,06$) та Mn ($\bar{I}=6,44$). Згідно табл. 8.4 розвиток анемії визначають вміст у еритроцитах: Co $\leq 0,06$ мкг/мг попелу, Zn $\leq 1,70$ мкг/мг попелу, Cu $\leq 0,20$ мкг/мг попелу, Mn $\leq 0,070$ мкг/мг попелу, Cr $\geq 0,081$ мкг/мг попелу та Fe $\leq 10,5$ мкг/мг попелу.

При зіставленні комплексної оцінки прогностичної інформативності МЕ у сироватці крові та еритроцитах виявлено, що вона була практично однакова високою і складала $\bar{I}=6,73$ для сироватки крові та $\bar{I}=6,64$ для еритроцитів.

Прогностичні властивості вмісту МЕ у сечі представлені в табл. 6.5.

Таблиця 6.5 – Прогностична значимість вмісту мікроелементів у сечі

Показник	Градації показника	ПК	\bar{I}
Cu, мкмоль/л	$\leq 6,0$ $\geq 6,1$	-13,0 +17,0	15,0
Cr, мкмоль/л	$\leq 5,0$ 5,1-6,0 $\geq 6,1$	+16,1 +7,0 -12,8	12,82
Zn, мкмоль/л	$\leq 1,60$ 1,61-1,80 $\geq 1,81$	-12,2 0 +16,2	10,99
Mn, мкмоль/л	$\leq 3,5$ 3,51-4,5 $\geq 4,51$	-12,3 +4,3 +14,9	9,73
Co, мкмоль/л	$\leq 0,25$ 0,26-0,40 $\geq 0,41$	-11,1 -1,5 +16,0	8,91
Fe, мкмоль/л	$\leq 1,0$ 1,1-1,5 1,51-2,5 $\geq 2,6$	-6,4 -3,8 0 +14,2	4,27

З табл. 6.5 видно, що всі МЕ, крім Fe, виявили дуже високу прогностичну інформативність. Про розвиток анемії свідчать: відносно високий вміст у сечі Cu ($\geq 6,1$ мкмоль/л), Mn ($\geq 3,51$ мкмоль/л), Zn ($\geq 1,81$ мкмоль/л), Co ($\geq 0,41$ мкмоль/л), Fe ($\geq 2,6$ мкмоль/л) та низький рівень Cr ($\leq 0,081$ мкмоль/л). Так, чим більший вміст (окрім Cr) МЕ, що виводяться з сечею з організму, тим більша вірогідність розвитку анемії у новонародженого.

При аналізі прогностичної цінності екскреції МЕ із сечею встановлено (табл. 6.6), що високі її значення були характерні для Zn ($\bar{I}=13,0$) та Co ($\bar{I}=7,10$). Інші МЕ виявили високу інформативність, яка коливалась в межах $\bar{I}=4,42-4,89$.

Таблиця 6.6 - Прогностична значимість екскреції МЕ із сечею

Показник	Градації показника	ПК	\bar{I}
Zn, мкг /кг/доб.	$\leq 6,0$ $\geq 6,01$	-13,0 +13,0	13,0
Co, мкг /кг/доб.	$\leq 1,30$ 1,31-2,50 $\geq 2,51$	-11,1 0 +14,9	7,10
Cu, мкг /кг/доб.	$\leq 16,0$ 16,1-21,0 $\geq 21,1$	-10,9 +1,5 +13,0	4,89

Mn, мкг /кг/доб.	≤12,0	-11,1	4,85
	12,1-18,0	+1,0	
	≥18,1	+9,5	
Cr, мкг /кг/доб.	≤19,0	+8,8	4,53
	19,1-30,0	+1,0	
	≥30,1	-10,8	
Fe, мкг /кг/доб.	≤10,0	-11,1	4,42
	10,1-14,0	+4,8	
	≥14,1	+7,0	

Згідно з ПК (табл. 8.6), розвиток анемії прогнозують: підвищена екскреція із сечею Zn (≥6,0 мкг/кг/доб.), Co (≥2,51 мкг/кг/доб.), Cu (≥16,1 мкг/кг/доб.), Mn (≥12,1 мкг/кг/доб.), Fe (≥10,1 мкг/кг/доб.) та відносно низька екскреція Cr (≤30,0 мкг/кг/доб.)

Що стосується загальної предикторської значимості екскреції МЕ із сечею, то вона ($\bar{I}=6,45$) відповідала вмісту МЕ в еритроцитах ($\bar{I}=6,64$) і сироватці крові ($\bar{I}=6,73$), та значно уступала предикторським властивостям концентрації МЕ в сечі ($\bar{I}=10,3$). Отже, найбільш ефективним для прогнозу розвитку анемії у даній групі обстежених є визначення концентрації МЕ в сечі.

Всі види обстеження хворих виявили достатню прогностичну інформативність, що стало основою для включення їх в узагальнюючий алгоритм прогнозу розвитку анемії (табл. 6.7).

Таблиця 6.7 – Алгоритм прогнозу розвитку анемії у доношених новонароджених із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС

Показник	Градації показника	ПК	\bar{I}
Cu в сечі, мкмоль/л	≤6,0	-13,0	15,0
	≥6,1	+17,0	
Cr в сечі, мкмоль/л	≤5,0	+16,1	12,82
	5,1-6,0	+7,0	
	≥6,1	-12,8	
Zn в сечі, мкмоль/л	≤1,60	-12,2	10,99
	1,61-1,80	0	
	≥1,81	+16,2	
Mn в сечі, мкмоль/л	≤3,5	-12,3	9,73
	3,51-4,5	+4,3	
	≥4,51	+14,9	
Co в сечі, мкмоль/л	≤0,25	-11,1	8,91
	0,26-0,40	-1,5	
	≥0,41	+16,0	
Fe в сечі, мкмоль/л	≤1,0	-6,4	4,27
	1,1-1,5	-3,8	
	1,51-2,5	0	
	≥2,6	+14,2	

ЗВУР	є	+14,5	4,06
	немає	-3,4	
Нь, г/л	≤170	+7,0	3,71
	171-175	+1,0	
	176-180	-2,0	
	≥181	-7,0	
Маса тіла, г	≤ 3000	+10,4	3,35
	≥3001	-3,0	
ХФПН	є	+3,4	1,56
	немає	-4,2	
Довжина тіла, см	≤ 50	+3,0	1,09
	51-52	0	
	≥53	-5,3	
Стать	жіноча	-1,5	0,97
	чоловіча	+5,9	
Кесарський розтин	є	+4,0	0,45
	немає	-1,0	
Гестоз другої половини вагітності	немає	-3,8	0,35
	є	+1,0	

Примітка. Знак «плюс» свідчить про розвиток анемії, а знак «мінус» заперечує вірогідність розвитку анемії.

Прогнозування за допомогою алгоритму здійснюють шляхом алгебраїчного складання ПК до моменту досягнення прогностичного порогу, який для 95% ($p < 0,05$) рівня надійності складає $\sum \text{ПК} \geq 13,0$, а для 99% ($p < 0,01$) - $\sum \text{ПК} \geq 20,0$. Якщо біля суми ПК знак «плюс» - прогнозують розвиток анемії, а якщо знак «мінус» - прогнозують відсутність виникнення анемії на 14-у добу життя.

У випадку, якщо після суми ПК всіх ознак алгоритму прогностичний поріг не досягається, то прогноз невизначений.

Апробація алгоритму на групі обстеження ($n=85$) показала, що правильні прогнози з надійністю $\geq 95\%$ установлені у всіх (100%) хворих, а з надійністю $\geq 99\%$ - у 84 (98,8%) хворих. Помилкових прогнозів не було відмічено (0%). Дані апробації свідчать про високу надійність розробленого алгоритму.

6.2 Критерії прогнозу розвитку ранньої анемії у недоношених новонароджених

Вивченню підлягало 96 недоношених новонароджених з перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС, які були розподілені на альтернативні групи: а) без анемії на 14-у добу життя ($n = 67$); б) з анемією на 14-у добу життя ($n=29$).

Прогностична цінність клініко-анамнестических ознак наведена в табл. 6.8 Високу прогностичну інформативність виявили такі показники як наявність у новонародженого ВШК (ГГУ ЦНС) ($\bar{I}=5,15$), СПОН та пригнічення ЦНС ($\bar{I}=2,61$), оцінка новонародженого за шкалою Апгар на 1-хвилині ($\bar{I}=1,98$) та на 5-й хвилині ($\bar{I}=1,69$), маса тіла ($\bar{I}=1,62$), термін гестації ($\bar{I}=1,57$), тяжкість гіпоксії ($\bar{I}=1,56$), кесарський розтин ($\bar{I}=1,17$), довжина тіла новонародженого ($\bar{I}=1,08$) та характер вигодовування ($\bar{I}=1,05$). Помірні прогностичні властивості були характерні для кольпіту у матері під час вагітності ($\bar{I}=0,96$) та кількості вагітностей ($\bar{I}=0,64$), а низькі предикторські властивості установлені відносно статі новонародженого ($\bar{I}=39$) та кількості абортів ($\bar{I}=0,25$). Інші ознаки не виявили прогностичної значимості.

Таблиця 6.8 – Прогностична характеристика клініко-анамнестических ознак

Показник	Градації показника	ПК	\bar{I}
ВШК (ГГУ ЦНС)	є немає	+14,9 -3,5	5,15
Синдром	підвищеної нервово- рефлекторної збудливості пригнічення ЦНС ПОН судомний синдром	-1,0 +2,0 +4,2 -8,0	2,61
Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хв., бали	≤ 4 5 6 7	+6,1 +3,2 -3,4 -6,0	1,98
Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хв., бали	5 6-7 8	+8,5 0 -8,0	1,69
Маса тіла, г	≤ 1700 1701-1900 19001-2000 2001-2300 ≥ 2301	+5,7 +2,3 0 -3,8 -4,2	1,62

Термін гестації	≤31 32 33 ≥34	+6,2 +1,5 0 -3,8	1,57
Тяжкість гіпоксії	середня тяжка	-5,6 +2,6	1,56
ХФПН	немає є	-4,5 +3,0	1,50
Кесарський розтин	є немає	-1,5 +7,8	1,17
Довжина тіла, см	≤40,0 41-42 43-46 ≥47	+8,5 +1,8 -0,5 -3,2	1,08
Характер вигодовування	грудне штучне	+4,8 -2,0	1,05
Кольпіт у матері під час вагітності	є немає	+5,6 -1,5	0,96
Кількість вагітностей	1 2-4	-2,8 +1,5	0,64
Стать	чоловіча жіноча	+1,0 -3,2	0,39
Кількість абортів	0 ≥1	-1,8 +1,5	0,25
Шкідливі звички у матері	немає паління паління + алкоголь	-1,5 +0,2 +3,4	0,18
Інфікування матері токсоплазмозом, герпесом або хламідіозом	немає є	-2,4 +0,2	0,14
Слабкість пологової діяльності	немає є	-2,0 +0,4	0,14
Анемія під час вагітності	є немає	+0,5 -1,0	0,10
ЗВУР	немає є	-1,8 +0,2	0,09
Вік матері, років	≤25 ≥26	-0,5 +0,5	0,09
Навколоплідні води	змінені чисті	+0,1 -3,8	0,09
Гестоз 2-ї половини вагітності	є немає	+1,8 -0,4	0,07
Кількість пологів	≥3 2 1	+0,4 0 -2,3	0,07

Примітка. Знак «плюс» свідчить про розвиток анемії, а знак «мінус» заперечує вірогідність її виникнення.

Згідно з ПК (табл. 6.8), про розвиток анемії свідчили: низькі бали за шкалою Апгар на 1-й хвилині (≤5 балів) та 5-й хвилині (≤5 балів), маса тіла

новонародженого ≤ 1900 г, термін гестації плода ≤ 32 тижнів, наявність у новонародженого ВШК (ГГУ ЦНС), СПОН та синдрому пригнічення ЦНС, гіпоксії тяжкого ступеня, наявність у матері ХФПН, штучне вигодовування новонародженого, довжина тіла новонародженого ≤ 42 см, пологи шляхом кесарського розтину, чоловіча стать новонародженого, 2-4 вагітності у матері, наявність абортів, наявність у матері кольпіту під час вагітності.

Прогностичні властивості лабораторних показників представлені в табл. 6.9. Висока прогностична інформативність була характерна для таких показників як сечовина ($\bar{I}=4,17$) та креатинін сироватки крові ($\bar{I}=2,17$), кількість еритроцитів ($\bar{I}=1,27$), рівні АЛТ ($\bar{I}=1,15$) та АСТ ($\bar{I}=1,03$). Помірні предикторські властивості виявлені відносно вмісту загального білірубіну ($\bar{I}=0,96$), а низька інформативність встановлена відносно вмісту загального білка сироватки крові ($\bar{I}=0,30$). Що стосується вмісту гемоглобіну, то він не виявив предикторської значимості.

