

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

САРАПУК ІРИНА МИРОСЛАВІВНА

УДК: 616.831-053.31-083/-084

**НЕОНАТАЛЬНИЙ ІНТЕГРАЛЬНИЙ НЕЙРО-РОЗВИТКОВИЙ ДОГЛЯД
ДЛЯ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ:
ПЕРЕДУМОВИ, СКЛАДОВІ, ЇХ ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ,
РАННІ ТА ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ**

14.01.10 – педіатрія
22 «Охорона здоров'я»

РЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук.

Тернопіль – 2023

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Офіційні опоненти:

- член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **ЗНАМЕНСЬКА Тетяна Костянтинівна**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», заступниця директора;
- доктор медичних наук, професор **ПОХИЛЬКО Валерій Іванович**, Полтавський державний медичний університет МОЗ України, проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії № 1 із неонатологією;
- доктор медичних наук, професор **ЯБЛОНЬ Ольга Степанівна**, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, завідувачка кафедри педіатрії № 1.

Захист відбудеться 06 вересня 2023 року об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.02 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України за адресою: 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України за адресою: 46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8.

Вчений секретар
докторської ради Д 58.601.02

Віра СИНИЦЬКА

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Передчасні пологи залишаються важливим пріоритетом охорони здоров'я у всьому світі (ВООЗ, 2023; J.P. Vogel et al., 2018). На сьогодні кількість передчасно народжених дітей зростає. Так, за даними ВООЗ близько 15 млн дітей щороку народжуються передчасно, це більше однієї дитини із десяти (ВООЗ, 2023). За географічним розташуванням частка передчасно народжених варіює у різних країнах, коливаючись від 5-7 % в Європі до 10-12 % в Америці та до 18 % у деяких африканських країнах (S. Chawanpaiboon, 2019). В Україні цей показник коливається від 4,64 % у 2000 році до 5,68 % у 2021 році на фоні зменшення загальної чисельності новонароджених дітей (Т.К. Знаменська, 2022). У Тернопільській області частка передчасно народжених немовлят зростає з 3,65 % до 4,80 % впродовж цього періоду.

Водночас зростає і рівень захворюваності та ускладнень, пов'язаних з передчасним народженням (В. І. Похилько, 2016; О. С. Яблонь, 2022; R. S. Jois, 2019; С. Н. Do et al., 2020). Недоношені діти зустрічаються з великою кількістю негативних чинників, оскільки початок позаутробного життя проходить у середовищі відділення інтенсивної терапії, де такі чинники, як світло, шум, біль, інвазивні та неінвазивні маніпуляції катастрофічно уражають ще не зрілий дитячий організм, призводячи до ранніх та віддалених ускладнень. Ранніми наслідками є інфекційні ускладнення, труднощі ентерального харчування, дихальні розлади з їх подальшою хронізацією, віддалені – дитячий церебральний параліч, порушення зору та слуху, що мають тенденцію до зростання (V. Pierrat et al., 2021; A. S. Morgan et al., 2022; E. F. Bell et al., 2022). Окрім того, дана когорта немовлят мають порушення нервово-психічного та соціально-емоційного розвитку (J. You et al., 2019; D. Wolke et al., 2019; J. J. Hollanders et al., 2019). Ці розлади включають порушення в навчанні, низькі середні показники IQ, синдром дефіциту уваги і гіперактивності, нейропсихологічний дефіцит, порушення зорово-моторної інтеграції та виконавчих функцій, різні труднощі темпераменту, затримки мови, емоційні проблеми та регуляторні розлади (A. Bilgin et al., 2016; J. Volk et al., 2018; E. S. Twilhaar et al., 2018). Окрім того, 50 % передчасно народжених дітей у віці до 8 років потребують спеціальної освітньої програми, 15 % – щонайменше одного повторного року навчання у школі (J. Allotey et al., 2018).

Нервова система плода знаходиться в дуже активній стадії розвитку протягом третього триместру вагітності (F. Lammertink et al., 2021). Тому, важливим для передчасно народженого немовляти є правильно організований догляд, що дозволить зменшити негативні чинники зовнішнього середовища, максимально наблизивши їх до умов внутрішньоутробного життя. Нейро-розвитковий догляд – це підхід, який використовує цілу низку медичних втручань та елементів догляду, спрямованих на зменшення невідповідностей між поза- та внутрішньоутробним середовищем, зменшення стресу у передчасно народжених немовлят у відділенні інтенсивної терапії

новонароджених (ВІТН) і, таким чином, сприяє оптимальному нервово-поведінковому розвитку дитини (Н. Als et al., 2011). На сьогоднішній день все більше клінік високорозвинутих країн застосовують у своїй практиці принципи нейро-розвиткового догляду, що включають: профілактику болю, захист сну, кенгурування, оптимізацію харчування й підтримку грудного вигодовування, зменшення несприятливих факторів оточуючого середовища та стресу, інтеграцію батьків у догляд за дітьми. Індивідуальний сімейно-орієнтований підхід нейро-розвиткового догляду є основою для виходжування передчасно народжених немовлят, що позитивно впливає як на малюка, так і його сім'ю, покращуючи показники виходжування та знижуючи інтенсивність батьківського стресу (К. O'Brien et al., 2018; L. S. Franck et al., 2019).

На сьогодні в Україні лише починають впроваджуватися елементи нейро-розвиткового догляду, інтеграція батьків у ВІТН, обмеженою є профілактика неонатального болю та стресу та відсутні наукові дослідження із вивчення патогенетичних механізмів, які лежать в основі цих терапевтичних заходів.

Зв'язок із науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у межах міжкафедральної комплексної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Впровадження елементів нейро-розвиткового догляду для новонароджених різного гестаційного віку та їх катамнестичне спостереження» (№ державної реєстрації 0118U000362) та науково-дослідних робіт кафедри педіатрії № 2 «Впровадження елементів нейро-розвиткового догляду за передчасно народженими дітьми та їх катамнестичне спостереження» (№ державної реєстрації 0120U104281), «Оцінка неонатального та батьківського стресу у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, способи їх корекції (№ державної реєстрації 0123U100063). Дисертантка є виконавцем фрагментів вказаних досліджень.

Мета дослідження: оптимізація надання медичної допомоги передчасно народженим дітям шляхом створення інтегральної нейро-розвиткової моделі догляду для покращення ранніх (стабілізація вітальних функцій, запобігання розвитку інфекційної та соматичної патології, пов'язаної із передчасним народженням) та віддалених результатів (виживання, захворюваність, інвалідність, фізичний, моторний, мовленнєвий та когнітивний розвиток, тривалість грудного вигодовування) їх виходжування.

Завдання дослідження:

1. Провести порівняльний аналіз особливостей виходжування передчасно народжених дітей у регіональних та європейських (Польща, Франція) перинатальних центрах.
2. Дослідити особливості клінічної ефективності основного елементу нейро-розвиткового догляду – методу кенгуру із контактом шкіра до шкіри.
3. Вивчити показники гормонального та окисного стресу у передчасно народжених дітей, які знаходяться на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії.
4. Оцінити клінічні та лабораторні показники болю у передчасно народжених дітей, які знаходяться на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії.

5. Дослідити вплив нефармакологічних середників – методу контакт шкіра до шкіри на лабораторні маркери стресу (кортизол, окситоцин, мелатонін, 8-епі-простагландин) та болю (β -ендорфін, допамін, серотонін) у передчасно народжених дітей.

6. Оцінити показники батьківського стресу у матерів передчасно народжених дітей, які знаходяться на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії (опитувальник PSS:NICU, рівень кортизолу).

7. Дослідити вплив нефармакологічних середників – методу контакт шкіра до шкіри на лабораторні маркери материнського стресу у відділенні інтенсивної терапії новонароджених.

8. Розробити та оцінити ефективність неонатальної інтегральної моделі нейро-розвиткового догляду за передчасно народженими дітьми шляхом вивчення ранніх та віддалених результатів їх виходжування.

Об'єкт дослідження: виходжування передчасно народжених дітей з використанням нейро-розвиткового догляду.

Предмет дослідження: епідеміологічні особливості виходжування передчасно народжених дітей, патогенетичні механізми стресу та болю у передчасно народжених немовлят, батьківський стрес передчасно народжених дітей, ранні та віддалені наслідки виходжування передчасно народжених дітей.

Методи дослідження: створення бази даних передчасно народжених дітей, клінічні (збір анте- та інтранатального анамнезу, об'єктивне обстеження, антропометрія, оцінка болю за міжнародними шкалами), анкетно-опитувальний метод (анкетування батьків), лабораторні (показники гормонального та окисного стресу, маркери болю), інструментальні (пульсоксиметрія, добовий моніторинг вітальних показників, рентгенологічний); катамнестичне спостереження (соматична патологія, фізичний розвиток, нейро-поведінковий (психо-моторний) розвиток), статистичний аналіз результатів.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в отриманні нових патогенетично-обґрунтованих механізмів сучасних підходів до виходжування глибоконедоношених немовлят з використанням неонатальної інтегральної моделі нейро-розвиткового догляду, основною складовою якої є контакт шкіра до шкіри. Доведено, що дана модель догляду сприяє покращенню ранніх та віддалених результатів виходжування передчасно народжених немовлят. Вперше проведено порівняльний аналіз особливостей виходжування передчасно народжених дітей у регіональному перинатальному центрі та європейських неонатологічних клініках (Польща, Франція), показано переваги та ефективність комплексного нейро-розвиткового догляду та його елементів для виходжування даної когорти немовлят.

Вперше доведено ефективність раннього, регулярного та тривалого контакту шкіра до шкіри у зниженні ризику розвитку пізнього сепсису, бронхолегеневої дисплазії, порушень з боку системи травлення та підтримці грудного вигодовування в екстремально та дуже недоношених немовлят.

Вперше вивчено клінічні та параклінічні детермінанти болю та стресу у передчасно народжених дітей, їх взаємозв'язок з гестаційним віком та тяжкістю

стану немовлят. Показано, що дана когорта новонароджених дітей переживає стрес та піддається впливу больового синдрому у відділенні інтенсивної терапії, що підтверджується високими показниками шкали EDIN та гормональним дисбалансом.

Підтверджено вплив фундаментальної складової нейро-розвиткового догляду – контакту шкіри до шкіри на показники стресу та болю у передчасно народжених дітей. Встановлено, що дана інтервенція достовірно зменшує стрес, знижуючи рівень кортизолу з одночасним підвищенням рівня окситоцину та мелатоніну, а також зменшує прояви неонатального болю, знижуючи рівень допаміну та підвищуючи рівні β -ендорфіну й серотоніну.

Вперше в Україні досліджено особливості батьківського стресу передчасно народжених дітей, які лікуються у відділенні інтенсивної терапії, виокремлено фактори, що сприяють його посиленню. Доведено ефективність корекції батьківського стресу за допомогою контакту шкіра до шкіри.

Практичне значення отриманих результатів полягає у впровадженні сучасної моделі нейро-розвиткового догляду у виходжуванні передчасно народжених немовлят, яка дозволяє зменшити розвиток ранніх ускладнень у даної когорти дітей (пізній сепсис, внутрішньошлуночкові крововиливи, постнатальна затримка фізичного розвитку), зменшити тривалість госпіталізації, потребу тривалої штучної вентиляції легень, знижує показники стресу та болю, сприяє підтримці грудного вигодовування. Водночас, неонатальний інтегральний нейро-розвитковий догляд, фундаментальною складовою якого є контакт шкіри до шкіри, зменшує несприятливі наслідки у постнатальному періоді, зокрема, покращує показники психомоторного, неврологічного статусу передчасно народжених немовлят у скоригованому віці 24–30 місяців, сприяє повноцінному гармонійному фізичному, когнітивному та психоемоційному розвитку, знижує рівень патології, що призводить до інвалідності (дитячий церебральний параліч, розлади аутистичного спектру). Запропонована модель виходжування глибоко недоношених дітей сприяє зменшенню показників батьківського стресу, забезпечує психологічну підтримку матерів у подоланні стресу після передчасних пологів, є основою для впровадження сімейно-інтегрованого догляду.

На основі отриманих результатів підготовлені наукові публікації, організовані цикли лекцій/навчальних семінарів для медичної спільноти неонатальних відділень з метою інформування та підвищення рівня знань про принципи та важливість нейро-розвиткового догляду, профілактики неонатального болю.

Результати досліджень впроваджено у роботу неонатального центру КПН «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради, КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр» Тернопільської обласної ради, КНП «Тернопільська міська клінічна лікарня №2», КНП ВСР «Тернопільська центральна районна лікарня», КП «Дитяча міська клінічна лікарня» Полтавської міської ради, КНП «Дитяча клінічна

лікарня святої Зінаїди» Сумської міської ради, КНП «Міський клінічний пологовий будинок № 2» Чернівецької міської ради.

Матеріали наукових досліджень впроваджені в навчальний процес на кафедрі дитячих хвороб з дитячою хірургією, кафедрі педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням та особисто виконаною науковою працею автора. Автором самостійно здійснено інформаційний та патентний пошук за тематикою дослідження, опрацьовано літературу, обґрунтовано актуальність обраної теми, визначено мету і завдання дослідження, обрано адекватні методи дослідження, визначено предмет дослідження. Проведено ретроспективний аналіз особливостей виходжування 307 передчасно народжених дітей у регіональному перинатальному центрі та європейських неонатологічних клініках (Польща, Франція), здійснено проспективне клінічне дослідження ефективності контакту шкіра до шкіри у 78 передчасно народжених немовлят, проведено проспективне клініко-лабораторне обстеження 140 передчасно народжених немовлят з терміном гестації менше 34 тижнів, проспективне катамнестичне обстеження 64 немовлят із скоригованим віком 24-30 місяців та проспективне клініко-лабораторне обстеження 122 матерів передчасно народжених дітей. За результатами дослідження було складено та оформлено індивідуальні карти спостереження. Особисто здобувачем здійснено статистичну обробку результатів дослідження із використанням комп'ютерних програм, проведено їх аналіз та узагальнення. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки, розроблено практичні рекомендації та підготовлено до друку наукові праці.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень та основні положення роботи оприлюднені на: Міжнародній науково-практичній конференції «Стратегії стандартизації перинатальної допомоги передчасно народженим дітям в Україні. Здобутки, перспективи» (м. Київ, 29–30 вересня 2016 р.); Summer conference on neonatology (м. Авіньйон, 6-9 вересня 2017 р.); Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa «Neonatus 2017» (м. Познань, 28-29 вересня 2017 р.); XXXIII International Symposium of the Polish Neonatal Society (м. Краків, 12-14 жовтня 2017 р.); 2nd Congress of joint European Neonatal Societies (jENS 2017) (м. Венеція, 31 жовтня – 4 листопада 2017 р.); конференції молодих вчених України «Перинатальна медицина» (м. Київ, 21 травня 2018 р.); Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa «Neonatus 2018» (м. Познань, 27-28 вересня 2018 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Традиції та інновації в педіатрії» (м. Тернопіль, 10 січня 2019 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Європейські стандарти діагностики та лікування найпоширеніших захворювань дитячого віку» (м. Тернопіль, 3 травня 2019 р.); ICCN 2019 – International Conference on Clinical Neonatology (м. Венеція, 09–11 червня 2019 р.); підсумковій LXII науково-практичній конференції

«Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 13 червня 2019 р.); XXXV Zjeździe Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, który odbędzie się w dniach «Kiedy chore dziecko wymaga pogłębionej diagnostyki które badania powinny mieć priorytet» (м. Жешув, 05–07 вересня 2019 р.); 3rd Congress of joint European Neonatal Societies – 3rd jENS 2019 (м. Маастріхт, 16–23 вересня 2019 р.); Першому Міжнародному Україно-Німецькому симпозиумі з громадського здоров'я «Громадське здоров'я в соціальному і освітньому просторі – виклики сьогодення і перспективи розвитку» (м. Тернопіль, 25–26 вересня 2019 р.); VII Міжнародному конгресі неонатологів «Досягнення і виклики у виходжуванні недоношених дітей» (м. Київ, 26-27 вересня 2019 р.); International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists «Biomedical perspectives» (м. Суми, 16-18 жовтня 2019 р.); підсумковій LXIII науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 12 червня 2020 р.); Другому міжнародному україно-німецькому симпозиумі з громадського здоров'я «Громадське здоров'я в соціальному і освітньому просторі – виклики в умовах реформування та перспективи розвитку» (м. Тернопіль, 22-24 вересня 2020 р.); Українській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (м. Харків, 17-18 березня 2021 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (м. Тернопіль, 8-9 квітня 2021 р.); науково-практичній онлайн конференції з міжнародною участю «Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування дитячих хвороб» пам'яті видатного українського вченого-педіатра академіка НАМН України В.Г. Майданника (м. Київ, 22–23 квітня 2021 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Європейські стандарти діагностики та лікування найпоширеніших захворювань дитячого віку» (м. Тернопіль, 5–6 травня 2021 р.); The 8th SCENE (Separation and Closeness Experiences in the Neonatal Environment) Symposium (м. Таллін, 19–20 травня 2021 р.); 4th joint European Neonatal Societies Congress (jENS 2021), Live Online Congress (м. Афіни, 14–18 вересня 2021 р.); I науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти» (м. Львів, 19–20 жовтня 2021 р.); науково-практичній конференції «Медико-соціальні проблеми дитячого віку» (м. Тернопіль, 21-22 жовтня 2021 р.); 12th International Congress of Union of European Neonatal and Perinatal Societies (м. Краків, 02–04 вересня 2022 р.); Четвертому науковому симпозиумі з міжнародною участю з громадського здоров'я «Громадське здоров'я в соціальному і освітньому просторі – виклики в умовах глобалізації суспільства та перспективи розвитку» (м. Тернопіль, 21–23 вересня 2022 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю IV Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Здоров'я жінки та дитини: нові виклики сьогодення та можливості» (м. Полтава, 18–19 листопада 2022 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «IPR-2023:

International platform for integrative pediatrics»/«ІПП – 2023: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії» (м. Київ, 19–20 квітня 2023 р.); науково-практичній конференції «Досвід допомоги новонародженим дітям в умовах війни» (м. Київ, 26 травня 2023 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 34 наукові праці, з них 8 статей у фахових виданнях України, 13 – в іноземних періодичних виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus, 13 публікацій у матеріалах конференцій, з'їздів та конгресів.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 385 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотації, вступу, 8 розділів, висновків, списку використаних джерел літератури (всього 464 бібліографічних описів) та додатків. Робота проілюстрована 40 таблицями та 57 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 98 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводилося впродовж 2016 р. на базі неонатологічного відділення Університетської клініки м. Тулуза, Франція, впродовж 2018 року – на базі Варшавського перинатального центру, Польща, впродовж 2018–2023 рр. – на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених КНП «ТОКПЦ «Мати і дитина» ТОР, неонатального центру КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР, відділенні неонатального догляду та лікування новонароджених КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2».

Дизайн дослідження побудовано відповідно до мети та завдань дисертаційної роботи з використанням системного підходу та комплексу клінічних, лабораторно-інструментальних методів дослідження та включав 6 етапів (рис. 1).

Для оцінки гормонального та окисного стресу у немовлят та його корекції шляхом застосування контакту шкіра до шкіри немовляти із матір'ю було визначено концентрацію кортизолу у слині, концентрацію кортизолу, 8-епі-простагландину, окситоцину, мелатоніну у сечі. Для аналізу концентрації кортизолу в слині використовували імуноферментний аналіз для кількісного визначення вільного кортизолу в слині людини (IBL International GmbH, Гамбург, Німеччина). Визначення рівня кортизолу, 8-епі-простагландину, окситоцину, мелатоніну у сечі проводили за допомогою імуно-ферментного методу із використанням стандартних наборів (Diametra Urinary Cortisol ELISA, м. Перуджа, Італія; 8-epi-Prostaglandin F2 Alpha Elisa kit, Elabscience, м. Ухань, Китай; Oxytocin Elisa kit, Elabscience, м. Ухань, Китай; Human Melatonin Sulfate Elisa kit, Elabscience, м. Ухань, Китай).

Інтенсивність хронічного болю у передчасно народжених немовлят визначали за допомогою шкали EDIN (Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né – шкала неонатального болю та дискомфорту). Для лабораторної оцінки болю та ефективності його корекції визначали рівень допаміну, серотоніну, β -ендорфіну у сечі до та після тривалого спільного перебування дитини із матір'ю, контакту шкіра до шкіри немовляти із матір'ю. Визначення рівня допаміну, β -ендорфіну,



Рисунок 1 – Дизайн дослідження

серотоніну у сечі проводили за допомогою імуно-ферментного методу із використанням стандартних наборів (Dopamin Elisa kit, Elabscience, м. Ухань, Китай, Serotonin Elisa kit, Elabscience, м. Ухань, Китай, β -endorphin Elisa kit, Elabscience, м. Ухань, Китай).

Оцінка батьківського стресу, чії діти перебувають на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених проводилася із використанням опитувальника Parental Stressor Scale: NICU (Шкала батьківського стресу: ВІН). Для оцінки гормонального стресу у матерів визначали рівень кортизолу у слині шляхом імуноферментного аналізу із використанням стандартних наборів (IBL International GmbH, Гамбург, Німеччина).

Для оцінки стану розвитку передчасно народжених немовлят (катамнезу) використовували опитувальники ASQ-3 (Ages and Stages Questionnaire-3rd Edition - Анкета вікових категорій та стадій третьої редакції) у дітей, що досягли скоригованого віку 24-30 місяців.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичних пакетів «EXCELL FOR WINDOWS» та «STATISTICA 13.0. FOR WINDOWS» Задля визначення нормальності використовували аналіз гістограм розподілу величин та значення достовірності критеріїв нормальності Лілієфорса та Шапіро-Уїлка, при рівні достовірності яких $p > 0,05$, розподіл вважали нормальним, при $p < 0,05$ – відмінним від нормального.

Результати дослідження представляли у вигляді абсолютних та відносних значень. Кількісні показники з неправильним розподілом величин представлено у вигляді медіани (Me) та міжквартильного діапазону (нижнього (Lq) та верхнього (Uq) квартилів), при правильному розподілі – у вигляді середнього значення (Mean) та стандартного відхилення (SD) (Mean \pm SD).

Для порівняння числових характеристик з неправильним розподілом величин використовували U-тест Манна-Уїтні (для двох незалежних груп), тест Крускала-Уолліса (для трьох незалежних груп) й критерій Вілкоксона (W) – для двох залежних груп, та критерій Стюдента для порівняльного аналізу двох незалежних груп з правильним розподілом величин. Відмінності між групами вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

Порівняльний аналіз таблиць частот здійснювали з використанням двостороннього точного критерію Фішера та критерію χ^2 Пірсона. Для порівняння відносних частот всередині однієї або ж різних груп використовували спосіб перевірки нульової гіпотези про рівність відносних частот у двох популяціях з використанням двостороннього критерію статистичної значущості. При значеннях $p > 0,05$ нульову гіпотезу не відхиляли, при $p < 0,05$ приймали альтернативну гіпотезу про наявність відмінностей у відносній частоті ознаки у двох групах.

Ступінь взаємозв'язку між кількісними показниками визначали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (r), враховуючи неправильний розподіл величин, які входили до аналізу. Направленість взаємозв'язку оцінювали за значенням коефіцієнта r. Аналіз ступеня залежності базували на шкалі Чеддока. Згідно з останньою, зв'язок між величинами вважали слабким

при коефіцієнті кореляції r 0,1–0,3, помірної сили – r 0,3–0,5, вираженим – при r 0,5–0,7, високої сили – при r 0,7–0,9, дуже високим – r 0,9–0,99.

Для оцінки впливу фактора на результат вираховували відношення шансів (ВШ), його 95 % довірчий інтервал та рівень достовірності p .

З метою встановлення рівня класифікаційних показників для визначення ризику виникнення події з позитивним і негативним наслідком проведено ROC-аналіз із оцінкою дієздатності обраної моделі. Для оцінки ймовірності виникнення неонатальних наслідків проведено множинний логістичний регресійний аналіз.

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 73 від 03 квітня 2023 року) порушень морально-етичних норм при проведенні дослідження не виявлено. Обстеження дітей проведено за інформованою згодою батьків після попереднього пояснення мети, методів та обсягу лабораторних й інструментальних методів дослідження, а також, загальних принципів лікування новонароджених дітей.

Результати дослідження та їх обговорення. Для ретроспективної порівняльної характеристики результатів виходжування передчасно народжених дітей залежно від типу догляду проаналізовано базу даних 307 передчасно народжених дітей з гестаційним віком менше 32 тижнів: 119 немовлят Тернопільського перинатального центру, які мали стандартний (загальноприйнятний) догляд з переважанням штучного вигодовування, 110 немовлят Варшавського перинатального центру (Польща), які у догляді мали елементи розвіткового догляду і виключно грудне вигодовування та 78 дітей Тулузького перинатального центру (Франція), які виходжувалися із застосуванням комплексної програми нейро-розвіткового догляду для новонароджених NIDCAP (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program - Індивідуальна програма розвіткового догляду та оцінки новонароджених).

Рівень виживання екстремально недоношених немовлят у Варшавському перинатальному центрі достовірно вищий за показники у регіональному центрі (75,0 % проти 48,84 %, $p=0,008$).

Серед екстремально недоношених немовлят Тернопільського перинатального центру у порівнянні з Варшавським переважали випадки пізнього сепсису (76,2 % проти 35,3 %, $p=0,002$), внутрішньошлункових крововиливів (ВШК) I-II ст. (57,1 % проти 27,4 %, $p=0,030$), постнатальної затримки фізичного розвитку (ПЗФР) (57,1 % проти 29,4 %, $p=0,035$), більшою була тривалість парентерального харчування (21,0 [13,0; 32,0] днів проти 13,0 [9,0; 19,0] днів, $p=0,005$).

У групі дуже недоношених дітей Тернопільського центру у порівнянні з Варшавським більшою була частота пізнього сепсису (22,4 % проти 8,6 %, $p=0,030$), некротизуючого ентероколіту (21,4 % проти 1,7 %, $p<0,001$), тривалішим було парентеральне харчування (13,0 [8,0; 18,0] днів проти 8,0 [7,0; 13,0] днів, $p=0,001$). У Варшавському перинатальному центрі 95,6 % передчасно народжених немовлят отримували виключно грудне молоко

(материнське, донорське), тоді як у Тернопільському лише 2,5 % дітей були на грудному вигодовуванні ($p < 0,001$), 19,3 % – на змішаному годуванні.

Серед передчасно народжених немовлят з екстремально низькою масою тіла Тернопільського перинатального центру у порівнянні з Тулузьким переважали випадки пізнього сепсису (85,7 % проти 50,0 %, $p = 0,039$), перивентрикулярної лейкомаляції (21,4 % проти 0 %, $p = 0,043$), більшою була тривалість штучної вентиляції легень (11,0 [7,0; 51,0] днів проти 5,0 [4,0; 31,0] днів, $p = 0,043$) та антибактеріальної терапії (43,5 [33,0; 69,0] днів проти 19,0 [10,0; 28,0] днів, $p < 0,001$), меншим був добовий приріст маси тіла (17,00 [14,78; 20,38] г проти 21,78 [18,97; 23,80] г, $p = 0,004$). Частка дітей, які отримували виключно грудне вигодовування на момент виписки із стаціонару достовірно була нижчою у групі Тернопільського перинатального центру порівняно з центром у Тулузі (7,1% проти 41,7 %, $p = 0,030$).

У групі дітей з дуже низькою масою тіла при народженні Тернопільського перинатального центру у порівнянні з Тулузьким більшою була частота ретинопатії недоношених (РПН) III ст. (8,6 % проти 0 %, $p = 0,029$), порушення харчової толерантності (17,4 % проти 0%, $p < 0,001$), більшою була тривалість штучної вентиляції легень 9,5 [7,0; 14,0] днів проти 3,0 [2,0; 6,0] днів, $p < 0,001$), антибактеріальної терапії (20,5 [13,0; 28,0] днів проти 9,5 [6,5; 12,5] днів, $p < 0,001$) та парентерального харчування 13,0 [9,0; 17,0] днів проти 9,0 [6,0; 15,0] днів, $p = 0,038$), меншим був добовий приріст маси тіла (18,95 [15,63; 22,50] г проти 21,57 [17,44; 25,33], $p = 0,011$).