Таблиця 6.9 – Прогностична значимість лабораторних показників

Показник	Градації показника	ПК	\bar{I}
Сечовина сироватки крові, ммоль/л	$\leq 4,0$	+9,8	4,17
	4,1-4,5	+1,1	
	$\geq 5,1$	-7,6	
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	$\leq 70,0$	-3,8	2,17
	70,1-90,0	+3,8	
	$\geq 90,1$	-5,0	
Еритроцити $\times 10^{12}/л$	$\leq 4,8$	+2,3	1,27
	$\geq 4,9$	-5,2	
АЛТ (7-а доба), ммоль/л	$\leq 0,30$	+5,1	1,15
	0,31-0,75	-1,0	
	$\geq 0,76$	-5,0	
АСТ (7-а доба), ммоль/л	$\leq 0,25$	+2,8	1,03
	0,26-0,40	+2,3	
	$\geq 0,41$	-4,0	
Загальний білірубін крові (7-а доба), ммоль/л	$\leq 50,0$	+5,1	0,96
	50,1-100,0	-1,0	
	100,1-175,0	-1,2	
	$\geq 175,1$	-5,8	
Загальний білок крові, г/л	$\leq 60,0$	-1,8	0,30
	$\geq 60,1$	+1,5	
Нь, г/л	≤ 185	+0,2	0,15
	≥ 186	-2,8	

Комплексна оцінка прогностичної значимості клініко-анамнестичних та лабораторних даних виявила, що вона була високою та приблизно однаковою

для обох видів обстеження хворих з незначною перевагою лабораторних показників ($\bar{I}=1,64$) порівняно з клініко-анамнестичними даними ($\bar{I}=1,48$).

Прогностичні властивості вмісту МЕ у сироватці крові представлені в табл. 6.10. Всі показники виявили дуже високу прогностичну інформативність. При цьому розвиток анемії прогнозують: дуже низький вміст у сироватці крові Со ($\leq 1,70$ мкмоль/л), Мп ($\leq 5,7$ мкмоль/л), Сг ($\leq 10,0$ мкмоль/л), Zn ($\leq 6,40$ мкмоль/л) та відносно високий ($\geq 4,11$ мкмоль/л) вміст Сu.

Таблиця 6.10 – Прогностична значимість вмісту мікроелементів у сироватці крові

Показник	Градації показника	ПК	\bar{I}
Cu, мкмоль/л	$\leq 4,10$	-17,0	15,50
	$\geq 4,11$	+14,0	
Co, мкмоль/л	$\leq 1,70$	+17,0	15,50
	$\geq 1,71$	-14,0	
Mn, мкмоль/л	$\leq 5,7$	+17,0	15,50
	$\geq 5,8$	-14,0	
Cr, мкмоль/л	$\leq 10,0$	+17,0	15,50
	$\geq 10,1$	-14,0	
Zn, мкмоль/л	$\leq 6,40$	+17,0	15,50
	$\geq 6,41$	-14,0	
Fe, мкмоль/л	$\leq 10,5$	+15,0	14,06
	$\geq 10,6$	-14,0	

Вміст МЕ в еритроцитах також виявив дуже високу прогностичну значимість (табл. 6.11.)

Таблиця 6.11 – Прогностична значимість вмісту мікроелементів в еритроцитах

Показник	Градації показника	ПК	\bar{I}
Fe, мкг/мг попелу	$\leq 7,0$	+17,0	15,50
	$\geq 7,1$	-14,0	
Co, мкг/мг попелу	$\leq 0,99$	+17,0	15,50
	$\geq 1,0$	-14,0	
Zn, мкг/мг попелу	$\leq 0,70$	+17,0	15,50
	$\geq 0,71$	-14,0	
Mn, мкг/мг попелу	$\leq 0,060$	+13,0	12,83
	$\geq 0,061$	-14,0	
Cu, мкг/мг попелу	$\leq 0,39$	-13,5	11,82
	0,40-0,43	0	
	$\geq 0,44$	+16,1	
Cr, мкг/мг попелу	$\leq 0,066$	+15,4	10,91
	0,067-0,076	+2,6	
	$\geq 0,077$	-13,2	

При цьому розвиток анемії визначають вміст у еритроцитах Fe ($\leq 7,0$ мкг/мг попелу), Co ($\leq 0,99$ мкг/мг попелу), Zn ($\leq 0,70$ мкг/мг попелу), Mn ($\leq 0,060$ мкг/мг попелу), Cr ($\leq 0,076$ мкг/мг попелу) та Cu ($\geq 0,44$ мкг/мг попелу).

Прогностична характеристика МЕ у сечі представлена в табл. 6.12.

Таблиця 6.12 – Прогностична значимість вмісту мікроелементів у сечі

Показник	Градації показника	ПК	\bar{I}
Fe, мкмоль/л	$\leq 4,0$	+17,0	15,50
	$\geq 4,1$	-14,0	
Cu, мкмоль/л	$\leq 6,96$	+17,0	15,50
	$\geq 6,97$	-14,0	
Co, мкмоль/л	$\leq 0,29$	+17,0	15,50
	$\geq 0,30$	-14,0	
Mn, мкмоль/л	$\leq 13,0$	+17,0	15,50
	$\geq 13,1$	-14,0	
Zn, мкмоль/л	$\leq 2,0$	+17,0	15,50
	$\geq 2,01$	-14,0	
Cr, мкмоль/л	$\leq 3,40$	+14,9	7,50
	3,41-4,15	0	
	$\geq 4,16$	-12,3	

Дані табл. 6.12 вказують на те, що всі МЕ мали дуже високу прогностичну цінність. Згідно з ПК, розвиток анемії визначають вміст Fe ($\geq 4,0$ мкмоль/л), Cu ($\geq 6,97$ мкмоль/л), Co ($\leq 0,29$ мкмоль/л), Mn ($\leq 13,0$ мкмоль/л), Zn ($\leq 2,0$ мкмоль/л), Cr ($\leq 14,9$ мкмоль/л) у сечі.

Аналізуючи прогностичну цінність екскреції МЕ із сечею (табл. 8.20), встановлено, що дуже високою вона була для Fe ($\bar{I}=15,74$), Cu ($\bar{I}=15,5$) та Co ($\bar{I}=15,5$). Для інших МЕ її значення були високими і коливалися в межах $\bar{I}=4,14-5,64$.

Таблиця 6.13 – Прогностична значимість показника екскреції МЕ із сечею

Показник	Градації показника	ПК	\bar{I}
Fe, мкг /кг/доб.	$\leq 7,50$	+14,4	15,74
	7,51-11,0	-14,0	
	$\geq 11,1$	+15,6	
Cu, мкг /кг/доб.	$\leq 26,0$	-14,0	15,50
	$\geq 26,1$	+17,0	
Co, мкг /кг/доб.	$\leq 1,50$	+17,0	15,50
	$\geq 1,51$	-14,0	
Zn, мкг /кг/доб.	$\leq 5,0$	+14,5	5,64
	5,01-7,50	-4,4	
	$\geq 7,51$	+11,2	

Cr, мкг /кг/доб.	≤14,10	+11,6	4,21
	14,1-16,7	0	
	≥16,8	-10,4	
Mn, мкг /кг/доб.	≤33,7	+14,5	4,14
	33,8-55,0	-1,8	
	≥55,1	-7,6	

Про розвиток анемії вказують значення Fe ($\leq 7,50$ або $\geq 3,62$ мкг/кг/доб.), Cu ($\geq 26,1$ мкг /кг/доб.), Co ($\leq 1,50$ мкг /кг/доб.), Zn ($\leq 5,0$ або $\geq 7,51$ мкг/кг/доб.), Cr ($\leq 14,1$ мкг /кг/доб.), Mn ($\leq 33,7$ мкг /кг/доб.).

При комплексній оцінці інформативності вмісту МЕ в різних біосередовищах організму встановлена їх висока прогностична цінність ($\bar{I}=10,1-15,1$).

Всі види обстеження хворих виявили високі предикторські характеристики, це дає можливість сформував узагальнюючий алгоритм прогнозу розвитку анемії (табл. 6.14).

Таблиця 6.14 – Алгоритм прогнозу розвитку анемії у недоношених новонароджених із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС

Показник	Градації показника	ПК	\bar{I}
Fe в сечі, мкмоль/л	≤4,0	+17,0	15,50
	≥4,1	-14,0	
Cu в сечі, мкмоль/л	≤6,96	+17,0	15,50
	≥6,97	-14,0	
Co в сечі, мкмоль/л	≤0,29	+17,0	15,50
	≥0,30	-14,0	
Mn в сечі, мкмоль/л	≤13,0	+17,0	15,50
	≥13,1	-14,0	
Zn в сечі, мкмоль/л	≤2,0	+17,0	15,50
	≥2,01	-14,0	
Cr в сечі, мкмоль/л	≤3,40	+14,9	7,50
	3,41-4,15	0	
	≥4,16	-12,3	
ВШК	є	+14,9	5,15
	немає	-3,5	
Сечовина сироватки крові, ммоль/л	≤4,0	+9,8	4,17
	4,1-4,5	+1,1	
	≥5,1	-7,6	
Синдром	підвищеної нервово-рефлекторної збудливості	-1,0	2,61
	пригнічення ЦНС	+2,0	
	ПОН	+4,2	
	судомний синдром	-8,0	
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	≤70,0	-3,8	2,17
	70,1-90,0	+3,8	
	≥90,1	-5,0	

Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хв., бали	≤4	+6,1	1,98
	5	+3,2	
	6	-3,4	
	7	-6,0	
Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хв., бали	5	+8,5	1,69
	6-7	0	
	8	-8,0	
Маса тіла, г	≤1700	+5,7	1,62
	1701-1900	+2,3	
	19001-2000	0	
	2001-2300	-3,8	
	≥2301	-4,2	
Термін гестації	≤31	+6,2	1,57
	32	+1,5	
	33	0	
	≥34	-3,8	
Тяжкість гіпоксії	середня	-5,6	1,56
	тяжка	+2,6	
ХФПН	немає	-4,5	1,50
	є	+3,0	
Еритроцити $\times 10^{12}/\text{л}$	≤4,8	+2,3	1,27
	≥4,9	-5,2	
Кесарський розтин	є	+7,8	1,17
	немає	-1,5	
АЛТ (7-а доба), ммоль/л	≤0,30	+5,1	1,15
	0,31-0,75	-1,0	
	≥0,76	-5,0	
Характер вигодовування	грудне	-2,0	1,05
	штучне	+4,8	
Кольпіт у матері під час вагітності	є	+5,6	0,96
	немає	-1,5	
Загальний білірубін крові (7-а доба), ммоль/л	≤50,0	+5,1	0,96
	50,1-100,0	-1,0	
	100,1-175,0	-1,2	
	≥175,1	-5,8	

Примітка: Знак «плюс» свідчить про розвиток анемії, а знак «мінус» заперечує вірогідність її виникнення.

Апробація алгоритму на групі дослідження (n=96) встановила, що правильні прогнози з надійністю $\geq 95\%$ та $\geq 99\%$ визначені у всіх (100%) хворих, а з надійністю $\geq 99,9\%$ - у 98,5%. Помилкових прогнозів не відмічено (0%). Дані апробації свідчать про високу надійність розробленого алгоритму.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Незважаючи на суттєве зниження в останні роки в Україні показників неонатальної смертності, поширеність перинатальної патології залишається високою [1-3]. Патологічні стани, що виникли в перинатальному періоді, займають друге місце в структурі малюкової захворюваності і належать до безпосередньої причини інвалідності дітей [4-7]. Спостерігається значне збільшення чисельності дітей із субклінічними формами перинатальної патології ЦНС. Поряд із цим у новонароджених формуються поліоргани порушення, а саме гіпоксичні ураження ССС, нирок, печінки, кишківника. Виникають полісистемні порушення адаптації [8].

Гіпоксія, яка неодмінно супроводжує перинатальну патологію, може бути як причиною відхилень у вмісті та балансі хімічних елементів (мікроелементози), так і її наслідком. МЕ забезпечують функціонування імунної, нервової та кровотворної систем, а також впливають на обмін речовин, функції репродукції та росту, в зв'язку з чим мікроелементози призводять до широкого спектру захворювань [13-17]. Встановлено, що дитячий організм є найбільш чутливим щодо порушень мікроелементного балансу [17-19]. Тому дуже важливими є дослідження, присвячені створенню діагностично-прогностичної концепції мікроелементозів у новонароджених із перинатальною патологією. Підвищення ефективності ранньої діагностики та прогнозу мікроелементного дисбалансу у дітей із гіпоксичними ураженнями ЦНС дозволить покращити лікування цієї патології та профілактику можливих ускладнень.

У ході виконання роботи використовувалися сучасні методи наукового дослідження в обсягах, що забезпечили репрезентативність отриманих даних.