Отже, використання комплексного нейро-розвиткового догляду та його елементів покращує ранні результати виходжування передчасно народжених: знижує рівень пізнього сепсису, некротизуючого ентероколіту, ретинопатії недоношених, постнатальної затримки фізичного розвитку, зменшує потребу тривалої вентиляційної підтримки, парентерального харчування, антибактеріальної терапії, та сприяє грудному вигодовуванню.

Вивчення клінічної ефективності контакту шкіра до шкіри (КШШ), зокрема, його регулярності, тривалості і терміну початку включало 26 екстремально недоношених немовлят (ЕНН) та 52 дуже недоношених немовлят (ДНН). У екстремально недоношених новонароджених ранній початок контакту шкіра до шкіри асоціювався з меншою частотою пізнього сепсису ($p = 0,049$), синдрому холестазу ($p = 0,022$), бронхолегеневої дисплазії ($p = 0,015$); регулярний контакт шкіра до шкіри – з меншою частотою пізнього сепсису ($p = 0,014$); тривалий контакт шкіра до шкіри асоціювався з меншою частотою пізнього сепсису ($p = 0,043$) та тривалим грудним вигодовуванням ($p = 0,043$).

Встановлено, що ранній контакт шкіра до шкіри в екстремально недоношених немовлят знижує ризик виникнення бронхолегеневої дисплазії в 11 разів (ВШ=0,09; 95 % ДІ 0,02–0,59; $p = 0,011$), пізнього сепсису у 6,5 разів (ВШ=0,15; 95 % ДІ 0,02-0,94; $p = 0,043$); регулярний контакт шкіра до шкіри знижує ризик виникнення пізнього сепсису у 14,3 рази (ВШ=0,07; 95 % ДІ 0,01-0,67; $p = 0,021$), тривалий контакт шкіра до шкіри знижує ризик виникнення

пізнього сепсису у 7 разів (ВШ=0,14; 95 % ДІ 0,02-0,83; $p=0,031$) та підвищує ймовірність тривалого грудного вигодовування у 7 разів (ВШ=7,00; 95 % ДІ 1,20-40,83; $p=0,031$) у даної когорти немовлят.

У дуже недоношених новонароджених ранній контакт шкіра до шкіри асоціювався з меншою частотою пізнього сепсису ($p=0,01$), некротизуючого ентероколіту ($p=0,012$), синдрому холестазу ($p=0,012$), бронхолегеневої дисплазії ($p<0,001$), та меншою тривалістю парентерального харчування ($p=0,008$); регулярний контакт шкіра до шкіри – з тривалим грудним вигодовуванням ($p=0,016$); тривалий контакт шкіра до шкіри – з меншою частотою пізнього сепсису ($p=0,012$) та тривалим грудним вигодовуванням ($p=0,025$).

Доведено, що ранній контакт шкіра до шкіри у дуже недоношених немовлят знижує ризик виникнення бронхолегеневої дисплазії у 16,7 рази (ВШ=0,06; 95 % ДІ 0,01-0,38; $p=0,003$) та пізнього сепсису у 6 разів (ВШ=0,17; 95 % ДІ 0,04-0,72; $p=0,016$), регулярний контакт шкіра до шкіри підвищує ймовірність тривалого грудного вигодовування у 4,7 рази (ВШ=4,71; 95% ДІ 1,26-17,56; $p=0,021$), тривалий контакт шкіра до шкіри знижує ризик виникнення пізнього сепсису в 11 разів (ВШ=0,09; 95 % ДІ 0,01-0,81; $p=0,032$) та підвищує ймовірність тривалого грудного вигодовування у 3,7 рази (ВШ=3,70; 95 % ДІ 1,16-11,86; $p=0,028$).

Множинний логістичний регресійний аналіз показав фактори, які є найбільш важливими для виникнення пізнього сепсису, зокрема, це тривалість парентерального харчування (чим більша тривалість, тим більша ймовірності виникнення сепсису; $p=0,004$) і контакт шкіра до шкіри більше 3-х годин на день, як фактор, що зменшує ризик виникнення сепсису ($p=0,042$).

Множинний логістичний регресійний аналіз, проведений для оцінки факторів, які можуть мати вплив на пролонгацію грудного вигодовування на момент виписки із лікарні показав, що поєднання тривалості лікування у відділенні інтенсивної терапії ($p=0,017$), типу ентерального вигодовування (грудне молоко, адаптована суміш) в стаціонарі ($p<0,001$) та віку матері ($p=0,018$) – найбільш значущі фактори, що впливають на пролонгацію грудного вигодовування. Тривале перебування немовляти у відділення інтенсивної терапії новонароджених знижує ймовірність грудного вигодовування, в той час вигодовування дитини материнським молоком під час перебування у стаціонарі та більший вік матері підвищують відсоток грудного вигодовування на момент виписки із стаціонару.

За результатами проведених аналізів створено рівняння множинної регресії – алгоритми, які дають можливість прогнозувати виникнення пізнього сепсису (1) та ймовірність грудного вигодовування на момент виписки з лікарні (2) у передчасно народжених немовлят:

$$(1) z = 4,441 - (0,244 \times \text{тривалість парентерального харчування}) + (2,542 \times \text{контакт шкіра до шкіри більше 3 годин на добу}).$$

$$(2) z = 13,658 + (0,119 \times \text{тривалість лікування у ВІТН}) - (6,358 \times \text{тип ентерального харчування у лікарні}) - (0,370 \times \text{вік матері})$$

Для оцінки показників стресу та болю у передчасно народжених немовлят, їх зв'язку із захворюваністю та неонатальними факторами, з наступною корекцією їх показників за допомогою контакту шкіра до шкіри, було проведено проспективне клініко-лабораторне обстеження 140 немовлят менше 34 тижнів гестації, які знаходились на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених. Дослідження включало 19 екстремально недоношених немовлят (13,6 %), 72 дуже недоношених (51,4 %) та 49 помірно недоношених (35 %). Хлопчиків було 74 (52,9 %), дівчаток – 66 (47,1 %). Серед екстремально та дуже недоношених немовлят переважали хлопчики (68 % проти 32 %, $p < 0,001$ та 65 % проти 35 %, $p < 0,001$). Серед обстежених було 54 двійнят (38,6 %) та 86 немовлят, народжених від одноплідної вагітності (61,4 %). Середній гестаційний вік обстежених дітей становив ($31,1 \pm 2,4$) тижнів. Середня маса тіла при народженні в обстежуваних новонароджених становила – ($1591,46 \pm 439,51$) грамів, довжина – ($39,96 \pm 4,25$) см, окружність голови – ($28,92 \pm 2,37$) см. Показники за шкалою Апгар менше 7 балів на 1-й та 5-й хвилинах відмічалися у 74 (52,85 %) та 21 (15,00 %) дітей, відповідно. Первинна реанімація проводилася 72 новонародженим, з них 11 дітей (15,3 %) потребували інтубації в пологовій залі. Ентеральне харчування розпочато в середньому на перший день життя у всіх новонароджених. Усі діти з перших годин життя отримували парентеральне харчування.

Аналіз клінічної характеристики обстежуваних передчасно народжених немовлят показав, що захворювання раннього та пізнього неонатального періодів асоціювалися із гестаційним віком та достовірно переважали у екстремально недоношених немовлят. Захворювання раннього та пізнього неонатальних періодів обстежуваних дітей представлені у таблиці 1.

Замісна сурфактантна терапія була проведена 43 (30,71 %) новонародженим. Штучної вентиляції легень потребували 45 дітей, з достовірним переважанням у групі екстремально недоношених немовлят ($p = 0,000$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок тривалості ШВЛ із гестаційним віком немовлят ($r = -0,61$; $p = 0,000$).

Визначення показників стресу (кортизолу, окситоцину, мелатоніну, 8-епі-простагландину) проводили у слині та сечі до контакту шкіра до шкіри та після даної інтервенції. Результати дослідження показали, що передчасно народжені діти в ранньому неонатальному періоді переживали тяжкий стрес, що характеризувався гормональним дисбалансом. Встановлено, що рівні кортизолу в слині та сечі немовлят асоціювалися із гестаційним віком ($p = 0,040$ і $p = 0,033$, відповідно), тяжкістю дихальних розладів ($p = 0,004$ і $p = 0,048$, відповідно), потребою у ШВЛ ($p = 0,019$ і $p < 0,001$, відповідно) та корелювали з оцінкою за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилинах ($r = -0,23$; $p = 0,011$ і $r = -0,29$, $p = 0,002$ для кортизолу у слині та $r = -0,47$; $p = 0,002$ і $r = -0,53$; $p < 0,001$ – для кортизолу у сечі). Доведений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем кортизолу у сечі та слині ($r = 0,54$; $p < 0,001$), що вказує на те, що обидва неінвазивних методи визначення даного маркера стресу у передчасно народжених немовлят можуть використовуватися у неонатальній практиці.

Таблиця 1 – Клінічна характеристика немовлят досліджуваних груп

Показник	Статистичний показник	Екстремально недоношені діти, n=19	Дуже недоношені діти, n=72	Помірно недоношені діти, n=49	p
Дихальні розлади:					
<i>Легкі дихальні розлади</i>	n (%)	0	4 (5,56)	14 (28,57)	$\chi^2=37,12; p<0,001^*$
<i>Помірні дихальні розлади</i>	n (%)	4 (21,05)	50 (69,44)	23 (49,94)	
<i>Тяжкі дихальні розлади</i>	n (%)	15 (78,95)	18 (25,00)	12 (24,49)	
Респіраторний дистрес синдром	n (%)	19 (100,00)	60 (83,33)	21 (42,86)	$\chi^2=32,20; p<0,001^*$
Ранній неонатальний сепсис	n (%)	8 (42,11)	13 (18,06)	12 (24,49)	$\chi^2=4,86; p=0,087$
Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія	n (%)	11 (57,89)	11 (15,28)	9 (18,37)	$\chi^2=16,46; p<0,001^*$
ВШК	n (%)	11 (57,89)	10 (13,89)	12 (24,49)	$\chi^2=16,19; p<0,001^*$
Судомний синдром	n (%)	9 (47,37)	9 (12,50)	8 (16,33)	$\chi^2=12,34; p=0,002^*$
Пізній неонатальний сепсис	n (%)	11 (57,89)	10 (13,89)	4 (8,16)	$\chi^2=24,68; p<0,001^*$
Некротизуючий ентероколіт	n (%)	2 (10,53)	17 (23,61)	10 (20,41)	$\chi^2=1,57; p=0,456$
Бронхо-легенева дисплазія	n (%)	11 (57,89)	3 (4,17)	0	$\chi^2=56,59; p<0,001^*$
РПН (≥ 3 ст.)	n (%)	6 (31,58)	3 (4,17)	1 (2,04)	$\chi^2=19,99; p<0,001^*$
Потреба у ШВЛ	n (%)	15 (78,95)	19 (26,39)	11 (22,45)	$\chi^2=22,28; p<0,001^*$
Тривалість ШВЛ	n (%)	23,0 [6,0; 34,0]	7,0 [5,0; 10,0]	7,0 [6,0; 8,0]	$H=19,57; p<0,001^*$
Примітка 1. χ^2 – критерій χ^2 Пірсона, p – достовірність χ^2 Пірсона. Примітка 2. H – критерій Краскела-Уолліса, p – достовірність для критерію Краскела-Уолліса. Примітка 3. * – статистично достовірні результати.					

Для оцінки рівня окисного стресу визначено рівень прооксиданта 8-епі-простагландину обстежуваних немовлят. Встановлено, що даний маркер був вищим у екстремально недоношених немовлят порівняно з тими, хто народився після 28 тижнів гестації ($p=0,047$).

Також вивчено особливості маркерів з антистресовими властивостями у передчасно народжених дітей, зокрема, проведено дослідження та детальний аналіз рівнів окситоцину у сечі, як ключового гормону релаксації, спокою та задоволення і мелатоніну – нейрогормону, що проявляє анксиолітичну, анальгезуючу та антиоксидантну дію.

Рівень мелатоніну асоціювався з гестаційним віком ($p=0,026$), респіраторним дистрес-синдромом ($p=0,048$) та корелював із показниками за шкалою Апгар ($r=0,32$; $p<0,001$). Показники окситоцину не залежали від гестаційного віку дітей досліджуваної групи ($N=0,20$; $p=0,904$). Доведено кореляційний зв'язок рівнів кортизолу (слина, сеча) і мелатоніну з гестаційним віком ($r=-0,32$, $p=0,017$; $r=-0,30$, $p=0,049$ і $r=0,23$; $p=0,012$, відповідно), рис. 1, рис. 2.

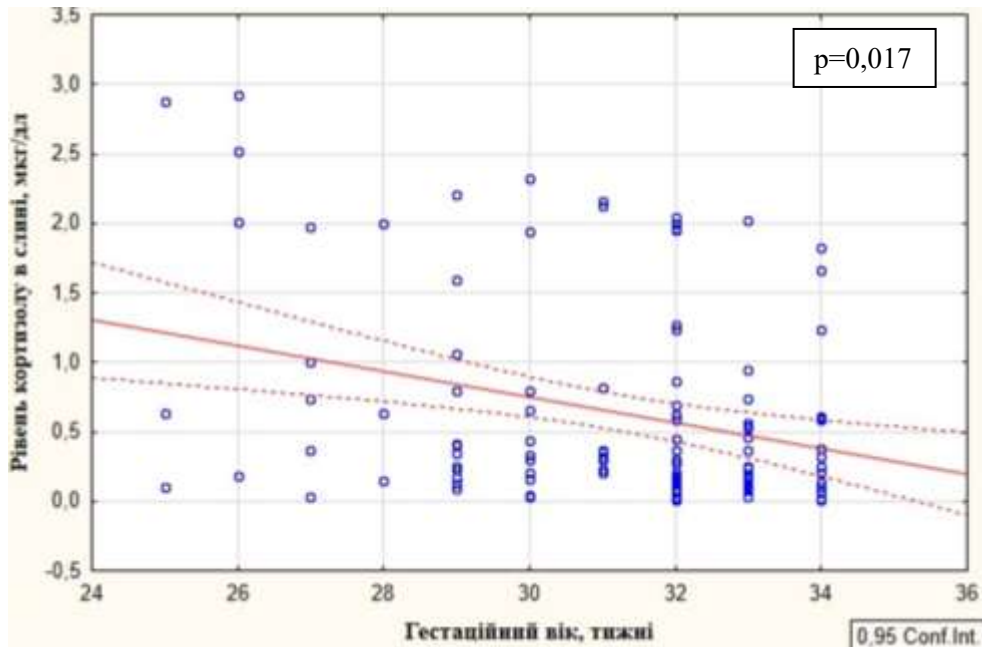


Рисунок 1 – Кореляційний зв'язок між рівнем кортизолу в слині та гестаційним віком передчасно народжених немовлят

Отримані результати вказують на те, що екстремально і дуже недоношені немовлята найбільш вразливі та найтяжче переживали стрес у ВІТН.

Аналіз ROC-кривих виявив оптимальні граничні значення концентрації мелатоніну в сечі для прогнозування розвитку пізніх несприятливих наслідків. Зниження концентрації мелатоніну в сечі нижче 3,58 нг/мл з чутливістю 0,72 може передбачити розвиток ретинопатії недоношених ($AUC=0,731$). Хороша діагностична точність ($AUC=0,798$) має AUC для кривої ROC для бронхолегеневої дисплазії. Оптимальне порогове значення концентрації мелатоніну в сечі при прогнозуванні бронхолегеневої дисплазії становить 3,71 нг/мл (чутливість 0,80 і специфічність 0,64). Концентрація мелатоніну в

сечі нижче 3,79 нг/мл може бути пов'язана з пізнім сепсисом у передчасно народжених немовлят (AUC=0,756; чутливість 0,72; специфічність 0,62).

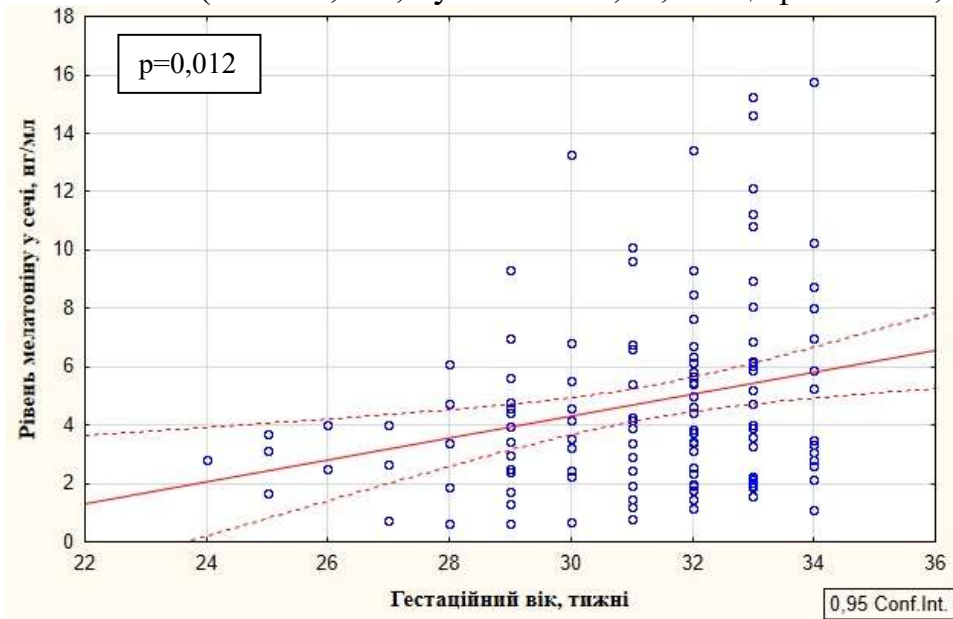


Рисунок 2 – Кореляційний зв'язок між рівнем мелатоніну у сечі та гестаційним віком передчасно народжених немовлят

Результати дослідження показали, що контакт шкіра до шкіри зменшує стрес у передчасно народжених немовлят, знижуючи рівень кортизолу в слині (0,330 [0,150; 0,800] мкг/дл до інтервенції проти 0,122 [0,068;0,223] мкг/дл після інтервенції, $p < 0,001$) та сечі (31,53 [16,29; 57,22] нг/мл проти (24,21 [9,96; 30,60] нг/мл, $p = 0,007$) з одночасним підвищенням рівня антистресових маркерів – окситоцину (38,20 [28,78; 56,04] пг/мл проти 57,00 [36,55; 88,49] пг/мл), $p = 0,008$) та мелатоніну (3,92 [2,46; 6,08] нг/мл проти 5,48 [3,41; 9,09] нг/мл), $p < 0,001$), рис. 3-6.

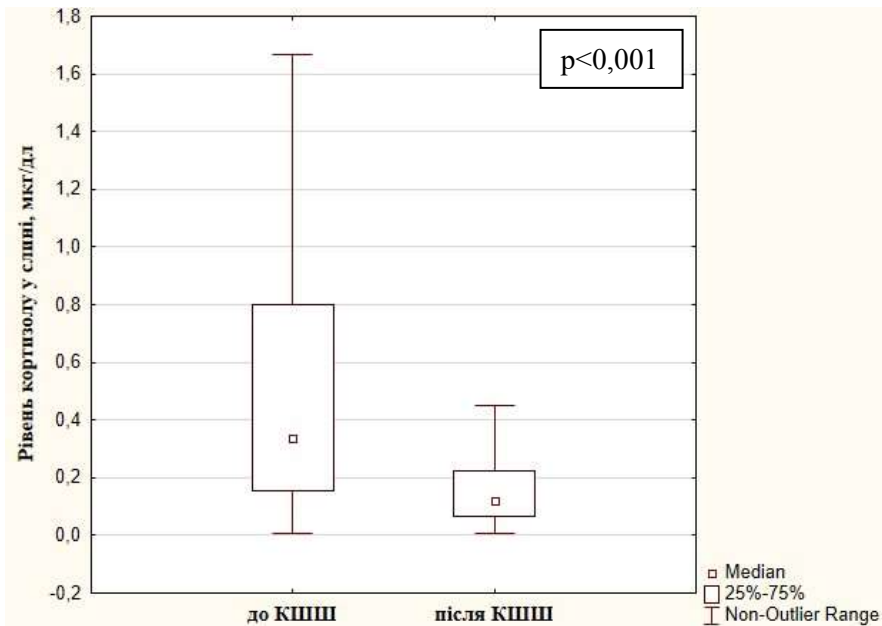


Рисунок 3 – Рівень кортизолу у слині передчасно народжених немовлят до та після контакту шкіра до шкіри

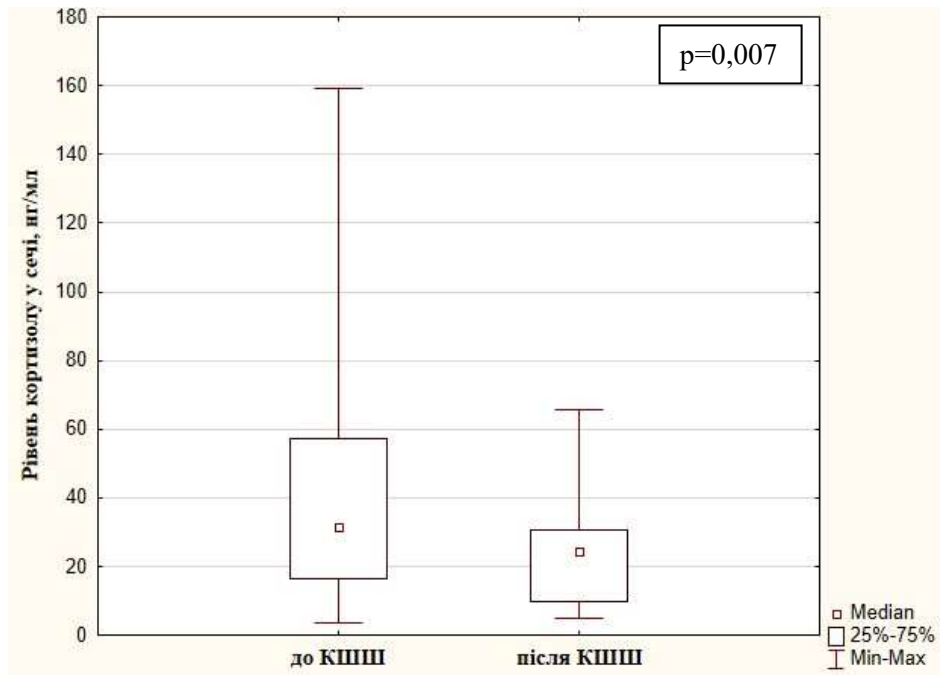


Рисунок 4 – Рівень кортизолу у сечі передчасно народжених немовлят до та після контакту шкіра до шкіри

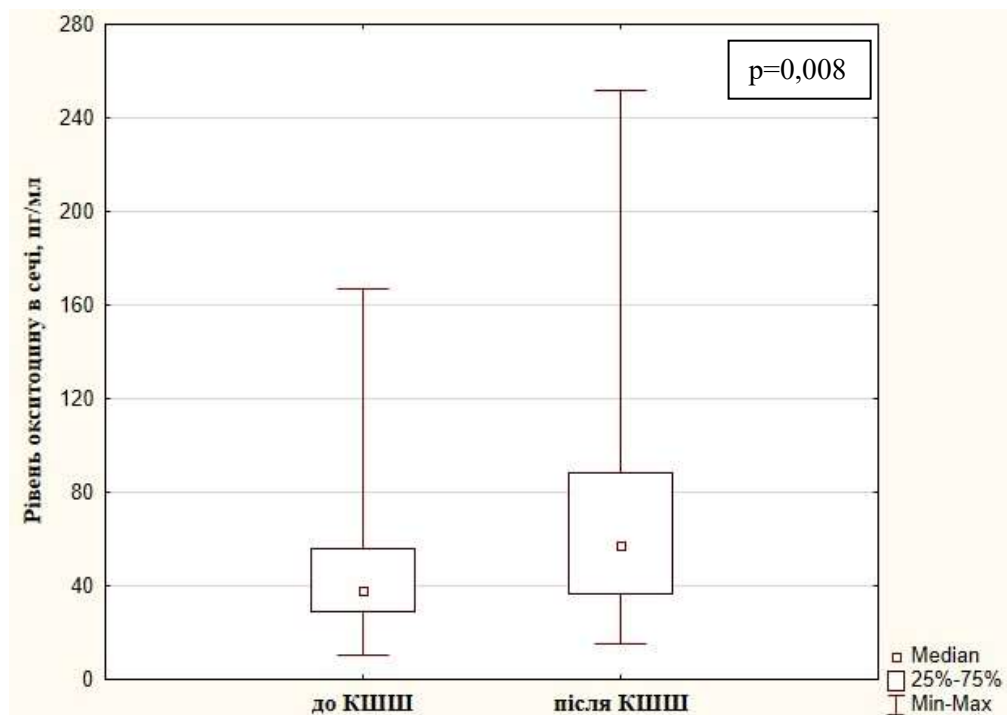


Рисунок 5 – Рівень окситоцину у сечі передчасно народжених немовлят до та після контакту шкіра до шкіри

Рівень прооксиданта 8-епі-простагландину у сечі передчасно народжених немовлят достовірно не змінювався у відповідь на контакт шкіра до шкіри дитини із матір'ю (37,55 (28,50; 46,37) пг/мл та 40,38 (26,05; 54,26) пг/мл до та після інтервенції, $p > 0,05$), рис. 7.

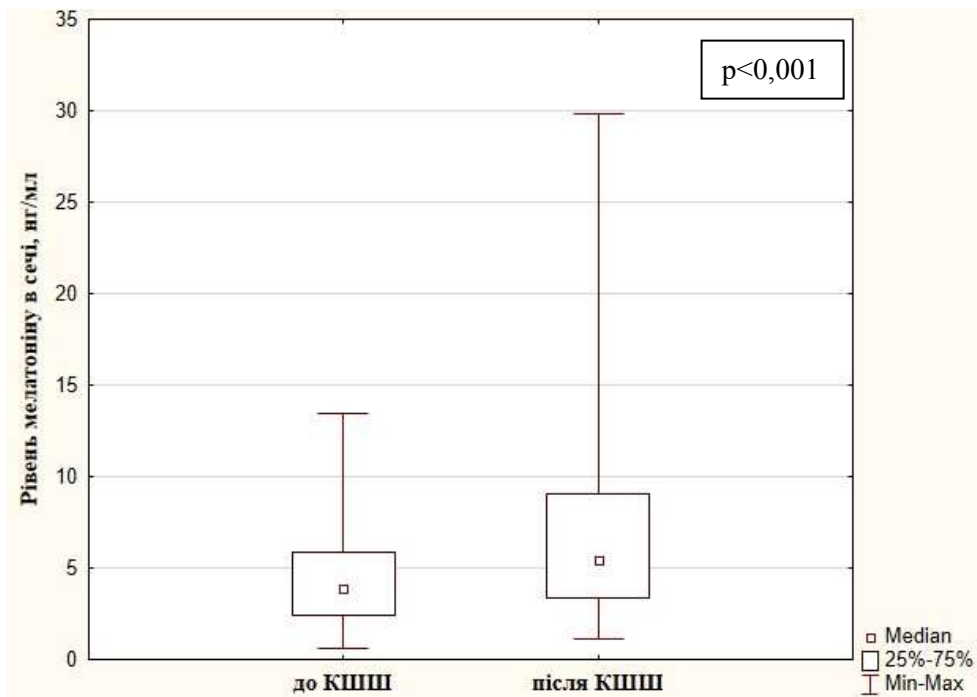


Рисунок 6 – Рівень мелатоніну у сечі передчасно народжених немовлят до та після контакту шкіра до шкіри

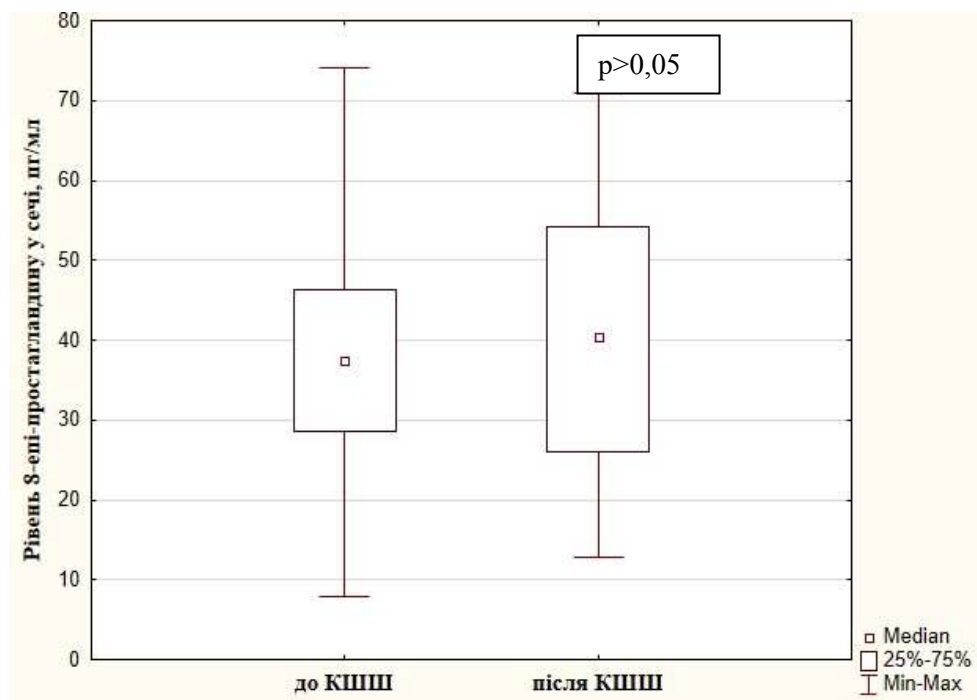


Рисунок 7 – Рівень 8-епі-простагландину у сечі передчасно народжених немовлят до та після контакту шкіра до шкіри

Виявлено, що інтенсивне зниження рівня кортизолу після контакту шкіра до шкіри спостерігалось у передчасно народжених немовлят із меншим гестаційним віком ($p=0,034$, рис. 8) та у хлопчиків порівняно з дівчатками

($p=0,021$, рис. 9). Рівень мелатоніну інтенсивно зростає після даної інтервенції у хлопчиків порівняно з дівчатками ($p=0,049$, рис. 10).