З огляду на надзвичайно велике значення есенційних мікроелементів у забезпеченні життєдіяльності усіх органів та систем організму на кожному із етапів його розвитку [18, 24-26] актуальним є дослідження мікроелементного забезпечення у перинатальному періоді фізіологічного формування організму дитини, оскільки чіткі фізіологічні нормативи вмісту есенційних мікроелементів

у біосередовищах новонароджених дітей відсутні [25]. Вони певною мірою залежать від терміну гестації, антропометричних та морфо-функціональних показників дитини при народженні. За нашими даними, обмін МЕ у здорових новонароджених відбувається досить динамічно. Одним із доказів дефіциту МЕ в організмі здорових недоношених при народженні є той факт, що абсолютні показники вмісту Fe, Zn, Co у сироватці та еритроцитах крові були у 1,5-2 рази нижчими порівняно зі здоровими доношеними новонародженими. Екзогенний дефіцит заліза та кобальту у недоношених посилюється інтенсивним їх виділенням із організму.

Дисбаланс хімічних елементів може призводити до розвитку патології. Для кожної патології у дитини притаманні свої особливості мікроелементного вмісту та балансу, що може відображати участь МЕ у патогенезі захворювання та виникненні ускладнень. [18, 24, 25].

Нами встановлено, що мікроелементний баланс у новонароджених різного терміну гестації з перинатальною патологією характеризується наявністю суттєвих порушень, які підпорядковувалися певним закономірностям. Останні можна використовувати у клінічній практиці з диференційно-діагностичною, прогностичною та терапевтичною метою.

Гіпоксичне ураження новонароджених у перші дні життя призводить до порушення обмінних процесів. У патологічний процес залучається не тільки ЦНС, але й організм у цілому, де виникають серйозні зміни на біохімічному, клітинному та молекулярному рівні. При гіпоксії плода відбувається превалювання катаболізму ендогенних білків, порушення мікроциркуляції, утруднення функціонування механізмів елімінації з крові продуктів метаболізму.

При гіпоксично-ішемічному ураженні ЦНС у сироватці пуповинної крові доношених дітей спостерігали збільшення вмісту Fe, Zn, Mn, та Cr на 27,8%, 40,2%, 62,3% та 74,5% відповідно, а також зменшення вмісту Cu і Co на 34,6% та 56,4% відповідно порівняно з групою контролю. В еритроцитах пуповинної крові цих дітей спостерігалось підвищення вмісту Fe, Zn, Mn, Co та Cr на 18,4%, 65,2%, 51,7%, 44% та на 63,0% відповідно, а також зниження Cu на

21,5% У новонароджених із гіпоксично-геморагічним ураженням ЦНС порушення МЕ гомеостазу були ще більш значними. Порівняння вмісту мікроелементів у сироватці дітей із ГІУ та ГГУ ЦНС виявило достовірну ($p < 0,01$) різницю. У дітей із ГГУ концентрація Fe, Co, Cr, Mn при народженні та Cu на 7-у добу життя була меншою в середньому на 25% ($p < 0,01$) ніж у дітей із ГІУ ЦНС. Рівень Zn у цих новонароджених був більшим на 7-у добу життя на 12,7% ($p < 0,01$). Упродовж неонатального періоду різниця вмісту МЕ зберігалася за винятком Co, рівень якого у сироватці крові новонароджених із ГГУ ЦНС майже не відрізнявся від показника у дітей із ГІУ ЦНС. До 14-ї доби життя у новонароджених із ГГУ ЦНС рівень МЕ у еритроцитах не відновлювався і залишався достовірно ($p < 0,001$) підвищеним для Zn, Co, Cr та Mn відповідно в 2,7; 1,8; 2,5 і 1,9 раза порівняно зі ЗДН, та був достовірно ($p < 0,05$) більшим для Zn і Co порівняно з дітьми, які перенесли ГІУ ЦНС. Вміст Cu в еритроцитах крові новонароджених, які перенесли ГГУ ЦНС, на кінець другого тижня життя був в 1,3 раза меншим ніж у групі контролю.

Недоношені діти із ГІУ ЦНС народжуються із значно підвищеним сироватковим вмістом Fe, Zn, Cr та Mn, відповідно у 1,25 раза; 1,6; 3 та 2,1 разу більшим ніж у УЗНН. Поряд із цим вміст Co був меншим у 1,6 раза, а Cu майже у 1,9 раза.

У подальшому у цих дітей спостерігається достовірно ($p \leq 0,01$) підвищення сироваткового вмісту Cu і Co та зниження Mn. При цьому сироватковий рівень Mn на 14-у добу життя досягає значень властивих УЗНН. А вміст Cu та Co залишався зниженим ($p \leq 0,01$) на 29,2% та 23,3% відповідно. Сироватковий рівень Fe та Zn на другому тижні життя у порівнянні з групою контролю залишався підвищеним ($p \leq 0,05$) на 11,1% та 16,3% відповідно. Рівень Cr у сироватці крові дітей із ГІУ ЦНС у цей термін життя перевищує відповідний рівень у УЗНН майже у 7 разів, що є свідченням наявності у недоношених дітей із ГІУ ЦНС значної гіперхромемії.

Порівняння вмісту МЕ у сироватці дітей із ГІУ та ГГУ ЦНС достовірної різниці не виявило. Лише концентрація Mn у останніх при народженні була меншою в 1,4 раза. На 14-у добу життя різниці вмісту мікроелементів не

спостерігалось за винятком лише Co, вміст якого у сироватці крові у новонароджених із ГГУ ЦНС був у 2,6 рази меншим, ніж у УЗНН та у 2 рази меншим, ніж у дітей із ГІУ ЦНС.

У дітей із ГІУ ЦНС при народженні порівняно із УЗНН спостерігався достовірно ($p \leq 0,001$) підвищений еритроцитарний вміст усіх МЕ, що досліджувалися: Fe майже у 1,4 рази, Zn більше, ніж удвічі, Co у 1,8 рази, Mn у 1,4 рази, Cr у 5,2 рази. При цьому вміст Cu був меншим майже у 1,3 рази.

До кінця другого тижня життя вміст Fe, Zn, Cu, Co та Mn у еритроцитах новонароджених із ГІУ ЦНС зменшувався та майже досягав рівня властивого для УЗНН. Винятком був Cr, рівень якого перевищував такий у УЗНН на 14-у добу життя у 2,8 рази.

Так, у дітей із перинатальними гіпоксично-ішемічними та гіпоксично-геморагічними ураженнями ЦНС відбувається суттєве збільшення сироваткового та еритроцитарного вмісту Fe, Zn, Cr та Mn, тобто цим МЕ властива односпрямованість їх патогенетичного впливу незалежно від строку гестації та виду гіпоксичного ураження ЦНС. Виникає значний дисбаланс Cu і Co із вищезазначеними МЕ та дисбаланс сироваткового та еритроцитарного вмісту Co.

Найбільш доступним та об'єктивним відображенням стану забезпечення мікроелементами клітин дитячого організму є еритроцити периферійної крові.

Залізо – структурний компонент білків, бере участь у роботі ферментних систем, які забезпечують системний та клітинний аеробний метаболізм, а також окисно-відновний гомеостаз організму. Воно входить до складу залізолежної каталази, яка знешкоджує перекиси ($2 \text{H}_2\text{O}_2 = 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$) [137], а в умовах гіпоксії відбувається підвищена продукція ПОЛ, і відповідно для її інактивації необхідна велика кількість цього ферменту, що і обумовлює підвищення концентрації заліза в еритроцитах крові.

Ефективним антиоксидантом є також білірубін – продукт розщеплення гема гемоксигеназою, яка активується продуктами часткового відновлення кисню. За добу у людини розпадається близько 1% циркулюючих еритроцитів з утворенням 100-250 мг білірубіну, при цьому до 20% білірубіну утворюється не

із зрілих, а з передчасно зруйнованих еритроцитів. Це, так званий, ранній білірубін. Значне підвищення утворення раннього білірубину (30-80%) спостерігається при ЗДА. У свою чергу, іони двовалентного Fe є індукторами ПОЛ, що призводять до утворення оксиду азоту, який має цитотоксичну дію і викликає апоптоз клітин.

Слід зазначити, що набухання органел під впливом гіпоксії може здійснюватися як за рахунок змін проникливості мітохондріальних мембран, так і завдяки змінам енергетичного метаболізму, а саме активації гліколізу, який є основним процесом отримання енергії в еритроцитах. У його процесі відбувається утворення АТФ та НАД-Н. Енергія АТФ використовується для активного транспорту іонів через клітинну мембрану і підтримки іонних співвідношень в еритроцитах та плазмі, для збереження цілісності мембрани та форми клітини. НАД-Н використовується для відновлення метгемоглобіну, що дуже важливо, оскільки тривалентне залізо метгемоглобіну не здатне транспортувати кисень [137].

Високий рівень цинку в еритроцитах можна пояснити його участю у гліколізі, оскільки він входить до складу піруваткарбоксилази. Крім того, підвищення цинку в еритроцитах новонароджених на фоні гіпоксії призводить до активації карбоангідрази, оскільки цей ME є її коферментом. Карбоангідраза каталізує перетворення карбоксиду у вугільну кислоту ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3$), яка в подальшому дисоціює ($\text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$). Підвищення рівня іонів водню призводить до ацидозу як одного з проявів гіпоксії [19, 24].

Підвищений вміст марганцю в еритроцитах крові необхідний для підтримання активності енолази, яка каталізує реакцію (2-фосфогліцерат \leftrightarrow фосфоенолпіруват + H_2O), глюколактонгідролази, фосфоглюконатдегідрогенази - ключових ферментів пентозофосфатного циклу, який є додатковим його шляхом [107]. З іншого боку надлишок цього ME посилює дефіцит міді [107].

Підвищений вміст Fe у сироватці крові дітей, уражених гіпоксією, обумовлений погіршенням його мобілізації органами кровотворення та скороченням періоду життя еритроцитів під негативним впливом гіпоксії.

Високий вміст Fe в організмі також призводить до пригнічення багатьох функцій імунної системи [109].

Підвищений вміст цинку в сироватці обумовлений його впливом на активність окисно-відновних ферментів Cu-Zn-залежної супероксиддисмутази, яка знешкоджує супероксидний аніон ($O_2+O_2 = H_2O_2+O_2$), сукцинатдегідрогенази і цитохромоксидази [137]. Пригнічення активності сукцинатдегідрогенази обумовлює зниження здатності тканин поглинати кисень, що і призводить до порушень компенсаторно-адаптаційних реакцій організму та гіпоксії.

Високий рівень марганцю в сироватці крові пояснюється тим, що цей МЕ входить до складу Mn-залежної супероксиддисмутази, основного ферменту, який з великою швидкістю утилізує супероксидний аніон, що утворюється в результаті неможливості використання кисню для синтезу АТФ при ураженні дихального ланцюга мітохондрій [137]. Але, окрім важливої біологічної ролі, Mn чинить ще й токсичну дію. Він належить до агресивної нейротропної отрути хронічної дії. Селективність ураження базальних гангліїв пояснюється високим вмістом окислювальних ферментів, що є умовою перетворення нетоксичного Mn^{2+} на токсичний Mn^{3+} . Марганець, що накопичується у печінці, нирках, залозах внутрішньої секреції та має виражені кумулятивні властивості, призводить до розвитку вираженої запальної інфільтрації та апоптозу клітин [15, 107].

Слід зауважити, що в еритроцитах крові знаходиться шестивалентна фракція хрому, яка проявляє нефротоксичні властивості [25]. Його катіони негативно впливають на функціональний стан мітохондрій клітин, пригнічують активність ферментів. Тому підвищений рівень цього МЕ в еритроцитах та сироватці крові у дітей із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС може посилювати негативний вплив гіпоксії. Особливо небезпечний його токсичний вплив на печінку та нирки, адже у випадку гіпоксичного ураження ЦНС це може провокувати СПОН з розвитком гепатозу та нефропатії.

Кобальт поряд із залізом бере участь у гемопоезі. В еритроциті він входить до складу каталізатора, який сприяє більш швидкому переходу заліза

трансферину до складу заліза гемоглобіну [137]. Можливо, цим пояснюються різноспрямовані зміни концентрації кобальту в сироватці крові та еритроцитах новонароджених, що перенесли гіпоксію (в сироватці крові вміст кобальту достовірно ($p < 0,001$) знижувався, а у еритроцитах збільшувався).