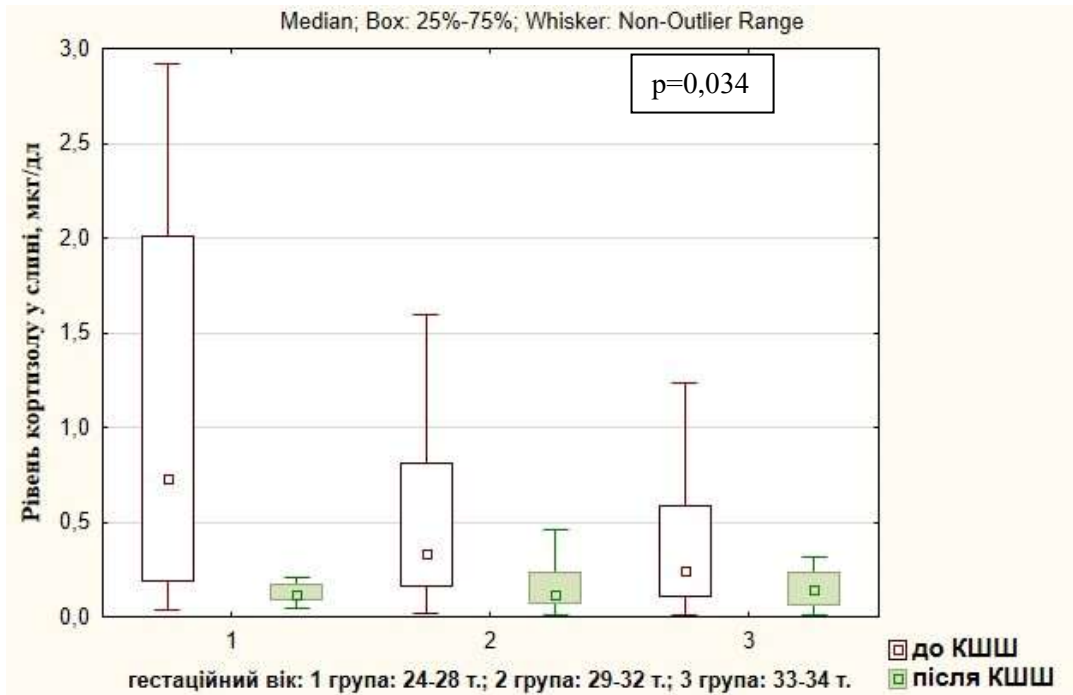


Рисунок 8 – Рівень кортизолу у слині передчасно народжених немовлят різного гестаційного віку до та після контакту шкіра до шкіри

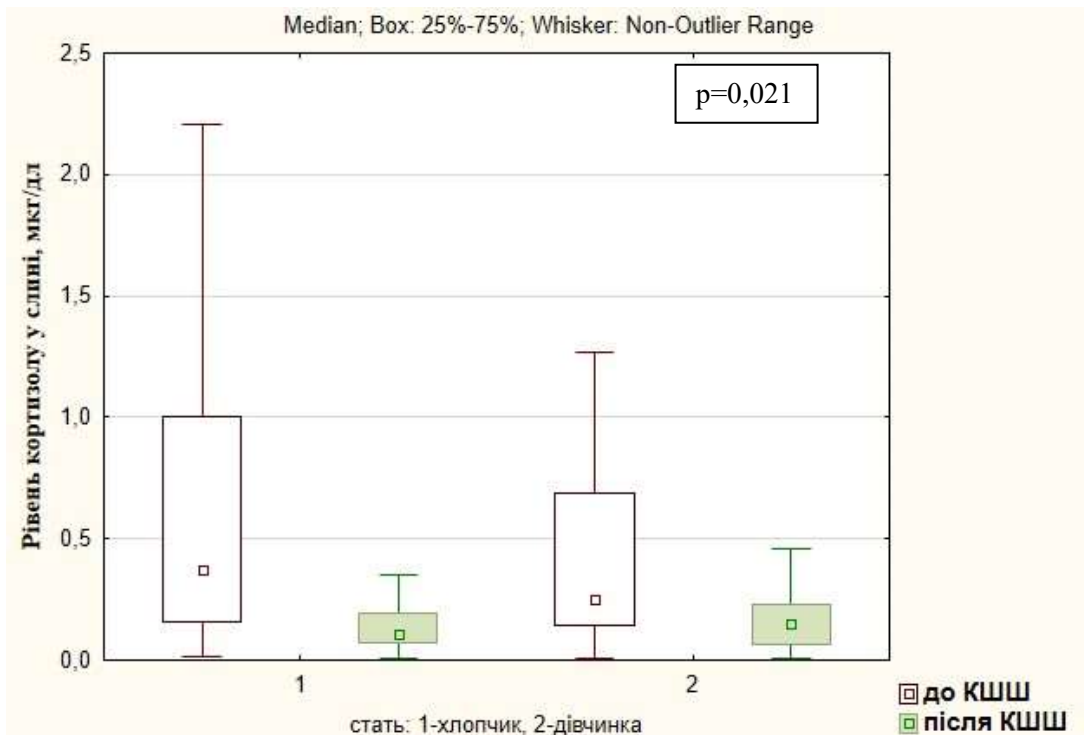


Рисунок 9 – Рівень кортизолу у слині передчасно народжених немовлят до та після контакту шкіра до шкіри залежного від статі

Отримані результати свідчать, що у передчасно народжених дітей, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії з численними

болючими маніпуляціями, відокремлені від батьків у ранньому неонатальному періоді, рівень кортизолу як гормону стресу є достовірно високим, і нормалізується після перебування дитини із матір'ю у контакті шкіра до шкіри. Водночас, показники антистресових маркерів окситоцину та мелатоніну достовірно зростали у дітей після контакту шкіра до шкіри, показники окисного стресу не змінюються у відповідь на дану інтервенцію.

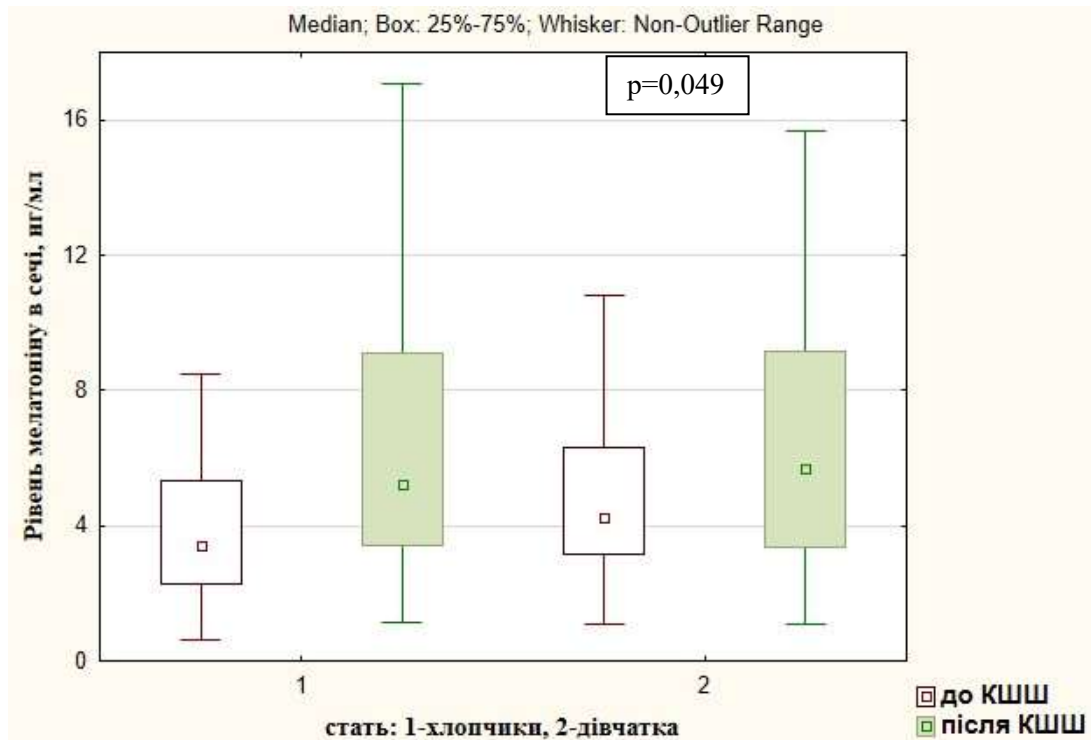


Рисунок 10 – Рівень мелатоніну у сечі передчасно народжених немовлят до та після контакту шкіра до шкіри залежного від статі

За результатами клінічної оцінки болю у передчасно народжених немовлят виявлено, що у 55,5 % дітей показник шкали EDIN був вище 6 балів, що свідчить про інтенсивний хронічний біль у цієї категорії пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії. Встановлено, достовірно вищі показники за шкалою болю EDIN у екстремально недоношених немовлят (7,0 [7,0; 8,0] балів) порівняно з групами дуже 6,0 [5,0;6,5] балів) та помірно недоношеними новонародженими (5,0 [4,0; 6,0] балів), $N=13,24$; $p=0,001$). Найбільш частою і вираженою клінічною ознакою болю були зміна виразу обличчя та порушений контакт немовляти із медичним персоналом.

Лабораторне дослідження болю у передчасно народжених немовлят у ВІТН проводилося за допомогою визначення маркерів (допамін, серотонін та β -ендорфін), що асоціюються із болем та хронічним стресом.

Рівень допаміну у сечі немовлят асоціювався із ступенем тяжкості дихальних розладів ($N=5,84$; $p=0,049$) та потребою дитини у штучній вентиляції легень ($p=0,030$). Рівень β -ендорфіну був значно нижчим у дітей із судомним синдром ($p=0,039$). Немовлята народженні шляхом кесарського розтину мали

значно вищі показники серотоніну у порівнянні з тими, хто народився природнім шляхом ($p=0,017$).

Встановлено, що у двійнят порівняно із немовлятами, що народилися від одноплідної вагітності, показники допаміну були значно нижчими (113,70 [78,75; 164,70] пг/мл проти 145,10 [111,80; 208,50] пг/мл, $p=0,017$), а β -ендорфіну – вищими (38,30 [21,97; 59,61] пг/мл проти 27,80 [19,66; 39,16] пг/мл, $p=0,046$). Рівень серотоніну у двійнят у порівнянні із немовлятами, які народилися від одноплідної вагітності достовірно не відрізнявся (27,19 [18,87; 41,75] нг/мл проти 21,98 [14,41; 29,70] нг/мл, $p=0,073$).

Доведено, що контакт шкіра до шкіри зменшує біль у передчасно народжених немовлят, знижуючи рівень допаміну (104,80 [132,20; 183,70] пг/мл – до інтервенції проти 85,99 [69,35; 112,20] пг/мл – після інтервенції, $p<0,001$) та підвищуючи рівні β -ендорфіну (29,87 [20,61; 46,94] пг/мл проти 40,09 [26,81; 70,63] пг/мл, $p=0,009$) й серотоніну (22,30 [15,13; 31,65] нг/мл проти 25,49 [20,45; 40,08] нг/мл, $p=0,011$, відповідно), рис. 11, рис. 12.

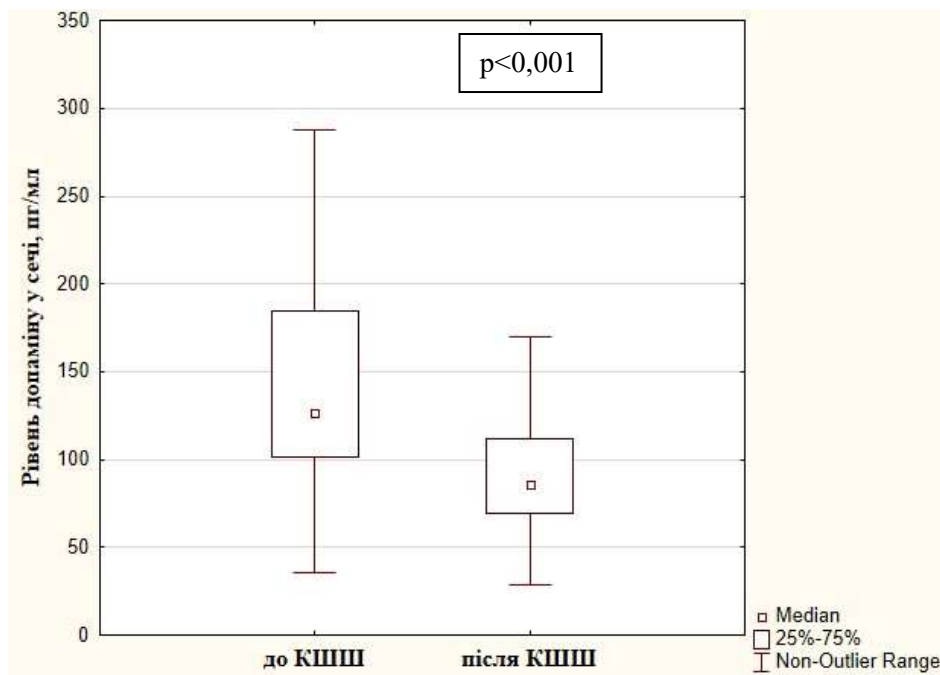


Рисунок 11 – Рівень допаміну у сечі передчасно народжених немовлят до та після контакту шкіра до шкіри

Аналіз показників хронічного болю та стресу показав кореляційні зв'язки, які вказують на взаємозв'язок стресу та болю у передчасно народжених немовлят (позитивний кореляційний зв'язок між рівнем допаміну та кортизолу у сечі ($r=0,49$; $p=0,003$), а також на взаємний вплив стресових та антистресових маркерів (зворотній кореляційний зв'язок між кортизолом у сліні та мелатоніном у сечі ($r=-0,35$; $p<0,001$)). Між маркерами, що беруть участь в модуляції болю та стресу, існують достовірні прямі кореляційні зв'язки (зокрема, між окситоцином та мелатоніном ($r=0,25$; $p=0,049$), окситоцином та серотоніном ($r=0,57$; $p<0,001$), окситоцином та β -ендорфіном ($r=0,75$; $p<0,001$), серотоніном та β -ендорфіном ($r=0,73$; $p<0,001$)).

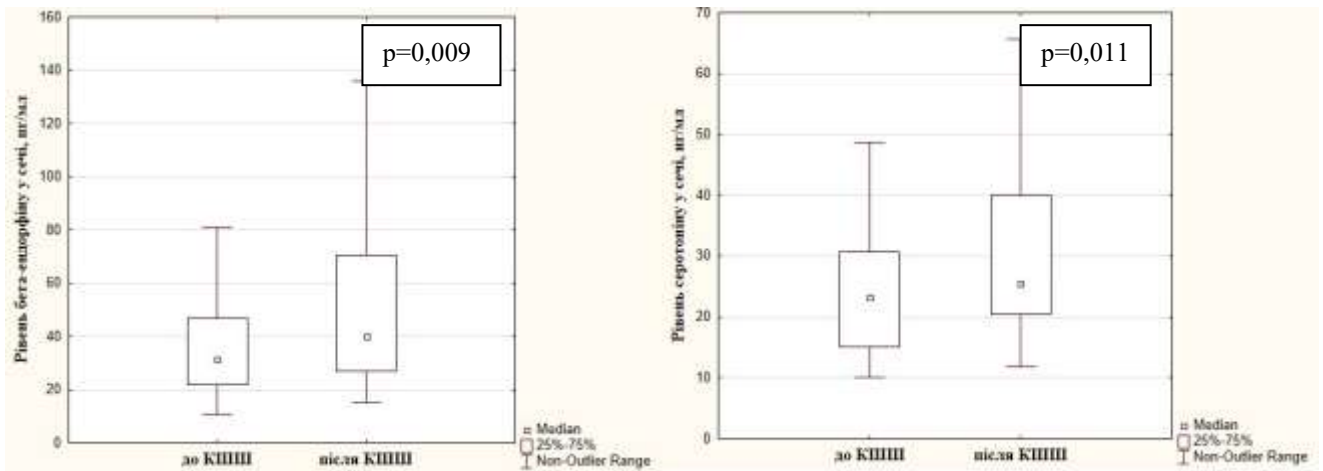


Рисунок 12 – Рівень β -ендорфіну та серотону у сечі передчасно народжених немовлят до та після контакту шкіра до шкіри

Встановлено, що матері передчасно народжених дітей у ВІТН переживають значний стрес, що підтверджено опитувальником (Parental Stressor Scale: NICU (PSS: NICU)) та підвищеним рівнем кортизолу у слині. Загальний рівень стресу у матерів за шкалою PSS:NICU становив $(3,46 \pm 0,71)$ балів. Порушення батьківської ролі було найбільш стресовим $((4,20 \pm 0,79)$ балів); стресовими були фактори, що стосувалися вигляду та поведінки немовлят $((3,51 \pm 0,91)$ балів); найнижчий рівень стресу у матерів викликали звукові та світлові подразники у ВІТН $((2,28 \pm 0,95)$ балів); $p_{(S1-S2)} < 0,001$, $p_{(S1-S3)} < 0,001$, $p_{(S2-S3)} < 0,001$).

Доведено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем материнського стресу та віком матері, що вказував на зростання рівня стресу із збільшенням материнського віку ($r=0,189$; $p=0,040$).

Загальний рівень стресу асоціювався із частотою материнських візитів до ВІТН ($p=0,049$); показники рівня стресу у блоці питань «Порушення батьківської ролі» – із наявністю старшої дитини у сім'ї ($p=0,045$). Виявлено, що судоми ($p=0,007$) та штучна вентиляція легень у немовлят ($p=0,042$) спричиняли вищий загальний рівень материнського стресу. Матері, які вигодували своїх немовлят грудним молоком мали нижчі показники стресу, зокрема у блоці шкали оцінки батьківського стресу «Порушення батьківської ролі» ($p=0,012$).

Найбільш стресовим фактором у порушенні батьківської ролі було «Відчуття безпорадності та нездатності захистити дитину від болю та болючих процедур» $(4,54 \pm 0,84)$, дещо менш стресовим «Відчуття безпорадності щодо того, як допомогти дитині протягом цього часу» $(4,52 \pm 0,74)$ та «Бути розлученим з дитиною» $(4,36 \pm 0,94)$.

Найбільш стресовим у блоці «Вигляд та поведінка немовлят» був фактор «Коли здавалося, що дитина відчуває біль» $(4,11 \pm 1,13)$, дещо менш стресовим «Незвичне чи порушене дихання дитини» $(3,87 \pm 1,26)$ та «Застосування респіраторної підтримки» $(3,86 \pm 1,30)$.

«Тривожні сигнали моніторів» ($3,05 \pm 1,38$), «Наявність моніторів та обладнання в відділенні реанімації» ($2,29 \pm 1,28$) та «Постійні шуми моніторів та обладнання» ($2,26 \pm 1,31$) були найбільш стресовими факторами у блоці запитань «Звукові та світлові подразники у ВІТН».

Альфа-коефіцієнт Кронбаха для української версії шкали батьківського стресу: ВІТН показав хорошу узгодженість для кожного блоку ($S1 - 0,87$; $S2 - 0,75$; $S3 - 0,81$), а також для всієї шкали ($0,82$).

Встановлено, що контакт шкіра до шкіри зменшує стрес у матерів передчасно народжених дітей, знижуючи рівень кортизолу ($0,188 [0,110; 0,361]$ мкг/дл проти $0,096 [0,077; 0,156]$ мкг/дл, до та після інтервенції, $p < 0,001$), рис. 13.

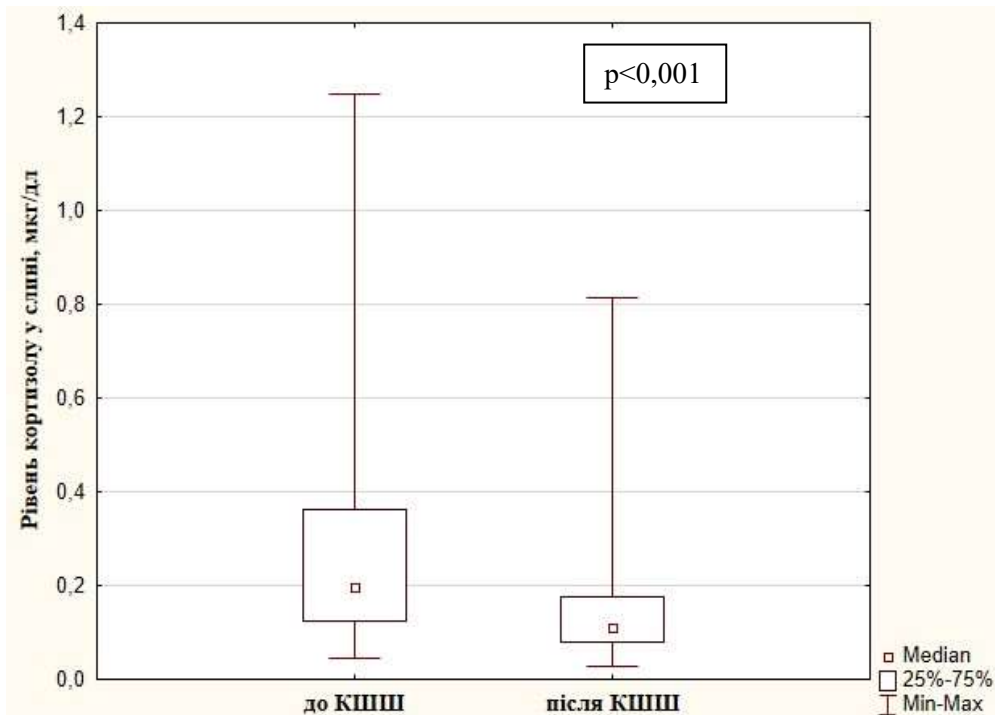


Рисунок 13 – Показники материнського кортизолу у слині до та після контакту шкіра до шкіри

На підставі отриманих результатів було запропоновано сучасну модель виходжування передчасно народжених дітей у вигляді неонатальної інтегральної моделі нейро-розвиткового догляду, основним компонентом якої є ранній, регулярний та тривалий контакт шкіра до шкіри немовляти із матір'ю. Основними складовими нейро-розвиткового догляду є: необмежений доступ батьків у відділення інтенсивної терапії новонароджених протягом 24 годин, спільне перебування батьків та дитини у відділеннях постінтенсивного догляду, захист дитячого сну, менеджмент неонатального болю, підтримка грудного вигодовування із додатковим використанням комплексних фортифікаторів материнського молока, модифікація умов середовища зі зменшенням стресових факторів (зорових, слухових подразників), позиціонування дитини та інтеграція батьків у догляді за немовлям. Ранній, регулярний та тривалий контакт шкіри до шкіри є фундаментальною складовою даної моделі, адже забезпечує та об'єднує

усі інші компоненти нейро-розвиткового догляду, будучи найкращим цілющим середовищем для новонародженого, забезпечуючи правильне позиціонування дитини, захищаючи її сон, мінімізуючи стрес та біль, забезпечуючи тривале перебування малюка із батьками та надаючи їм активну роль у догляді, а також сприяючи підтримці грудного вигодовування та оптимізуючи харчування дитини.

З метою оцінки ефективності активного впровадження нейро-розвиткового догляду з контактом шкіра до шкіри у передчасно народжених дітей проведено оцінку ранніх та віддалених наслідків виходжування немовлят шляхом спостереження та обстеження дітей впродовж їхнього перебування у стаціонарі до моменту виписки та в катамнезі у скоригованому віці 24-30 місяців після виписки з лікарні.

Встановлено, що виходжування передчасно народжених немовлят за допомогою запропонованої моделі нейро-розвиткового догляду сприяє зменшенню тривалості госпіталізації ($p=0,037$ та $p=0,000$ для екстремально недоношених немовлят та дуже недоношених немовлят, відповідно), зниженню рівня пізнього сепсису ($p=0,049$ та $p=0,041$ для екстремально недоношених немовлят та дуже недоношених немовлят, відповідно) та внутрішньошлункових крововиливів ($p=0,009$ для дуже недоношених немовлят), покращує фізичний розвиток передчасно народжених ($p=0,041$ та $p=0,000$ для екстремально недоношених немовлят та дуже недоношених немовлят, відповідно), зменшує потребу тривалої вентиляційної підтримки ($p=0,045$ для дуже недоношених немовлят) та сприяє грудному вигодовуванню ($p=0,020$ для дуже недоношених немовлят), таблиця 2.

За результатами ASQ-3 опитувальника, середній загальний бал за усіма сферами розвитку у дітей, які виходжувалися за допомогою запропонованої моделі нейро-розвиткового догляду був достовірно вищим у порівнянні із групою дітей стандартного догляду ($(257,67 \pm 23,36)$ проти $(208,53 \pm 67,70)$, $p=0,012$, відповідно). Достовірна різниця спостерігалася і за окремими сферами розвитку, зокрема, вищими були показники мовленнєвого розвитку ($p=0,043$), розвитку великої та дрібної моторики ($p=0,001$ і $p=0,012$ відповідно) й особистісно-соціального розвитку й соціальної взаємодії ($p=0,06$), рис. 14.

Катамнестичне спостереження за обстежуваними немовлятами також показало, що діти групи розвитку догляду мають меншу частоту виникнення тяжкої неврологічної патології (дитячий церебральний параліч, розлади аутистичного спектру) порівняно із групою стандартного догляду ($p=0,049$). Частота виникнення затримки у сфері спілкування, дрібної моторики, вміння вирішення проблеми та особистісно-соціального розвитку й соціальної взаємодії теж була достовірно меншою у даній групі ($p<0,05$).

Отже, використання комплексного нейро-розвиткового догляду з контактом шкіра до шкіри покращує як ранні, так і віддаленні результати виходжування передчасно народжених.