Важливою біологічною роллю цього елемента вважається його присутність в молекулі вітаміну B_{12} , в якій його масова частка становить 4%. Він є коферментом низки життєво важливих ферментів - рибонуклеозидтрифосфатредуктази (КФ 1.4.3.8), метилтрансферази (КФ 2.1.1.13), метилмалоніл-СоА-мутази (КФ 5.4.99.2). Значно менше відомо про те, що в складі активного центру ряду ферментів міститься кобальт, який не входить до складу вітаміну B_{12} . Це метилмалоніл-СоА-карбоксил-трансфераза (КФ 2.1.3.1), пропіонов-СоА-карбоксилаза (КФ 6.4.1.3). Кобальт може виступати як кофермент також у складі деяких пірофосфатаз, пептидаз, аргінази. Є відомості про те, що він може впливати на активність аденілатциклаз. Особливий вплив цей МЕ має на ферменти метаболізму гему [138].

У з'єднаннях кобальт проявляє два ступені окиснення: +2 (в більшості простих сполук) і +3 (в основному, в комплексах). Найважливішими з властивостей перехідних елементів, що обумовлюють їх унікальні біологічні можливості, є здатність до комплексоутворення й участі в окисно-відновних реакціях. Атомний радіус кобальту 0,125 нм, радіус іона Co^{2+} - 0,82 Å. Ці величини близькі для таких металів, як залізо (0,124 нм і 0,83 Å, відповідно) та цинк (0,133 нм і 0,82 Å, відповідно). Тому, крім власних біологічних ефектів, кобальт здатний, в силу схожості зі згаданими металами, біологічну роль яких важко переоцінити, імітувати або модифікувати їх дію [107, 138]. Окрім важливої біологічної ролі, кобальт генотоксичний [139-141], індукує окислювальний стрес [140], апоптоз [142] і, нарешті, імітує в клітині стан гіпоксії [143], що потім призводить до активації апоптозу, гліколізу, ангіогенезу і еритропоезу. Шкідливий його вплив у високих концентраціях пов'язують головним чином і в першу чергу з тим, що надлишкове надходження цього МЕ в організм супроводжується станом гіпоксії або «відчуттям» клітиною

недостатності кисню. Со вважають одним із найважливіших факторів гомеостазу серцево-судинної системи [107].

Зважаючи на вищезазначене, можна стверджувати, що підвищені концентрації кобальту у новонароджених різного строку гестації з перинатальними ураженнями ЦНС обумовлюють розвиток постгіпоксичної кардіоміопатії (27,5% у доношених та 39,2% у недоношених дітей відповідно).

До 90% міді входить до складу церулоплазміну, який має: значну супероксиддисмутазну активність; захищає ліпідні мембрани від ПОЛ; є одним із регуляторів процесів кровотворення, бо прискорює споживання і накопичення Fe у печінці; посилює проліферацію молодих клітин еритропоетичної та гранулопоетичної систем; прискорює передачу нервового імпульсу; впливає на біосинтез і вивільнення нейропептидів (наприклад на синтез катехоламінів) та на ліпідний склад крові (підвищує рівень холестерину, тригліцеридів, фосфоліпідів).

Засвоєння міді організмом відбувається за рахунок білків та амінокислот. Абсорбована мідь зв'язується з альбуміном та транскупреїном і транспортується до печінки, де відбувається її включення до складу церулоплазміну. У новонароджених із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС, особливо у недоношених, відбувається ураження гепатоцитів з порушенням білковосинтезуючої функції печінки та зниження синтезу альбуміну та транскупреїну. Це призводить до зниження засвоєння міді та метаболізму її у печінці, що проявляється зменшенням синтезу церулоплазміну [144].

Крім того, при гіпоксії в організмі новонародженого відбувається активація анаеробного гліколізу зі зниженням продукції АТФ. Порушення синтезу макроергів викликає деполяризацію пресинаптичних мембран та накопичення кальцію всередині клітин. Підвищення рівня іонів кальцію спричиняє утворення вільних радикалів, які активують перекисне окислення ліпідів мембран, викликають важкий ацидоз та подальший апоптоз клітин. У здорових малюків церулоплазмін активно зв'язує супероксидні радикали, які вивільняються при фагоцитозі. Крім того, він інгібує лізосомальні ферменти,

які виходять з клітин під час їх деструкції. Недостатність синтезу церулоплазмину через незрілість білково-синтетичної функції печінки у недоношених призводить до зниження антирадикальної здатності білків інгібувати активні кисневі метаболіти, попереджувати окислення ліпідів у мембранах. Вільні радикали та продукти ПОЛ, у свою чергу, чинять токсичний вплив на гепатоцити печінки та ще більше порушують синтетичну функцію печінки, зокрема її можливість щодо синтезу ферментів антиоксидантної системи. Таким чином, формується патологічне патогенетичне коло: недостатня білково-синтетична функція печінки у недоношених → зниження білків антиоксидантної системи → порушення дезактивації продуктів ПОЛ → активація протеаз, ліпаз, вільних радикалів → токсичний вплив на гепатоцити → ще більше пригнічення синтезу антиоксидантних білків [144]. Значне виснаження сироваткового пулу міді, таким чином, пояснюється підвищеною потребою у церулоплазміні дітей, що перенесли ГІУ та ГГУ ЦНС.

Таким чином, дефіцит Cu у дітей із гіпоксією, імовірно, пов'язаний зі зниженням кількості церулоплазмину при цьому стані та активною мобілізацією його з сироватки крові і свідчить про порушення захисних функцій організму.

Крім того, за умови дефіциту Cu відбувається зниження активності лізілоксидази, що бере участь в утворенні перехресних зв'язків між волокнами еластину та колагену III типу, внаслідок чого підвищується ризик розвитку аневризми церебральних судин і виникнення геморагічних інсультів [107].

Зниження вмісту цього ME у еритроцитах, можливо, виникає як вторинний дефіцит на фоні зменшення його у сироватці крові.

Порушення, що виникли під впливом гіпоксії, можуть призводити до ураження генетичного апарату клітини. У свою чергу, відомі генотоксичні (порушення структури та процесів репарації ДНК) ефекти впливу ME. Тому підвищений вміст заліза та цинку в біосередовищах новонароджених із ГІУ та ГГУ можна пояснити їх участю в експресії генів [7, 26]. Вони входять до складу гістонацетилтрансферази - ферменту, який ацетилює залишки лізину в гістонах. Ацетилювання гістонів пов'язане з активацією транскрипції ДНК.

Аналізуючи дані експериментального визначення рівня заліза, цинку, міді та марганцю в органах щурів (тканини головного мозку, серця, печінки та нирок) було встановлено, що гіпоксія призводить до порушення їх елементного складу. Щодо ультрамікроелементів встановлено, що у експериментальних щурів вміст хрому найбільший в нирках та серці. Насиченість мозку кобальтом майже утричі більша, ніж серця, нирок та печінки. Наприкінці семиденного терміну життя вміст хрому в серці, нирках та печінці зменшується у 2 - 5 разів, а кількість кобальту в мозку є стабільною.

Узагальнюючи дані проведених спостережень в умовах клініки (новонароджені із ГІУ та ГГУ ЦНС) та експериментальних досліджень, слід дійти висновку про суттєвий перерозподіл МЕ між внутрішніми органами та плазмою крові. Це, на нашу думку, пов'язано з ураженням системи мати-плацента-плід унаслідок ХФПН, яка, за нашими даними, найчастіше спостерігалась у матерів, що народили дітей із ГГУ ЦНС – $(66,7 \pm 7,11)\%$ випадків. Вона суттєво порушує баланс мікроелементного енергетичного, гормонального та інших видів обміну та призводить до зриву компенсаторних механізмів, що має негативні наслідки для організму в цілому. Внаслідок мікроциркуляторних, гемодинамічних розладів виникає мікроелементний дисбаланс між організмом матері та плода, що в свою чергу призводить до перерозподілу МЕ між тканинами та сироваткою крові. Втрата тканинами заліза, цинку, марганцю та хрому призводить до перевантаження ними сироватки та еритроцитів крові новонароджених із ГІУ та ГГУ ЦНС. Зменшення кобальту в тканинах супроводжується перерозподілом його між сироваткою та еритроцитами на користь останніх.

Абсолютні показники вмісту заліза, цинку, кобальту та хрому в сироватці та еритроцитах крові у недоношених дітей із гіпоксичними ураженнями ЦНС були достовірно нижчими, ніж у доношених. А вміст міді та марганцю, навпаки, був підвищеним.

Більш низькі показники концентрації цинку, заліза та кобальту як у сироватці, так і в еритроцитах недоношених новонароджених свідчать про значний дефіцит цих МЕ порівняно з доношеними дітьми. Це може призводити

до порушення росту, розвитку, адаптації передчасно народжених, а також провокувати розвиток ранньої анемії недоношених.

Цинк є конкурентом міді у процесах абсорбції у кишечнику, тому при зниженні його концентрації рівень міді підвищується. Активне засвоєння міді організмом недоношених новонароджених, через незрілість синтетичної функції печінки, починається лише з 6-12 тижня постнатального життя. Тому для передчасно народжених малюків характерний функціональний дефіцит міді на фоні збільшення його рівня в сироватці крові. Високий вміст міді на фоні дефіциту інших МЕ може спричинити токсичний вплив на організм недоношених новонароджених. Тому передчасно народжені діти, а особливо ті, що перенесли гіпоксію, потребують ретельного контролю діяльності печінки протягом усього неонатального періоду. Марганець є активатором окисно-відновних процесів, має ліпотропну дію, бере участь у процесах кровотворення, що обумовлює його більш високий вміст у біосередовищах недоношених, ніж у доношених новонароджених.

У регуляції мікроелементного балансу важливу роль відіграє функціональний стан нирок. Нирки беруть участь у регуляції гомеостазу і під впливом гіпоксії піддаються особливо великому навантаженню. Хронічна гіпоксія плода та асфіксія новонародженого обумовлює виникнення гіпоксії ниркової тканини. Вплив гіпоксії на нирки реалізується через альтеративне та продуктивне запалення. Такі зміни призводять до порушення функцій мисково-лоханкової системи та паренхіми нирок. При гіпоксії виникають структурні зміни клітинних мембран не тільки головного мозку, гепатоцитів, а і проксимальних ниркових каналців. Крім того, на функціональний стан нирок впливає гестаційний вік та ступінь їх морфо-функціональної зрілості.

У доношених новонароджених із ГІУ ЦНС на 1-у добу концентрація Fe та Cu у сечі була в 1,8 та 1,5 раза відповідно більшою, а Mn та Co - майже утричі та в 1,6 раза відповідно меншою ніж у групі контролю. Наприкінці другого тижня життя вона залишалася достовірно ($p < 0,01$) більшою - на 17,3%; 35% для Fe, Cu відповідно; та достовірно ($p < 0,01$) нижчою на 44,3% та на 31,7% для Mn та Co відповідно. Концентрація Cr та Zn у сечі цих дітей на 1-у добу та

протягом другого тижня життя достовірно не відрізнялася від показника у ЗДН. У дітей, що народилися з ГГУ ЦНС порівняно з дітьми з ГІУ ЦНС зміни сечової концентрації МЕ були ще більш значними. Так, вміст Fe та Cu в сечі доношених дітей із ГГУ ЦНС на першу добу життя був у 3,5 та 1,4 раза відповідно більшим, а Mn та Co - майже утричі меншим ніж у ЗДН. На 14-й день життя він залишався достовірно ($p < 0,001$) більшим для Fe, Cu (на 48,6%; 32,9% відповідно); та достовірно ($p < 0,01$) меншим для Mn та Co (на 53,8% та 57,1% відповідно) порівняно з групою контролю. Концентрація Cr та Zn у сечі цих дітей на 1-у добу та протягом другого тижня життя достовірно не відрізнялася від показника у ЗДН.

Порівняно зі ЗДН у новонароджених із ГІУ ЦНС на 1-у добу життя втрати Mn, Co та Zn з сечею були меншими у 4, 2 та 1,6 раза відповідно, а на 14-у добу життя - на 38,3% та 36,5% відповідно для Mn та Co . Втрати Zn із сечею на кінець другої доби життя у дітей із ГІУ ЦНС не відрізнялися від групи контролю. Екскреція Fe, Cr та Cu з сечею на 1-у добу життя була на 65,8%, 20,9% та на 8,7% відповідно більшою, ніж у ЗДН. На 14-ту добу життя цей показник залишався більшим на 17,5%; 61,3% та на 25% для Cr, Fe та Cu відповідно. На 1-у добу життя показники екскреції з сечею Fe та Mn у новонароджених із ГГУ ЦНС були достовірно більшими, а ці показники для Cu, Co, Cr – достовірно меншими порівняно з дітьми, що перенесли ГІУ ЦНС. Таким чином, найбільш відчутні втрати Fe та Mn відбуваються у разі ГГУ ЦНС новонароджених. На 14-у добу життя втрати усіх досліджуваних МЕ, крім Fe, у дітей із ГГУ були меншими у порівнянні із новонародженими з ГІУ ЦНС.