Таблиця 2 – Показники захворюваності та ранні результати виходжування передчасно народжених немовлят групи розвитку та стандартного догляду

Показник/неонатальний наслідок	Статистичний показник	Екстремально недоношені немовлята (ГВ < 28 тижнів)			Дуже недоношені немовлята (ГВ > 28 тижнів)		
		Група РД (n=19)	Група СД (n=21)	p	Група РД (n=72)	Група СД (n=98)	p
Тривалість госпіталізації, дні	Me [Lq; Uq]	61,0 [53,0; 67,0]	71,0 [61,0; 88,0]	0,037*	31,0 [25,0; 36,0]	47,0 [34,0; 56,0]	<0,001*
Тривалість перебування у ВІТН, дні	Me [Lq; Uq]	26,0 [19,0; 47,0]	17,0 [11,0; 35,0]	0,172	9,0 [5,0; 14,0]	6,0 [4,0; 12,0]	0,085
РДС	n (%)	19 (100,00)	14 (66,70)	0,056	61 (84,72)	19 (19,39)	<0,001*
Штучна вентиляція легень	[n (%)]	15 (78,95)	12 (57,1)	0,129	19 (26,39)	31 (31,6)	0,285
Тривалість ШВЛ, дні	Me [Lq; Uq]	21,0 [16,0; 34,0]	16,5 [9,0; 36,0]	0,662	7,0 [5,0; 10,0]	8,5 [7,0; 14,0]	0,045*
Бронхолегенева дисплазія	[n (%)]	11 (57,89)	11 (52,4)	0,488	3 (4,17)	6 (6,12)	0,421
Ранній сепсис	[n (%)]	8 (42,11)	5 (23,8)	0,185	13 (18,06)	33 (33,7)	0,017*
Пізній сепсис	[n (%)]	8 (42,10)	16 (76,19)	0,049*	7 (9,72)	22 (22,4)	0,041*
Некротизуючий ентероколіт	[n (%)]	2 (10,53)	1 (4,8)	0,461	17 (23,61)	21 (21,4)	0,438
ВШК (I+II ст.)	[n (%)]	9 (47,37)	12 (57,14)	0,381	9 (12,50)	28 (28,6)	0,009*
ВШК (III–IV ст.)	[n (%)]	2 (10,53)	2 (9,5)	0,658	1 (1,39)	2 (2,04)	0,615
Ретинопатія (≥ 3 ст.)	[n (%)]	6 (31,58)	13 (61,9)	0,054	3 (4,17)	3 (3,06)	0,505
Добовий приріст маси тіла, г	Me [Lq; Uq]	21,54 ± 4,96	18,31 ± 2,99	0,041*	22,85 ± 4,90	18,57 ± 4,87	<0,001*
Маса тіла дитини на момент виписки (перцентиль), %	Me [Lq; Uq]	22,0 [7,0; 52,0]	8,0 [4,0; 25,0]	0,045*	35,0 [20,0; 50,0]	14,5 [5,0; 35,0]	<0,001*
ПЗФР на момент виписки	[n (%)]	4 (21,05)	12 (57,14)	0,048*	7 (9,72)	37 (37,8)	<0,001*
Грудне вигодовування на момент виписки із стаціонару	[n (%)]	4 (21,05)	3 (14,28)	0,441	34 (47,22)	30 (30,61)	0,020*
Примітка. * – p<0,05.							

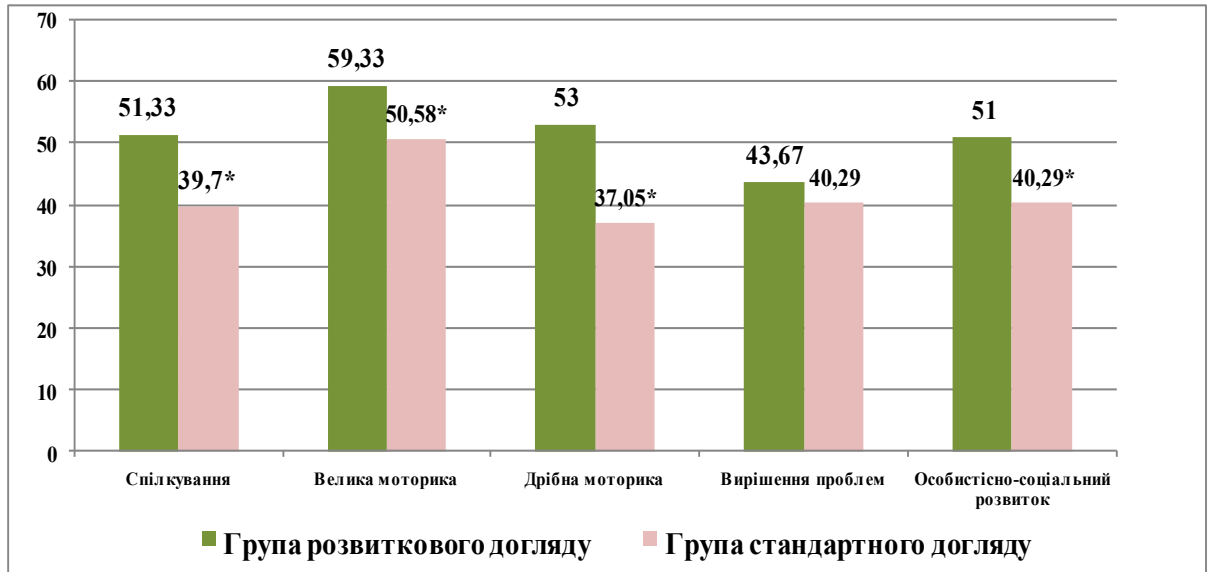


Рисунок 14 – Результати оцінки розвиткового статусу у групах спостереження дітей, скоригованого віку 24-30 місяців

Примітка. * – статистично значущі результати.

Доведено взаємозв'язок показників кортизолу та мелатоніну у передчасно народжених немовлят, визначених в неонатальному періоді із показниками сфер розвитку обстежуваних малюків в катамнезі. Встановлено, що кортизол обернено корелював із показниками сфер мовного розвитку ($r=-0,46$; $p=0,023$) та особистісно-соціального розвитку й соціальної взаємодії дитини ($r=-0,52$; $p=0,008$). Водночас, рівень мелатоніну позитивно корелював із показниками сфер мовного розвитку ($r=0,46$; $p=0,005$), вирішення проблем ($r=0,33$; $p=0,047$) та особистісно-соціального розвитку й соціальної взаємодії дитини ($r=0,35$; $p=0,038$).

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової проблеми оптимізації надання медичної допомоги передчасно народженим дітям з покращенням ранніх (стабілізація вітальних функцій, запобігання розвитку інфекційної та соматичної патології, пов'язаної із передчасним народженням) та віддалених результатів (захворюваність, інвалідність, фізичний, моторний, мовленнєвий та когнітивний розвиток, тривалість грудного вигодовування) їх виходжування шляхом створення неонатальної інтегральної нейро-розвиткової моделі догляду з раннім, регулярним і тривалим контактом шкіра до шкіри.

1. Порівняльний аналіз особливостей виходжування передчасно народжених дітей у регіональних та європейських (Польща, Франція) неонатальних центрах показав, що використання комплексного нейро-розвиткового догляду та його елементів покращує ранні результати

виходжування передчасно народжених: знижує рівень пізнього сепсису, некротизуючого ентероколіту, перивентрикулярної лейкомаляції, ретинопатії недоношених, постнатальної затримки фізичного розвитку, зменшує потребу тривалої вентиляційної підтримки, парентерального харчування й антибактеріальної терапії, сприяє грудному вигодовуванню.

2. Ранній, регулярний та тривалий контакт шкіра до шкіри позитивно впливає на результати виходжування передчасно народжених дітей. У екстремально недоношених новонароджених ранній контакт шкіра до шкіри знижує ризик виникнення бронхолегеневої дисплазії в 11 разів (ВШ=0,09; 95 % ДІ 0,02–0,59; $p=0,011$), пізнього сепсису у 6,5 разів (ВШ=0,15; 95 % ДІ 0,02–0,94; $p=0,043$) та асоціюється з меншою частотою холестазу ($p=0,022$); регулярний контакт шкіра до шкіри знижує ризик пізнього сепсису у 14,3 рази (ВШ=0,07; 95 % ДІ 0,01–0,67; $p=0,021$); тривалий контакт шкіра до шкіри знижує ризик пізнього сепсису у 7 разів (ВШ=0,14; 95 % ДІ 0,02–0,83; $p=0,031$) та підвищує ймовірність тривалого грудного вигодовування у 7 разів (ВШ=7,00; 95 % ДІ 1,20–40,83; $p=0,031$). У дуже недоношених немовлят ранній контакт шкіра до шкіри знижує ризик виникнення БЛД у 16,7 рази (ВШ=0,06; 95 % ДІ 0,01–0,38; $p=0,003$), пізнього сепсису у 6 разів (ВШ=0,17; 95 % ДІ 0,04–0,72; $p=0,016$) та асоціюється з меншою частотою некротизуючого ентероколіту ($p=0,012$), холестазу ($p=0,012$) і меншою тривалістю парентерального харчування ($p=0,008$); регулярний контакт шкіра до шкіри підвищує ймовірність тривалого грудного вигодовування у 4,7 рази (ВШ=4,71; 95% ДІ 1,26–17,56; $p=0,021$), тривалий контакт шкіра до шкіри знижує ризик пізнього сепсису в 11 разів (ВШ=0,09; 95 % ДІ 0,01–0,81; $p=0,032$) та підвищує ймовірність тривалого грудного вигодовування у 3,7 рази (ВШ=3,70; 95 % ДІ 1,16–11,86; $p=0,028$).

3. Передчасно народжені діти в ранньому неонатальному періоді переживають тяжкий стрес, що характеризується гормональним дисбалансом та прооксидантною активацією: зростанням рівня стресового гормону кортизолу та прооксиданта 8-епі-простагландину, зниженням антистресових гормонів окситоцину та мелатоніну. Рівні кортизолу в слині та сечі немовлят асоціюються із гестаційним віком ($p=0,040$ і $p=0,033$ відповідно), тяжкістю дихальних розладів ($p=0,004$ і $p=0,048$ відповідно), потребою у штучній вентиляції легень ($p=0,019$ і $p<0,001$, відповідно) та корелюють з оцінкою за шкалою Апгар ($r=-0,29$, $p=0,002$ для кортизолу у слині та $r=-0,53$; $p<0,001$ – для кортизолу у сечі). Рівень 8-епі-простагландину є вищим у екстремально недоношених немовлят порівняно з тими, хто народився після 28 тижнів гестації ($p=0,047$). Рівень мелатоніну асоціюється з гестаційним віком ($p=0,026$), респіраторним дистрес-синдромом ($p=0,048$) та корелює із показниками за шкалою Апгар ($r=0,32$; $p<0,001$). Встановлені кореляційні зв'язки рівнів кортизолу (слина, сеча) і мелатоніну з гестаційним віком ($r=-0,32$, $p=0,017$; $r=-0,30$, $p=0,049$ і $r=0,23$; $p=0,012$, відповідно).

4. Передчасно народжені діти у відділенні інтенсивної терапії відчують виражений хронічний біль, що підтверджується показниками шкали

болю EDIN та підвищеним рівнем допаміну, зниженим рівнем β -ендорфіну та серотоніну в сечі. Достовірно вищі показники за шкалою болю EDIN у екстремально недоношених немовлят (7,0 [7,0; 8,0] балів) порівняно з дуже (6,0 [5,0;6,5] балів) та помірно недоношеними новонародженими (5,0 [4,0; 6,0] балів); $p=0,001$. Рівень допаміну у сечі немовлят асоціюється із ступенем тяжкості дихальних розладів ($p=0,049$), потребою у штучній вентиляції легень ($p=0,030$). Рівень β -ендорфіну є нижчим у дітей із судомним синдромом ($p=0,039$).

5. Контакт шкіра до шкіри зменшує стрес у передчасно народжених немовлят, знижуючи рівень кортизолу в слині (0,330 [0,150; 0,800] мкг/дл до інтвенції проти 0,122 [0,068;0,223] мкг/дл) після інтвенції, $p<0,001$) та сечі (31,53 [16,29; 57,22] нг/мл проти (24,21 [9,96; 30,60] нг/мл, $p=0,007$) з одночасним підвищенням рівня окситоцину (38,20 [28,78; 56,04] пг/мл проти 57,00 [36,55; 88,49] пг/мл), $p=0,008$) та мелатоніну (3,92 [2,46; 6,08] нг/мл проти 5,48 [3,41; 9,09] нг/мл), $p<0,001$).

6. Контакт шкіра до шкіри зменшує біль у передчасно народжених немовлят, знижуючи рівень допаміну (104,80 [132,20; 183,70] пг/мл проти (85,99 [69,35; 112,20] пг/мл, $p<0,001$) та підвищуючи рівні β -ендорфіну (29,87 [20,61; 46,94]) пг/мл проти 40,09 [26,81; 70,63] пг/мл, $p=0,009$) й серотоніну (22,30 [15,13; 31,65] нг/мл проти 25,49 [20,45; 40,08] нг/мл, $p=0,011$, відповідно).

7. Матері передчасно народжених дітей у відділенні інтенсивної терапії новонароджених переживають значний стрес, що підтверджено стандартизованим опитувальником та підвищеним рівнем кортизолу у слині. Загальний рівень материнського стресу становить (3,46 \pm 0,71) балів. Порушення батьківської ролі є найбільш стресовим ((4,20 \pm 0,79) балів); стресовими є фактори, що стосуються вигляду та поведінки немовлят ((3,51 \pm 0,91) балів); найнижчий рівень стресу у матерів викликають звукові та світлові подразники у ВІТН ((2,28 \pm 0,95) балів); $p_{(S1-S2)}<0,001$, $p_{(S1-S3)}<0,001$, $p_{(S2-S3)}<0,001$. Показники материнського стресу залежать від тяжкості стану дитини (наявність судом ($p=0,007$), штучної вентиляції легень ($p=0,042$)), кількості візитів у ВІТН ($p=0,049$), грудного вигодовування ($p=0,012$) та корелюють з віком матері ($r=0,189$; $p=0,040$).

8. Контакт шкіра до шкіри зменшує стрес у матерів передчасно народжених дітей, знижуючи рівень кортизолу у слині (0,188 [0,110; 0,361] мкг/дл проти 0,096 [0,077; 0,156] мкг/дл, до та після інтвенції, $p<0,001$).

9. Використання нейро-розвиткового догляду із контактом шкіра до шкіри покращує ранні результати виходжування у екстремально та дуже недоношених немовлят, знижуючи частоту пізнього сепсису ($p=0,049$ та $p=0,041$ для екстремально та дуже недоношених дітей) та внутрішньошлуночкових крововиливів ($p=0,009$ для дуже недоношених немовлят), покращуючи фізичний розвиток ($p=0,048$ та $p=0,000$, відповідно), зменшуючи тривалість госпіталізації ($p=0,037$ та $p=0,000$) та потребу тривалої вентиляційної підтримки ($p=0,045$ у дуже недоношених немовлят), та сприяючи грудному вигодовуванню ($p=0,020$ у дуже недоношених).