У недоношених дітей, що народилися з ГІУ ЦНС, вже на 1-у добу життя концентрація Fe у сечі майже у 6 разів перевищувала таку в УЗНН. Сечова концентрація Zn при народженні була в 1,5 раза, Cu – в 2,7 раза, Mn – в 1,4 раза більшою, а Co та Cr – в 1,4 раза меншою, ніж в УЗНН. Для усіх зазначених МЕ сечова концентрація до 14-ї доби життя не змінювалась.

Тобто, ГІУ ЦНС у передчасно народжених дітей супроводжується підвищеною втратою МЕ (Fe, Zn, Cu та Mn) із сечею досить тривало – до 14-ої доби життя включно. Це явище певною мірою пов'язане зі значним вмістом їх у

сироватці крові. Сечова концентрація Co і Cr була меншою, ніж в УЗНН протягом усього періоду дослідження.

Отже, сироватковий пул таких МЕ, як Fe, Zn, Cu та Mn є досить лабільним та чутливим до дії гіпоксичного чинника. Дія гіпоксичного фактору є також досить значущою щодо впливу відносно концентрації у сечі цих МЕ.

У недоношених новонароджених із ГГУ ЦНС на відміну від УЗНН на 1-у добу життя сечова концентрація Fe, Zn, Cu та Mn була в 10 разів, в 1,6 та в 3 та 1,4 раза відповідно більшими. Вміст Co та Cr у сечі недоношених із ГГУ ЦНС на 1-у добу життя був майже у 3 та 1,4 раза відповідно меншим, ніж у групі контролю. На другому тижні життя вказані зміни зберігались.

На 1-у добу життя у новонароджених із ГГУ ЦНС на відміну від дітей із ГГУ ЦНС сечова концентрація Fe достовірно ($p \leq 0,001$) більшою (на 37,7%), а Co, навпаки, достовірно ($p \leq 0,05$) меншою. На 7-у добу життя у новонароджених із ГГУ ЦНС вміст Fe та Cu у сечі був достовірно ($p \leq 0,001$) підвищеним, відповідно на 63,43% та на 25,5%, а концентрація у сечі Co та Mn була, навпаки достовірно ($p \leq 0,05$) зниженою відповідно на 36,6% та на 9,3%, ніж у дітей із ГГУ ЦНС. У недоношених, що народилися з ГГУ ЦНС порівняно із новонародженими з ГГУ ЦНС на 14 добу життя не знайдено достовірних відмінностей щодо сечової концентрації МЕ.

Екскреція Fe на 1-у та 14-у добу життя у недоношених дітей із ГГУ ЦНС була більшою, ніж в УЗНН у 5,5 та 2,7 раза відповідно. Екскреція Cu також була підвищеною в 1,3 раза при народженні та в 1,1 раза на 7-у добу, та 1,4 раза на 14-у добу життя. Виділення Mn при народженні у дітей обох груп не відрізнялось. Проте на 7-у добу у разі ГГУ ЦНС воно було більшим в 1,4 раза, а на 14-у добу - в 1,6 раза, ніж у групі контролю. Екскреція Zn при народженні була меншою у 1,3 раза та впродовж неонатального періоду досягала рівня характерного для УЗНН. Подібною до Zn була екскреція Co та Cr. У разі ГГУ ЦНС екскреція Co була меншою при народженні в 3,75 раза, а Cr – в 1,5 раза ніж у УЗНН. Ця різниця практично не змінювалась до 14-ї доби життя. Так, екскреція Co залишалася меншою в 3,4 раза, а Cr в 1,5 рази.

У недоношених новонароджених із ГГУ ЦНС на відміну від УЗНН екскреція Fe, Cu та Mn з сечею на 1-у добу життя були в 10 разів, в 2 та 1,5 раза відповідно більшими. Екскреція Co з сечею у недоношених із ГГУ ЦНС на 1-у добу життя була в 4,6 разів меншою, ніж у групі контролю, а екскреція Cr та Zn достовірно не відрізнялася від УЗНН. Упродовж неонатального періоду у цих дітей екскреція Cr достовірно знижувалась, а Zn, навпаки, достовірно зростала і на 14-у добу життя екскреція Cr була на 33,3% меншою, а екскреція Zn на 39% більшою, ніж у УЗНН.

Отримані дані свідчать про односпрямовану динаміку змін ниркової екскреції МЕ у новонароджених різного строку гестації.

Для новонароджених із ГІУ та ГГУ властиві високі втрати заліза та міді з сечею, що може сприяти розвитку їх дефіциту. Відомо, що у дітей потреба в залізі є значно більшою і його баланс повинен бути позитивним для покриття потреб зростаючого організму. Патогенетичним фактором дефіциту заліза є негативний його баланс, зумовлений невідповідністю між резорбцією та вживанням або підвищеними втратами. У недоношених дітей підвищена потреба у залізі може бути однією з причин розвитку анемії. Метаболізм заліза тісно пов'язаний з обміном інших МЕ. Його дефіцит може виникати при порушеннях метаболізму інших МЕ. Мікронутрієнтна недостатність, в свою чергу, призводить до функціонального дефіциту заліза. Внаслідок останнього, залізо не може бути використане з депо, оскільки навіть при достатній його кількості відсутні умови для введення його до структури гему. Тобто, крім фактичного дефіциту заліза може виникати ще й функціональний дефіцит цього МЕ.

Наявність синергізму між залізом та міддю стає очевидною як у випадку переважного надходження одного з елементів, так і у випадку його дефіциту. Відомо, що мідь відіграє активну роль у метаболізмі заліза.

Таким чином, знайдена посилена втрата заліза та міді із сечею у дітей із ГІУ та ГГУ ЦНС, що може бути одним із чинників їх сироваткового та клітинного дефіциту. З іншого боку, підвищена концентрація металів із перемінною валентністю (Cu, Fe) може бути однією із ланок патогенезу

постгіпоксичної нефропатії, оскільки ці МЕ беруть участь у процесах перекисного окислення ліпідів у реакціях Фентона і Вейса-Габера та виснаження глутатіону [25].

Однак підвищене виведення заліза та міді має і позитивні моменти. Великий вміст заліза, особливо двовалентного, у сироватці крові може бути токсичним, що потребує його інтенсивного виведення. Незважаючи на значне зниження вмісту міді у сироватці, механізми Cu-залежної супероксиддисмутази направлені на збереження функцій гломерулярного фільтра та каналців нирки.

Суттєве зменшення концентрації та екскреції із сечею Co, Cr, Zn та Mn можна розглядати як захисні механізми, направлені на збереження цих мікроелементів в організмі. Підвищена потреба новонароджених у Zn та Mn пояснюється тим, що Zn – важливий фактор росту, який має значення в гемопоезі, а Mn є активатором окисно-відновних процесів, сприяє нормалізації функції ЦНС [13].

Хром, незалежно від шляхів надходження, виводиться із організму нирками. Встановлена висока нефротоксичність цього МЕ через його вплив на уротелій [19]. Тому слід припустити, що знижена добова екскреція хрому у новонароджених є наслідком ушкоджуючого впливу гіпоксії.

Як статистичний метод була використана неоднорідна послідовна процедура Вальда-Генкіна, яка заснована на використанні відношень правдоподібності та можливих діагностичних помилок [125-128].

Перевага цього методу аналізу перед іншими полягає в тому, що він не потребує закону розподілу виборок і тому оцінюється як непараметричний. Метод простий та близький лікарському мисленню в своїй логічній основі, допускає пропуски в обстеженні хворого та забезпечує мінімізацію кількості кроків процедури розпізнавання, а значить суттєве зменшення числа ознак, необхідних для прогнозу. Завдяки подібності з лікарським мисленням та розміщенню ознак в таблиці у порядку зменшувальної інформативності цьому методу властивий навчальний ефект, що підвищує якість лікарської діагностики [129, 130].

Метод прогнозування анемії та постгіпоксичної кардіоміопатії з використанням дослідження вмісту мікроелементів у біологічних середовищах був запропонований уперше.

Встановлена близькість рангових структур прогностичної значимості вмісту мікроелементів у сироватці крові та сечі. У новонароджених із гіпоксичними ураженнями ЦНС коефіцієнт рангової кореляції між сироваткою крові та сечею позитивний і складає $P_s=+0,51$.

Прогностична значимість мікроелементів (прогноз анемії) у доношених новонароджених із гіпоксичними ураженнями ЦНС залежно від біосередовища, в якому проводилось їх визначення є найвищою для сечі ($I=10,03$) та перевищує такі у сироватці крові у 1,53 раза ($I=6,73$), та еритроцитах - в 1,5 раза ($I=6,64$). Комплексна оцінка інформативності вмісту МЕ в різних біосередовищах організму недоношених новонароджених із гіпоксичними ураженнями ЦНС (прогноз анемії) дозволила встановити їх дуже високу прогностичну цінність ($I= 10,1-15,1$).

Про розвиток анемії у доношених новонароджених із перинатальними гіпоксичними ураженнями свідчать: відносно високий вміст у сечі Cu ($\geq 6,1$ мкмоль/л), Mn ($\geq 3,51$ мкмоль/л), Zn ($\geq 1,81$ мкмоль/л), Co ($\geq 0,41$ мкмоль/л), Fe ($\geq 2,6$ мкмоль/л) та низький рівень Cr ($\leq 0,081$ мкмоль/л). Також формуванню анемії у них сприяє ЗВУР, рівень гемоглобіну при народженні, маса тіла, наявність фетоплацентарної недостатності у матері, довжина тіла, стать, родорозрішення шляхом кесарського розтину, гестоз. Серед факторів розвитку анемії у доношених новонароджених із гіпоксичними ураженнями ЦНС було встановлено й інші, наприклад, кількість вагітностей та пологів, вік матері тощо, однак за силою впливу і рівнем інформативності вони були менш суттєвими, ніж перші вісім зазначених.

Згідно з ПК, розвиток анемії у недоношених із гіпоксичними ураженнями ЦНС визначають вміст у сечі Fe ($\geq 4,0$ мкмоль/л), Cu ($\geq 6,97$ мкмоль/л), Co ($\leq 0,29$ мкмоль/л), Mn ($\leq 13,0$ мкмоль/л), Zn ($\leq 2,0$ мкмоль/л), Cr ($\leq 14,9$ мкмоль/л). У цих дітей формуванню ранньої анемії сприяє ВШК, СПОН, недостатність білково-синтетичної функції печінки, оцінка за шкалою Апгар на

1-й та 5-й хвилини життя, маса тіла, термін гестації, тяжкість гіпоксії, наявність ХФПН у матері, рівень еритроцитів при народженні. Серед факторів розвитку ранньої анемії у недоношених новонароджених із гіпоксичними ураженнями ЦНС було встановлено й інші, наприклад, родорозрішення шляхом кесарського розтину, штучне вигодовування, недостатність пігментної та ферментної функції печінки, стать новонародженого тощо. Однак, за силою впливу і рівнем інформативності вони були менш суттєвими, ніж перші десять зазначених.

Рангові структури факторів ризику розвитку анемії у доношених і недоношених новонароджених із гіпоксичними ураженнями ЦНС суттєво відрізняються за кількістю та характером. У недоношених у ранговій структурі задіяний значно більший спектр факторів (11), порівняно з доношеними новонародженими (7), що робить їх більш уразливими щодо її розвитку. Наступною відмінністю є патогенетична роль ЗВУР, яка у доношених займає друге рангове місце, а для недоношених відносно низьке (шосте) рангове місце. Третьою відмінністю є значна різниця факторів ризику в обох групах. Так, для недоношених новонароджених важливими факторами є ВШК, термін гестації, тяжкість гіпоксії, дефіцит білково-синтезуючої функції печінки, а для доношених рівень гемоглобіну при народженні, наявність у матері ХФПН, маса та довжина тіла, стать. З цього витікає, що залежно від строку гестації формується специфічна патогенетична детермінанта розвитку анемії.

ВИСНОВКИ

1. Вміст та баланс мікроелементів у здорових доношених новонароджених у неонатальному періоді характеризується високою лабільністю. У сироватці крові відбувається достовірне збільшення вмісту Mn, а в еритроцитах – Fe, Cu, Cr та Mn. В умовно здорових недоношених дітей лабільність вмісту та балансу мікроелементів ще більш значуща. Для них характерне зростання вмісту Zn, Cu, Co, Mn, а також зменшення Cr у 2,5 раза у сироватці крові. В еритроцитах упродовж неонатального періоду відбувається підвищення рівня Zn, Cu, Co та Cr.

Для недоношених притаманний більш низький вміст Fe, Zn, Co і Cr та більш високий - Cu і Mn у сироватці та еритроцитах крові порівняно з доношеними новонародженими. Зміни вмісту та балансу МЕ пов'язані зі становленням екскреторної функції нирок у неонатальному періоді. Його перебіг характеризується зростанням екскреції Fe та Co.

2. У новонароджених із гіпоксичними ураженнями ЦНС незалежно від гестаційного віку відбувається суттєве збільшення вмісту Fe, Zn, Cr та Mn у сироватці та еритроцитах крові. Спостерігається значний дисбаланс Cu і Co з вищезазначеними МЕ. При гіпоксично-ішемічному ураженні ЦНС у сироватці пуповинної крові доношених дітей спостерігається збільшення вмісту Fe, Zn, Mn та Cr на 27,8%, 40,2%, 62,3% та 74,5% відповідно, а також зменшення вмісту Cu і Co на 34,6% та 56,4% відповідно порівняно з групою контролю. В еритроцитах пуповинної крові цих новонароджених визначається підвищення вмісту Fe, Zn, Mn, Co та Cr на 18,4%, 65,2%, 51,7%, 44% та на 63,0% відповідно, а також зниження Cu на 21,5%. Екскреція МЕ та концентрація їх у сечі, за виключенням Co та Cr, в динаміці неонатального періоду як у доношених, так і недоношених дітей суттєво зростає. Гіпоксично-геморагічне ураження ЦНС супроводжується більш значними змінами мікроелементного балансу. Абсолютні показники вмісту МЕ у недоношених дітей із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС є значно нижчими, ніж у доношених.

3. У біосередовищах вагітних жінок, у разі фізіологічного перебігу вагітності, визначався пріоритетний токсичний мікроелемент – свинець, який набагато гірше нікелю затримується у плаценті, тому у внутрішньоутробному періоді плід більш вразливий до його токсичного впливу. Баланс мікроелементів у плода та здорових доношених новонароджених мав значні відмінності відносно матерів, що обумовлює особливості співвідношення мікроелементів у його біосередовищах.

Властива плаценті бар'єрна та функція депонування були суттєво порушені у випадках народження дітей в умовах гіпоксії.

У жінок із фізіологічним перебігом вагітності бар'єрна функція була низькою відносно нікелю (83,3%), кобальту (80,1%) та, особливо, свинцю (125%). Функція депонування у них була найбільшою для нікелю (275,8%), свинцю (204,0%) та найменшою для кобальту (121,2%).

У когорті жінок, що народили дітей з гіпоксичним ураженням ЦНС у плаценті спостерігалось зниження бар'єрної функції відносно свинцю (145,2%) та кобальту (96,2%), що до нікелю, виявляли підвищення бар'єрної функції майже на 35% (54,2%) у порівнянні з групою контролю. Функція депонування у них зростала стосовно нікелю (325,5%) та свинцю (246,1%) і знижувалася відносно кобальту (79,3). Це свідчить про порушення у плаценті фізіологічних механізмів захисту.

У матерів, які народили дітей із гіпоксичним ураженням ЦНС, у сироватці та еритроцитах крові спостерігався дефіцит кобальту та був значно підвищеним вміст свинцю и нікелю. У сироватці крові новонароджених із гіпоксією вміст кобальту був значно нижчим, тоді, як вміст свинцю та нікелю був у середньому у 2 рази вищим у порівнянні зі здоровими новонародженими. Середній рівень кобальту, нікелю та свинцю в еритроцитах новонароджених із гіпоксією був на 40% більшим, ніж у групі порівняння.

У плаценті жінок, що народили дітей із гіпоксією спостерігався дефіцит кобальту, що створює умови для більш швидкого проникнення його до плода, але функція накопичення при цьому пригнічується. Отримані дані свідчать про порушення існуючих у плаценті механізмів захисту при фізіологічних умовах розвитку плода.

4. Прогностична інформативність вмісту МЕ у сечі є дуже високою ($I=6,89-15,1$). Так, значимість мікроелементів (прогноз анемії) у доношених

новонароджених із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС залежно від біосередовища, в якому проводилось їх визначення, є найвищою для сечі ($I=10,03$) та перевищує такі у сироватці крові в 1,53 раза ($I=6,73$), та еритроцитах - в 1,5 раза ($I=6,64$). Тому оптимальним для прогнозу розвитку анемії у новонароджених є неінвазивний метод визначення рівня мікроелементів у сечі.

5. Найбільш значимим та інформативним фактором ризику розвитку анемії, незалежно від строку гестації та виду перинатальної патології, є мікроелементоз.

Рангові структури факторів ризику розвитку анемії у доношених і недоношених новонароджених із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС суттєво відрізняються за кількістю та характером: у доношених новонароджених вони включають 7 факторів, у недоношених – 11. Крім мікроелементозу, для недоношених новонароджених важливими факторами є ВШК, термін гестації, тяжкість гіпоксії, дефіцит білково- та ферментосинтезуючої функції печінки, а для доношених - ЗВУР, рівень гемоглобіну при народженні, наявність у матері ХФПН, маса та довжина тіла, стать.

6. Порівняння клінічної ефективності впровадження алгоритмів прогнозу розвитку анемії показує, що правильні прогнози з рівнем надійності $\geq 95\%$ установлені у 100% хворих із перинальними гіпоксичними ураженнями ЦНС, а з надійністю $\geq 99,9\%$ відповідно у 98,8% доношених новонароджених. Клінічна ефективність алгоритмів прогнозу розвитку ранньої анемії у недоношених малюків також є високою. Правильність прогнозів із рівнем надійності $\geq 95\%$ установлена у 100% новонароджених із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС, а з рівнем надійності $\geq 99,9\%$ - у відповідно 98,5% дітей. Клінічна апробація розробленого прогностичного алгоритму свідчить про його високу надійність.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Отримані показники вмісту МЕ (Fe, Cu, Zn, Co, Cr, Mn) в біосередовищах (сироватка та еритроцити крові, сеча) ЗДН та УЗНН при народженні та у неонатальному періоді слід використовувати як нормативні для діагностики та корекції мікроелементозу.

2. Для ранньої діагностики та корекції мікроелементозу у новонароджених із перинатальною патологією (перинатальні гіпоксичні ураження ЦНС) доцільно в комплекс обстеження включити визначення вмісту МЕ (Fe, Cu, Zn, Co, Cr, Mn) у сироватці й еритроцитах крові та сечі на 1-у та 14-у доби життя. Неінвазивний метод визначення вмісту МЕ в сечі доцільно використовувати для прогнозування анемії у цих новонароджених у зв'язку з його дуже високою інформативністю ($I=10,03$ та $I=11,09$ відповідно).

3. З метою оптимізації ранньої діагностики анемії у новонароджених із перинатальною патологією доцільно використовувати розроблений алгоритм прогнозу, що ґрунтуються на високонадійних показниках.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Знаменская Т.К. Основные проблемы и направления развития неонатологии на современном этапе развития медицинской помощи в Украине/ Т.К.Знаменская // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2011. - №1. - Т1.- С. 5-9.
2. Шунько Є.Є. Впровадження концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги в Україні/ Е.Є. Шунько // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2011. - №1. - Т1.- С. 10-15.
3. Моїсеєнко Р.О. Аналіз захворюваності дітей першого року життя в Україні/ Р.О. Моїсеєнко // Перинатология и педиатрия. - 2010. - №1 (41). - С. 6-9.
4. Бабінцева А.Г. Удосконалення методів прогнозування, діагностики та корекції метаболічних порушень у недоношених дітей за умов хронічної внутрішньоутробної гіпоксії: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.10 “Педіатрія”/ А.Г. Бабінцева – Київ, 2006. - 19 с.
5. Аряев Н. Л. Реалии и перспективы выхаживания детей с экстремально малой массой тела при рождении в мире и в Украине / Н.Л.Аряев, Н.В.Котова // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2011. - №1. - Т1.- С. 101-107.
6. Добрянский Д.О. Початкова допомога глибоконедоношеним дітям після народження- сучасні пріоритети / Д.О. Добрянський // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2011. - №1. - Т1.- С. 108-112.
7. Похілько В. І. Асфіксія у новонароджених: патогенез, діагностика та лікування (клініко-експериментальні дослідження): дис. доктора мед. наук: 14.01.10 “Педіатрія” / Похілько Валерій Іванович. – Київ, 2010. – 435 с.
8. Громада Н.Е. Иммунологические и структурные нарушения у доношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС. Прогнозирование исходов и оптимизация лечения: диссертация на соискание

ученой степени докт. мед. наук: спец. 14.00.09 “Педиатрия”/ Н.Е. Громеда. - Екатеринбург, 2009. – 304 с.

9. Суліма О. Г. Діагностика та лікування асфіксії новонароджених на сучасному етапі / О. Г. Суліма // Здоров'я жінки та дитини: Всеукраїнський науковий форум: збірник доповідей. – К., – 2008. – С. 144–147.

10. Brown J. K. Neurological Aspects of Perinatal Asphyxia / J. K. Brown, R. J. Purvis, J. O. Forfar [et al.] // *Developmental Medicine & Child Neurology*. – 2008. – Vol. 16, № 5. – P. 567–580.

11. Ergander U. Severe Neonatal Asphyxia / U. Ergander, M. Eriksson, R. Zetterström // *Acta Pædiatrica*. – 2008. – Vol. 72, № 3. – P. 321–325.

12. Знаменска Т.К. Особливості мозкової гемодинамики і стану мозкових структур у новонароджених, які перенесли асфіксію / Т.К. Знаменска, О.О. Лошак // *Перинатология и педиатрия*. - 2006. - №3 (27). - С. 54-55.

13. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине/ А.В.Скальный, И.А.Рудаков.- М.: ОНИКС XXI век. Мир, 2004. - 272 с.

14. Марушко Ю. В. Значення мікроелементозів і змін вмісту окремих мікроелементів для клінічної практики / Ю. В. Марушко, О. Л. Таринська, О. О. Лісоченко // *Здоров'я України*. – 2009. – №4/1. – С. 40-41.

15. Кудрин А.В. Микроэлементы в иммунологии и онкологии / А.В.Кудрин, О.А.Громова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 544 с.

16. Шадрин О. Г. Дефицит макро- и микронутриентов в питании детей раннего возраста и пути его коррекции / О. Г. Шадрин, С. В. Дюкарева-Безденежных // *Перинатология и педиатрия*. – 2010. – №4 (44). – С. 69-74.

17. Нагорна Н.В. Біологічна роль макро- та мікроелементів в організмі дитини. Діагностика, корекція та профілактика диселементозів / Н.В.Нагорна, Г.В.Дубова, В.В.Алферов [та ін.]: Методичні рекомендації. – К., 2010. – 36 с.

18. Уровень тяжелых металлов у новорожденных и их матерей в условиях экологически неблагоприятного Донбасского региона / Ю.А.Батман, Н.Ф.Иваницкая, А.С.Зыков [и др.] // *Неонатология, хирургия та перинатальна медицина*. – 2012. - № 4(6).- Т.12. – С.77-81.

19. Маркевич В.Е. Перинатальна гіпоксія – фактор виникнення мікроелементозу у новонароджених / В.Е.Маркевич, І.В.Тарасова // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2009. - №1, том 2. – С.124-131.

20. Знаменська Т.К. Прогнозування та принципи диференційної діагностики антиоксидантної недостатності у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку за умов пологового стресу/ Т.К.Знаменська, Ю.Д.Годованець, О.С.Годованець // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2011. - №1. - Т1.- С. 41-44.

21. Маркевич В.Е. Клініко-епідеміологічні особливості внутрішньоутробної затримки росту та розвитку плода/ В.Е.Маркевич, І.В.Тарасова, Л.О.Турова // Современная педиатрия. – 2010. - №3. – С.40-42.

22. Клименко Т.М. Использование тензиометрии в ранней диагностике внутриутробных пневмоний у недоношенных / Т.М. Клименко, Л.А. Левченко, И.Г. Герасимов // Здоровье ребенка. - 2010. - №5 (26). - С. 117-120.

23. Значення дефіциту та дисбалансу мікроелементів у системі мати-плацента-плід у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку / В.Е.Маркевич, Л.О.Турова, І.В.Тарасова [та ін.] // ПАГ. – 2009. – № 6 – С. 12-15.

24. Маркевич В. Е. Порухення мікроелементного балансу у дітей / В. Е. Маркевич, А. М. Лобода // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2009. – №1. – С. 117-124.

25. Маркевич В. Е. Особливості мікроелементного забезпечення дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу / В. Е. Маркевич, Н. В. Глущенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – №.1. – С. 14-18.

26. Курец Н.И. Роль дисбаланса химических элементов в формировании хронической патологии у детей/ Н.И. Курец // Медицинские новости. - 2006. - №2. – С. 7-17.

27. Раціональне харчування та інтелектуальний розвиток дитини/ В.Б. Педан, О.Г. Шадрин, Р.В. Марушко [та ін.] // Перинатология и педиатрия. - 2009. - № 3(39). - С. 44-47.

28. Наньковський С.Л. Імунітет і харчування дитини/ С.Л. Наньковський, Д.О. Добрянський, О.С. Івахненко// Здоров'є ребенка. – 2009.– №4(19). – С.33-37.
29. Абатуров А.Е. Микроэлементный баланс и противоинфекционная защита у детей / Абатуров А.Е. // Здоров'є ребенка. – 2008. – №1(10). – С.57-50.
30. Грищенко В. И. Перинатальное гипоксическое поражение ЦНС плода: профилактика и реабилитационная терапия в период ранней новорожденности / В. И. Грищенко, О. В. Мерцалова, О. В. Лазуренко // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 1. – С. 88–90.
31. Мавропуло Т.К. Перинатальні ураження ЦНС у доношених новонароджених (варіанти перебігу при клінічних ознаках гіпоксично-ішемічного ушкодження): автореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора мед. наук: спец. 14.00.10 “Педіатрія” / Мавропуло Тетяна Карлівна.– Харків, 2005. – 15 с.
32. Шайтор В.М. Отдаленные последствия перинатального повреждения нервной системы у детей (нейрофизиологические механизмы, ранняя диагностика и лечение): дис. доктора мед. наук: спец. 14.00.09 “Педиатрия” / Шайтор Валентина Мироновна. - Санкт-Петербург, 2008. - 296 с.
33. Знаменская Т. К. Влияние гипоксии на развитие плода и новорожденного / Т. К. Знаменская // Перинатология и педиатрия. – 2006. – № 2 (26). – С. 105–108.
34. Mariëlle van Handel. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review / Handel Mariëlle, Swaab. Hanna, S. Linda [et al.] // European Journal of Pediatrics. –2007.– Vol. 166, № 7. – P. 645–654.
35. Сафарова А.Ф., Кулієв Н.Д. Особливості порушення імунного статусу новонароджених дітей з перинатальною гіпоксією / А.Ф. Сафарова., Н.Д. Кулієв // Медичні новини. – 2010. - №12. – С. 23-25.
36. Ergander U. Severe Neonatal Asphyxia / U. Ergander, M. Eriksson, R. Zetterström // Acta Pædiatrica. – 2008. – Vol. 72, № 3. – P. 321–325.

37. Шабалов Н. П. Неонатология / Николай Петрович Шабалов. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. –Т. 1. – 608 с.
38. Аряев М. Л. Неонатология / Микола Леонідович Аряев. – К.: АДЕФ-Україна, 2003. – 756 с.
39. Сковронська А.О. Клініко-патогенетичне обґрунтування методів ранньої діагностики гіпоксично-ішемічних уражень нервової системи у новонароджених : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.10 “Педіатрія”/ А.О. Сковронська – Тернопіль, 2012. - 20 с.
40. Кислова Ю.О. Рання діагностика гіпоксично-ішемічного ушкодження центральної нервової системи у недоношених дітей та профілактика несприятливих наслідків: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.10 “Педіатрія”/ Ю.О. Кислова – Київ, 2010. - 20 с.
41. Володин Н.Н. Неонатология. Научное руководство / Н.Н. Володин; под редакц. акад. РАМН Н.Н. Володина, науч. ред. Е.Н. Байбарина, Г.Н. Буслаева, Д.Н. Дегтярева – Москва: ГЭОТАР МЕДИА , 2007. – 848 с.
42. Турова Л.О. Роль мікроелементів у патогенезі та лікуванні дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.10 “Педіатрія”/ Л.О. Турова – Київ, 2011. - 24 с.
43. Factors associated with umbilical artery acidemia in term infants with low Apgar scores at 5 min. / Locatelli A., Incerti M., Ghidini A. [et al.] // Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2008. – Vol. 139, № 2. – P. 146-150.
44. Дегтярева М.Г. Нейрофизиологические аспекты оценки степени тяжести и прогнозирование исходов перинатальных постгипоксических поражений головного мозга у детей различного гестационного возраста при лонгитудинальном наблюдении: автореф. дисс. на соискание ученой степени доктора. мед. наук: спец. 14.00.09 “Педиатрия”/ М.Г. Дегтярева – Москва, 2009. - 48 с.
45. Кислова Ю.О. Діагностичні маркери ушкодження мозку у недоношених дітей / Ю.О. Кислова // Перинатология и педиатрия. – 2010. – № 4 (44). – С. 31–33.

46. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства / Ю.И. Барашнев, А.В. Розанов, В.О. Панов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. - №4. - С.41-46.

47. Логинова И.Г. Клинико-диагностическое и патогенетическое значение нейроспецифических белков у новорожденных с тяжелыми перинатальными повреждениями центральной нервной системы: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 “Педиатрия”/ И.Г. Логинова – Ростов-на-Дону, 2009. - 20 с.

48. Демьянова И.М. Предикторы и последствия перинатальной гипоксической энцефалопатии у детей первого года жизни: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 “Педиатрия”, 14.00.16 “Патологическая физиология, медицинские науки” / И.М. Демьянова – Красноярск, 2008. - 25 с.

49. Попова Ю.Ю. Нейротрофические факторы и ионный гомеостаз у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы: диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 “Педиатрия”/ Ю.Ю. Попова. – Томск, – 2007. – 164 с.

50. Торбинська Л. І. Лікування метаболічних порушень при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії у доношених новонароджених / Л. І. Торбинська // Современная педиатрия. – 2007. – № 3 (16). – С. 172–174.

51. Шевцова Т. И. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты как причина внутриутробной гипоксии плода и асфиксии новорожденного / Т. И. Шевцова // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 2 (18). – С. 45–49.

52. Рахимова Н.Н. Особенности развития и состояние здоровья детей раннего и дошкольного возраста, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы: диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 “Педиатрия”/ Н.Н. Рахимова. – Душанбе, – 2009. – 25 с.

53. Гавриков Л.К. Использование современных технологий перинатального обеспечения для профилактики и лечения анемий у недоношенных детей / Л.К. Гавриков, В. Н.Осадшая, Н. А. Хлынова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2 – С. 31-34.

54. Абрамян Р. А. Анализ структуры преждевременных родов и связанных с ними перинатальных потерь / Р. А. Абрамян, В. Ф. Григорян // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2011. - №1. - Т1.- С. 26-29.

55. Шевченко Ю.Ю. Патогенетичне обґрунтування оптимізації профілактики і лікування ранньої анемії у недоношених немовлят: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук спец.:14.01.10 “Педіатрія” / Ю.Ю.Шевченко. - Київ, 2009.-23 с.

56. Добрянский Д.О. Початкова допомога глибоконедоношеним дітям після народження- сучасні пріоритети / Д.О. Добрянський // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2011. - №1. - Т1.- С. 108-112.

57. Бабінцева А.Г. Удосконалення методів прогнозування, діагностики та корекції метаболічних порушень у недоношених дітей за умов хронічної внутрішньоутробної гіпоксії: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.10 “Педіатрія”/ А.Г. Бабінцева – Київ, 2006.- 19 с.

58. Полянчикова О.Л. Клинические и метаболические факторы в патогенезе задержки развития плода и выборе акушерской тактики: автореф. дисс. на соискание ученой степени докт. мед.наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / О.Л.Полянчикова. – Москва, 2010. – 46 с.

59. Маркевич В.Е. Оптимізація профілактики і лікування ранньої анемії у недоношених немовлят/ В.Е.Маркевич, Ю.Ю.Шевченко // Вісник Сумського державного університету. – 2008. - № 2.- С. 117-127.

60. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants / A.A.Fanaroff, B.J.Stoll, L.L.Wright [et all.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol.196, № 2. – P.141-148.

61. Кислова Ю.О. Рання діагностика гіпоксично-ішемічного ушкодження центральної нервової системи у недоношених дітей та профілактика

несприятливих наслідків: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.10 “Педіатрія”/ Ю.О. Кислова – Київ, 2010. - 20 с.

62. Чумакова О.В. Организационные аспекты выхаживания детей с экстремально низкой массой тела/ О.В.Чумакова, Е.Н.Байбарина, Л.М.Цымлякова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. –2008.- №5. - С. 4-9.

63. Чекотун Т.В. Особливості нейроендокринної регуляції і корекція її порушень у недоношених новонароджених з гіпоглікемією: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.10 “Педіатрія”/ Т.В. Чекотун – Київ, 2007. - 19 с.

64. Агашков В.С. Ранняя диагностика та прогнозування бронхолегеневої дисплазії у недоношених новонароджених: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.10 “Педіатрія”/ В.С. Агашков– Харків, 2011. - 23 с.

65. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants / L.S. Pulver, G.J. Stoddard, Guetes Warnick [et al.] // Pediatrics. - 2009. – Vol.123, № 6.- P. 1072-1077.

66. Subramanian Siva. Extremely Low Birth Weight Infant/ Siva Subramanian// Article Last Updated.-2006.-Sep.25.

67. Better care of immature infants: has it influenced long-term pulmonary outcome? / T.Halvorsen, B.T.Skadberg, G.E.Eide [et al.] // Acta Paediatr. – 2006.- Vol.95, № 5. – P.547-554.

68. Mortality and morbidity of neonates born at ≤ 26 weeks of gestation (1998-2003): a population based study / E.Landmann, B.Misselwitz, J.O.Steiss, L.Gortner // J.Perinat. Med. – 2008. – Vol.36, № 2. – P.168-174.

69. O’Donnell C.P.F. “Resuscitation” of extremely preterm and / or low –birth-weight infants – time to “call it” / C.P.F. O’Donnell // Neonatology. – 2008. – Vol.93. – P.295-301.

70. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002 / D.Wilson –Costello, H.Friedman, N.Minich [et al.] // Pediatrics. – 2007. – Vol.119, №1. – P.37-45.

71. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very low – birth-weight infants / C.S.Phibbs, L.C.Baker, A.B.Caughey [et al.] // *N. Engl. J.Med.* – 2007. – Vol.356, № 21. – P. 2165-2175.

72. Crying and Breathing by Extremely Preterm Infants Immediately After Birth / C.O'Donnell, C.Omar, F.Kamlin [et al.] // *J.Pediatr.* – 2010. – Vol.156. – P.846-847.

73. Хлынина Т.Н. Нейропротекторная терапия в клинко-метаболической адаптации новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы: диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 “Педиатрия”/ Т.М. Хлынина. – Томск. – 2008.– 23 с.

74. Longas A.F. Children born small for gestational age: multidisciplinary approach / A.F. Longas, J.I. Labarta, E. Mayayo // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* - 2009. - 6 (Suppl 3). – P.324-325.

75. Mericq V. Low birth weight and endocrine dysfunction in postnatal life / V. Mericq // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* - 2006. – Vol.4, № 1.- P.3-14.

76. Агаджанян Н.А. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека / Н.А.Агаджанян, А.В.Скальный. - М.: КМК, 2001. - 83 с.

77. Вернадский В. И. Очерки геохимии / В.И.Вернадский. - М.: Наука, 1999. - 422 с.

78. Скальная М.Г. О пределах физиологического (нормального) содержания Са, Mg, P, Fe, Zn и Cu в волосах человека / М.Г.Скальная, В.А.Демидов, А.В.Скальный // *Микроэлементы в медицине.* - 2003. - Т.4., вып.2. - С. 5-10.

79. Alterations in nickel and cadmium concentrations in erythrocytes and plasma of patients with Parkinson's disease / E. Johansson, T. Westermarck, M.Y. Hasan [et al.] // *Вестник ОГУ. Приложение Биоэлементология.* – 2006. – №12. – С. 308-312.

80. Nano nickel oxide modified non-enzymatic glucose sensors with enhanced sensitivity through an electrochemical process strategy at high potential / Y. Mu, D. Jia, Y. He [et al.] // [Biosens Bioelectron.](#) – 2011. – Vol. 26 (6). – P.2948-2952.

81. Томей А.І. Сучасні погляди на біогеохімічну природу виникнення захворювань у дітей (огляд літератури) / А.І.Томей // Проблеми клінічної педіатрії. – 2007. - №1 (1). – С. 24-28.

82. Некрасов В. И. Роль микроэлементов в повышении физических резервов организма / В. И. Некрасов, А. В. Скальный, Р. М. Дубовой // Вестник Российской ВМА. – 2006. – №1. – С. 111-113.

83. Williams A.F. Pediatrics Nutrition. In: Clinical Nutrition / M.I. Gibney, M.Elia, O.Ljungqvist [et al.]: Blackwell Science, Oxford. – 2006. – P.379-427.

84. Greenbaum L.A. Micronutrient Mineral Deficiencies. In: Nelson Textbook of Pediatrics, Vol.1 / R.M.Kliegman, R.E.Behrman, H.V.Jenson [et al.]: 16th ed. Philadelphia, Sanders. –2007. – P. 265-266.

85. Синкевич О.А. Микроэлементный дисбаланс и формирование патологии маловесных новорожденных на Дальнем Востоке: автореф. дисс. на соискание ученой степени докт. мед. наук: спец. 14.00.09 “педиатрия”/ О.А. Синкевич.- Хабаровск, 2009. – 42 с.

86. Зубкова С. Т. Зміни вмісту мікроелементів цинку, хрому, марганцю у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу / С. Т. Зубкова, Н. А. Музь // Ендокринологія. – 2010. – Т.15, №1. – С. 97-101.

87. Микроэлементы: Краткая клиническая энциклопедия / И.Л.Блинков, А.К.Стародубцев, С.Ш.Сулейманов, Е.В.Ших. – Хабаровск: Изд-во ГОУДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения». – 2004. – 210 с.

88. Скальный А.В. Эколого-физиологическое обоснование эффективности использования макро- и микроэлементов при нарушениях гомеостаза у обследуемых из различных климато-географических регионов: автореф. дис. на соискание ученой степени докт.мед.наук / А.В.Скальный. – Москва, 2000. – 43 с.

89. Urinary excretion of zinc and metabolic control of patients with diabetes type 2 / D. N. Marreiro, C. Martins M. do Perpetuo Socorro, S. S. de Sousa [et al.] // [Biol. Trace Elem. Res.](#) – 2007. – Vol. 120, № 1-3. – P. 42-50.

90. [Beletate V.](#) Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus / V. Beletate, [El. Dib RP](#), A. N. Atallah // [Cochrane Database Syst Rev.](#) – 2007. – Vol. 24, № 1. – P. 415-421.

91. Urine biomarkers predict the cause of glomerular disease / S. A. Varghese, T. B. Powell, M. N. Budisavljevic [et al.] // [J. Am. Soc. Nephrol.](#) – 2007. – Vol. 18, № 3. – P. 913-922.

92. Effect of zinc supplementation on microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: a double blind, randomized, placebo-controlled, cross-over trial / M. Parham, M. Amini, A. Aminorroaya // [Rev. Diabet. Stud.](#) – 2008. – Vol. 5, №2.– P. 102-109.

93. Значение и роль микроэлементов в физиологии и патологии человека: [учеб. пособие для студ. мед. вузов] / М.В.Федосенко, Р.Р.Ширяев, О.А. Громова [и др.]. – ГОУ ВПО Ивановская гос. мед. академия. Иваново, 2005. – 123 с.

94. Вахлова И.В. Микронутриенты для здоровья матери и ребенка / И.В.Вахлова // Российский педиатрический журнал. – 2005. - № 4. – С.55-59.

95. Лобода А. М. Мікроелементні порушення у дітей / А. М. Лобода // Современная педиатрия. – 2009. – №1(23). – С. 89-92.

96. Глущенко Н.В. Особливості енергетичного та мікроелементного забезпечення дітей, хворих на цукровий діабет, та їх корекція: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.10 “Педіатрія”/ Н.В. Глущенко.- Київ, 2012. – 21с.

97. Евсеева Г.П. Микроэлементный статус и взаимосвязь его дисбаланса с развитием заболеваний у детей: автореф. дисс. на соискание ученой степени докт. мед.наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Г.П.Евсеева. – Хабаровск, 2009. – 44 с.

98. Александров О.Ю. Роль мікроелементів у процесах обміну дитячого організму (огляд літератури)/ О.Ю.Александров // Проблеми клінічної педіатрії. – 2007. - №1(1). – С. 16-23.

99. Биоэлементы и донозологическая диагностика / В.М.Боев, В.В.Быстрых, Н.Н.Верещагин [и др.] // Микроэлементы в медицине. – 2004.– Том 5, Вып. 4. – С.17-20.
100. Кудрин А.В. Микроэлементы в неврологии / А.В.Кудрин, О.А.Громова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 304 с.
101. Еремина О.В. Нарушения адаптации и содержание некоторых микроэлементов в сыворотке крови у маловесных новорожденных: автореф. дисс на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / О.В. Еремина.- Москва, 2005. - 22 с.
102. Тарханова А.Э. Оценка микроэлементного обмена у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития / А.Э.Тарханова, Л.А.Ковальчук, А.А.Тарханов // Микроэлементы в медицине.– 2008. - Том 9. - №12. - С.64.
103. Кубасова Е.Д. Влияние микроэлементов на структурно-функциональное состояние щитовидной железы (обзор) / Е.Д.Кубасова, Р.В.Кубасов // Гигиена и санитария. – 2008. - № 5. – С.77-81.
104. Мирзонов В.А. Изучение влияния техногенного загрязнения и социальных условий среды обитания на здоровье населения / В.А.Мирзонов, И.А.Журихина // Здравоохранение Российской Федерации. – 2008. - № 5. – С.47-49.
105. Jansen J. Zinc and diabetes - clinical links and molecular mechanism / J. Jansen, W. Karger, L. Rink // J. Nutr. Biochem. – 2006. – Vol. 20, № 6. – P.399-417.
106. Andersen R. A. Stability and absorption of chromium and absorption of chromium histidinate complexes by humans / R. A. Andersen, M. M. Polansky, N. A. Bryden // Biological Trace Element Research. – 2004. – Vol. 101. – P. 211-218.
107. Макро- та мікроелементи (обмін, патологія та методи визначення): монографія / Погорелов М. В., Бумейстер В. І., Ткач Г. Ф. [та ін.]. – Суми: Сумський державний університет, 2010. – 145 с.
108. Горобець Н. І. Ферокінетика, гемопоез, вітамінний та мікроелементний статус у дітей раннього віку з залізодефіцитними станами та

корекція їх порушень: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.10 "Педіатрія" / Н. І. Горобець, – Київ, 2000. – 20 с.

109. Иммунофармакология микроэлементов / А.В.Кудрин, А.В.Скальный, А.А.Жаворонков [и др.]. — М.: КМН, 2000. – 537 с.

110. Цимбаліста О.Л. Клініко-рентгенологічна характеристика перебігу ускладненої пневмонії у поєднанні із залізодефіцитною анемією у дітей раннього віку / О.Л.Цимбаліста, Л.І.Гаріджук // Перинатология и педиатрия. – 2011. - №3 (47). - С.75-77.

111. Содержание эссенциальных микроэлементов в волосах здоровых новорожденных детей и их матерей / О.А.Сенькевич, З.В.Сиротина, Ю.Г.Ковальский [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. - №1. –С.69-72.

112. Власов В. В. Рандомизированные клинические испытания : 50 лет применения метода отметила английская медицина / В. В. Власов // Международный журнал медицинской практики. – 1999. – № 3. – С. 7–9.

113. Міжнародна статистична класифікація хвороб МКХ-10. (Короткий адаптований варіант для використання в Україні). Центр медичної статистики МОЗ України.- Київ, 1998.-307с.

114. Наказ № 312 від 8.06. 07 р. МОЗ України «Про затвердження клінічного протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим» від 8.06.2007 р. - К., 2008.- 36 с.

115. Наказ № 584 від 21.08. 08 р. МОЗ України “Про затвердження клінічного протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні”. - К., 2006. - 41 с.

116. Наказ № 484 від 21.08. 08 р. МОЗ України “Про затвердження клінічного протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами”. - К., 2008.-57 с.

117. Черняховский Олег Борисович. Клинические и метаболические нарушения у новорожденных при внутрижелудочковых кровоизлияниях. Обоснование коррекции, критерии диагностики и прогноза: автореф. дис. на

соискание учёной степени док. мед. наук спец. 14.00.09 «Педиатрия»/ Олег Борисович Черняховский: Тверь, 2008. – 206 с.

118. Стандартизация в клинической нейросонографии / Е.А.Макарова, Е.Е.Шунько, В.Ю.Мартынюк [и др.] // Учебно-методическое пособие, 2011.– К.: ВБО «Украинский Доплеровский Клуб». – 48 с.

119. Kroenke K. D. Inducible nitric oxide synthase and its product nitric oxide, a small molecule with complex biological activities / K. D. Kroenke, K. Fehsel, V. Koib-Bachofen // Biol. Chem. Hoppe Seyler. – 1995. – Vol. 376, № 5. – P. 327–343.

120. Про результати проведення III Національного конгресу з біоетики Постанова № 288 від 07.11.2007 / Президія Національної академії наук України : www.zakon.nau.ua/doc/?uid=1041.26742.0

121. Мінцер О. П. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині: навч. посібник / О. П. Мінцер, Ю. В. Вороненко, В. В. Власов. – К.: Вища школа, 2003. – 350 с.

122. Гойко О. В. Практичне використання пакета STATISTICA для аналізу медико-біологічних даних: навч. посібник / О. В. Гойко. – К.: Київська медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, 2004.– 76 с.

123. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич.– К.: МОРИОН, 2001. – 408 с.

124. Nathan C. Nitric oxide as a secretors product of mammalian cells / C. Nathan // FASEBJ. – 1992. – № 6. – P. 3051–3064.

125. Гублер. Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин – Л.: Медицина, 1973. – 144 с.

126. Карась С. И. Информационные основы принятия решений в медицине. – Томск: СГМУ, 2003. – 205 с.

127. Ластед Л. Введение в проблему принятия решений в медицине. – М. : Мир., 1971. – 315 с.

128. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В.Гублер . – Л. : Медицина., 1978. – 296 с.
129. Гублер Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В.Гублер. - Л. : Медицина, 1990. – 176 с.
130. Минцер О.П.. Клиническое прогнозирование /О.П.Минцер, Ю.Т.Цуканов. – Киев: Здоров'я, 1983. – 144 с.
131. Матвиенко И.Н. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия: ретроспективный и проспективный взгляд на проблему / И.Н.Матвиенко // 3 турботою про дитину. – 2011. - №5 (23). – С. 29-32.
132. Харламова Н.В. Постгипоксические нарушения сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей (механизмы формирования, прогнозирование, профилактика, коррекция): автореф. дис. на соискание учёной степени док. мед. наук спец. 14.01.08 «Педиатрия»/ Н.В.Харламова: Иваново, 2011. – 22 с.
133. Кабиева С.М. Динамика функционального состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / С.М.Кабиева //Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2009.-№5 (435).-С.42-44.
134. Пилипенко Ю. Н. Использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук спец.: 14.00.09 “Педиатрия” / Ю.Н. Пилипенко. - Москва, 2009. - 119 с.
135. Казюкова Т. В. Возрастные особенности метаболизма железа у детей и подростков в норме и патологии: автореф. дис. на соискание уч. степени доктора мед. наук спец.: 14.00.09 “Педиатрия” / Т. В. Казюкова. – Москва, 2009. – 52 с.
136. Пясецька Н.М. Новонароджені діти та анемії / Н.М. Пясецька // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2011. - №2 (4). – Т2.- С.75-83.

137. Маркевич В.Е. Енергетичний обмін та мікроелементне забезпечення еритроцита / В. Е. Маркевич, А. М. Лобода // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2005. – №3 (75). – С. 55-59.
138. Кудрин А.В. Металлы и протеолитические ферменты/ А.В.Кудрин// Вопр. биол. мед. фарм. химии. – 1999. – № 3. – С. 19 – 24.
139. De Boeck M. Cobalt and antimony: genotoxicity and carcinogenicity / M.De Boeck, M.Kirsch-Volders, D.Lison // *Mutat Res.* – 2003. – Vol. 533. – P.135–152.
140. Update on the genotoxicity and carcinogenicity of cobalt compounds / D.Lison, M.De Boeck, V.Verougstraete [et al.] // *Occup Environ Med.* – 2001. – Vol. 58. – P. 619–625.
141. Global gene expression profiling in human lung cells exposed to cobalt/ V.Malard, F.Berenguer, O.Pratt [et al.] // *BMS Genomics.* – 2007. – Vol. 8. – P.147 – 164.
142. Pulido M.D. Metal-induced apoptosis: mechanisms/ M.D.Pulido, A.R.Parrish// *Mutat Res.* – 2003. – Vol. 533. – P. 227–241.
143. Bruick R.K. Oxygen sensing in the hypoxic response pathway: regulation of the hypoxia-inducible transcription factor/ R.K.Bruick // *Genes Dev.*– 2003. – Vol. 17. – P. 2614–2623.
144. Маркевич В.Е. Антиоксидантний захист недоношених новонароджених у разі гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи / В.Е.Маркевич, І.В.Тарасова, В.О.Петрашенко // *Здоровье ребенка.* – 2011. - № 2(29).- С.107-110.
145. Гублер Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В.Гублер. - Л. : Медицина, 1990. – 176 с.
146. Минцер О.П.. Клиническое прогнозирование /О.П.Минцер, Ю.Т.Цуканов. – Киев: Здоров'я, 1983. – 144 с.
147. Гублер. Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин – Л.: Медицина, 1973. – 144 с.

148. Карась С. И. Информационные основы принятия решений в медицине. – Томск: СГМУ, 2003. – 205 с.

149. Ластед Л. Введение в проблему принятия решений в медицине. – М.: Мир., 1971. – 315 с.

150. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В.Гублер . – Л. : Медицина., 1978. – 296 с.