10. Нейро-розвитковий догляд з контактом шкіра до шкіри покращує психомоторний та неврологічний статус передчасно народжених немовлят у скоригованому віці 24–30 місяців, зокрема у сфері спілкування ($p=0,012$), дрібної моторики ($p=0,031$), вміння вирішення проблем ($p=0,049$) та особистісно-соціального розвитку й соціальної взаємодії ($p=0,031$), а також сприяє зниженню рівня патології, що призводить до інвалідності (дитячий церебральний параліч, розлади аутистичного спектру), $p=0,049$.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Передчасно народжені діти, які знаходяться на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії, потребують клініко-лабораторного оцінювання болю та своєчасного знеболення на всіх етапах діагностично-лікувального процесу. Для оцінки хронічного болю у передчасно народжених немовлят рекомендовано використання шкали EDIN (Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né – шкала неонатального болю та дискомфорту) та неінвазивні методики визначення рівня допаміну, β -ендорфіну, серотоніну у сечі.

2. Для оцінки стресу у передчасно народжених дітей, які знаходяться на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії, рекомендовано неінвазивне визначення рівня кортизолу у слині або сечі, що є рівноцінним, та окситоцину, мелатоніну у сечі.

3. З метою зменшення хронічного стресу та болю у передчасно народжених немовлят у відділенні інтенсивної терапії новонароджених необхідно рекомендувати контакт шкіра до шкіри, який слід розпочинати якомога раніше (з перших днів перебування у відділенні), проводити його щоденно й тривало (більше 3 годин на добу).

4. Контакт шкіра до шкіри є фундаментальною основою нейро-розвиткового догляду, що створює цілюще середовище для новонародженого у відділенні інтенсивної терапії, мінімізує стрес та біль, забезпечує правильне позиціонування дитини, захищає її сон, дає можливість продовжити взаємозв'язок з матір'ю та підтримує грудне вигодовування.

5. З метою покращення ранніх та віддалених наслідків виходжування передчасно народжених немовлят у відділенні інтенсивної терапії слід використовувати нейро-розвитковий догляд з контактом шкіри до шкіри.

6. Для зменшення батьківського стресу у відділенні інтенсивної терапії новонароджених рекомендується контакт шкіра до шкіри, залучення батьків до щоденного догляду за немовлям, фізичного контакту, близькості між матір'ю і дитиною та психологічна й емоційна підтримка.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Casper C, Sarapuk I, Pavlyshyn H. Regular and prolonged skin-to-skin contact improves short-term outcomes for very preterm infants: A dose-dependent intervention. Arch Pediatr. 2018;25(8):469-475. doi: 10.1016/j.arcped.2018.09.008.

(SCOPUS, Q3) *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку. Співавтори проф. Pavlyshyn H. та проф. Casper C. надавали консультативну допомогу).*

2. Павлишин ГА, Кліщ ОВ, Сарапук ІМ. Оцінка оксидативного стресу в передчасно народжених дітей у ранньому неонатальному періоді. Проблеми клінічної педіатрії. 2019;4(46):6-13. doi: 10.24144/1998-6475.2019.46.6-13. *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку. Співавтори проф. Павлишин Г.А. надавала консультативну допомогу, Кліщ О.В. брала участь у проведенні дослідження).*

3. Павлишин ГА, Кліщ ОВ, Сарапук ІМ, Козак КВ. Ранні неонатальні наслідки у передчасно народжених немовлят менше 32 тижнів гестації. Проблеми клінічної педіатрії. 2020;1-2(47-48):13-25. doi: 10.24144/1998-6475.2020.47-48.13-25. *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку. Співавтори проф. Павлишин Г.А. надавала консультативну допомогу, Кліщ О.В. та Козак К.В. брали участь у проведенні дослідження).*

4. Сарапук ІМ, Павлишин ГА, Боршевська-Корнацька М-К, Кліщ ОВ. Проблеми виходжування передчасно народжених немовлят та можливості їх вирішення Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;1:23-30. doi: 10.11603/24116-4944.2020.1.11479. *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку. Співавтори проф. Павлишин Г.А та Боршевська-Корнацька М.-К надавали консультативну допомогу, Кліщ О.В. брала участь у проведенні дослідження).*

5. Павлишин ГА, Кліщ ОВ, Сарапук ІМ. Клітинний енергодефіцит у передчасно народжених в ранньому неонатальному періоді. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;1(35):22-27. doi: 10.24061/2413-4260.X.1.35.2020.3. *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку. Співавтори проф. Павлишин Г.А. надавала консультативну допомогу, Кліщ О.В. брала участь у проведенні дослідження).*

6. Klishch OV, Pavlyshyn HA, Kozak KV, Sarapuk IM. Predictors of adverse outcomes in preterm infants in the early neonatal period. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(10):364-373. doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.035. *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку. Співавтори проф. Pavlyshyn H.A. надавала консультативну допомогу, Klishch O.V. та Kozak K.V. брали участь у проведенні дослідження).*

7. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Kozak K, Klishch O. Diagnostic value of markers of oxidative stress and metabolic disorders in preterm infants in the early neonatal period. *Paediatr Croat.* 2021;65:7-12. doi: 10.13112/PC.2021.2. **(SCOPUS, Q4)** *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку. Співавтори проф. Pavlyshyn H.A. надавала консультативну допомогу, Kozak K.V. та Klishch O.V. брали участь в проведенні дослідження).*

8. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Casper C, Makieieva N. Kangaroo mother care can improve the short-term outcomes of very preterm infants. *J Neonatal Perinatal Med.* 2021;14(1):21-28. doi: 10.3233/NPM-200455. **(SCOPUS, Q3)** *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку. Проф. Pavlyshyn H, проф. Casper C, проф. Makieieva N. надавали консультативну допомогу).*

9. Pavlyshyn H, Bokinić R, Borszewska-Kornacka MK, Sarapuk I, Horishna I. Neonatal outcomes of preterm infants depending on the care approaches. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2021;56(1):43-50. doi: 10.31688/ABMU.2021.56.1.05. **(SCOPUS, Q4)** *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку. Проф. Pavlyshyn H., проф. Borszewska-Kornacka M.K. надавали консультативну допомогу, проф. Bokinić R. та Horishna I. брали участь у проведенні дослідження).*

10. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Horishna I, Slyva V, Skubenko N. Skin-to-skin contact to support preterm infants and reduce NICU-related stress. *Int J Dev Neurosci.* 2022;82(7):639-645. doi: 10.1002/jdn.10216. Epub 2022 Jul 22. **(SCOPUS, Q3)** *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку. Проф. Pavlyshyn H. надавала консультативну допомогу, Horishna I., Slyva V., Skubenko N. надавали технічну в проведенні дослідження).*

11. Sarapuk I, Pavlyshyn H. Assessment and Correction of Stress in Preterm Infants and Their Mothers. *Turk Arch Pediatr (Turk Pediatri Arsivi).* 2022;57(2):146-150. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2022.21158. **(SCOPUS, Q3)** *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку. Проф. Pavlyshyn H. надавала консультативну допомогу).*

12. Павлишин ГА, Сарапук ІМ, Сатурська УВ, Скубенко НВ, Зайцева ТЮ. Оцінка материнського стресу у відділенні інтенсивної терапії новонароджених. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2022;12(1):14-20. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.3> **(SCOPUS, Q4)** *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки,*

підготовлено статтю до друку. Проф. Павлишин Г.А. надавала консультативну допомогу, Сатурська У.В., Скубенко Н.В., Зайцева Т.Ю. брали участь у проведенні дослідження).

13. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Satura U. Maternal Stress Experience in the Neonatal Intensive Care Unit after Preterm Delivery. *Am J Perinatol.* 2022 Aug 27. doi: 10.1055/s-0042-1747942. Online ahead of print. **(SCOPUS, Q1)** *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку. Проф. Pavlyshyn H. надавала консультативну допомогу, Satura U. брала участь у проведенні дослідження).*

14. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Kozak K. Peculiarities of melatonin levels in preterm infants. *Wien Klin Wochenschr.* 2022. doi: 10.1007/s00508-022-02109-9. Online ahead of print. **(SCOPUS, Q3)** *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку. Pavlyshyn H. надавала консультативну допомогу, Kozak K. брала участь у проведенні дослідження).*

15. Павлишин ГА, Сарапук ІМ. Розвитковий статус передчасно народжених немовлят залежно від типу догляду. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;2:5-11. doi: 10.11603/24116-4944.2022.2.13427. *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку. Проф. Павлишин Г.А. надавала консультативну допомогу).*

16. Павлишин ГА, Сарапук ІМ, Сатурська УВ. Материнський стрес у ВІТН під час пандемії COVID-19. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2022;3(45):42-47. doi: 10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.6 **(SCOPUS, Q4)** *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку. Проф. Павлишин Г.А. надавала консультативну допомогу, Сатурська У.В. брала участь у проведенні дослідження).*

17. van Veenendaal NR, Labrie NHM, Mader S, van Kempen AAMV, van der Schoor SRD, van Goudoever JB....Sarapuk I. CROWN Study Group. An international study on implementation and facilitators and barriers for parent-infant closeness in neonatal units. *Pediatr Investig.* 2022;00:1-10. doi: 10.1002/ped4.12339. **(SCOPUS, Q3)** *(Здобувачем проведено дослідження, редагування статті. Співавтори брали участь у проведенні дослідження).*

18. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Tscherning C, Slyva V. Developmental care advantages in preterm infants management. *Journal of Neonatal Nursing.* 2023;29(1):117-122. doi: 10.1016/j.jnn.2022.03.008. **(SCOPUS, Q3)** *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку. Проф. Pavlyshyn H. та проф. Tscherning C. надавали консультативну допомогу, Slyva V. брала участь у проведенні дослідження).*

19. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Kozak K. The relationship of melatonin concentration in preterm infants and adverse outcomes in the late neonatal period. *Biochem Med (Zagreb)*. 2023;33(1):010706. doi: 10.11613/BM.2023.010706 **(SCOPUS, Q3)** *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку. Проф. Pavlyshyn H. надавала консультативну допомогу, Kozak K. брала участь у проведенні дослідження).*

20. Pavlyshyn H, Sarapuk I. Skin-to-skin contact – an effective intervention on pain and stress reduction in preterm infants. *Front Pediatr*. 2023;11:1148946. doi: 10.3389/fped.2023.1148946. **(SCOPUS, Q1)** *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку. Проф. Pavlyshyn H. надавала консультативну допомогу).*

21. Pavlyshyn H.A., Sarapuk I.M., Kozak K.V., Zaitseva T.Yu. Peculiarities of chronic pain and pain-related stress markers in preterm infants. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 2023;1(47):4-11. doi: 10.24061/2413-4260.Xiii.1.47.2023.1 **(SCOPUS, Q4)** *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку. Проф. Pavlyshyn H.A. надавала консультативну допомогу, Kozak K.V. та Zaitseva T.Yu. брали участь у проведенні дослідження).*

22. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Klishch O. The impact of skin-to-skin contact on the nosocomial infection incidence in preterm newborns. *Standardy Medyczne/Pediatrica*. 2017;14(4):668. *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, підготовлено тези до друку. Проф. Pavlyshyn H. надавала консультативну допомогу, Klishch O. брала участь у проведенні дослідження).*

23. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Klishch O. Skin-to-skin contact in extremely preterm newborns. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. 2017;6(2):20/53-21/53. *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, описано й узагальнено результати, підготовлено тези до друку. Проф. Pavlyshyn H. надавала консультативну допомогу, Klishch O. брала участь у проведенні дослідження).*

24. Pavlyshyn H, Sarapuk I. The efficiency of early skin-to-skin contact in extremely and very preterm newborns. *Developmental Period Medicine*. 2017;21(suppl.):28-29. *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, описано й узагальнено результати, підготовлено тези до друку. Проф. Pavlyshyn H. надавала консультативну допомогу).*

25. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Klishch O. What does affect the efficacy of skin-to-skin contact in preterm infants? *Standardy Medyczne/Pediatrica*. 2018;15(4):711. *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, описано й узагальнено результати, підготовлено тези до друку. Проф. Pavlyshyn H. надавала консультативну допомогу, Klishch O. брала участь у проведенні дослідження).*

26. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Klishch O. Developmental care – important component of preterm infants management (Abstract ID 62). In: ICCN Congress: Abstract book; 2019 Jul 09–11; Venice, Italy. Venice; 2019. p. 101. *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, описано й узагальнено результати, підготовлено тези до друку. Проф. Pavlyshyn H. надавала консультативну допомогу, Klishch O. брала участь у проведенні дослідження).*

27. Pavlyshyn H, Voloshyn S, Sarapuk I. Impact of care and feeding on the physical development of preterm infants. (Abstract ID 98). In: ICCN Congress: Abstract book; 2019 Jul 09–11; Venice, Italy. Venice; 2019. p. 108. *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, описано й узагальнено результати, підготовлено тези до друку. Проф. Pavlyshyn H. надавала консультативну допомогу, Voloshyn S. брала участь у проведенні дослідження).*

28. Павлишин ГА, Сарапук ІМ, Кліщ ОВ. Контакт шкіри-до-шкіри у виходжуванні передчасно народжених немовлят. В: Матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф., присв. 165-річчю від дня народження І. Я. Горбачевського. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 13 червня 2019 року; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019. с. 76. *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, описано й узагальнено результати, підготовлено тези до друку. Проф. Павлишин Г.А. надавала консультативну допомогу, Кліщ О.В. брала участь у проведенні дослідження).*

29. Сарапук І, Волошин С, Рудь Н, Кулинич О. Особливості виходжування та фізичний розвиток передчасно народжених немовлят. В: Матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф., присв. 165-річчю від дня народження І. Я. Горбачевського. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 13 червня 2019 року; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019. с. 76. *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, описано й узагальнено результати, підготовлено тези до друку. Волошин С., Рудь Н., Кулинич О. брали участь у проведенні дослідження).*

30. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Skubenko N. Parenteral stress in NICU – who suffer greater: mother or father. 2019;86:53. *Pediatr Res.* 2019 Sep;86(Suppl 1):53. doi: 10.1038/s41390-019-0521-6. *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, описано й узагальнено результати, підготовлено тези до друку. Проф. Pavlyshyn H. надавала консультативну допомогу, Skubenko N. надавала технічну допомогу у проведенні дослідження).*

31. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Klishch O. Skin-to-skin contact – what is the optimal duration for premature infants? (Abstract ID 492). In: Poster Walks Abstracts: 3rd Congress of Joint European Neonatal Societies; 2019 Sep 17-21; Maastricht, Netherlands. Maastricht; 2019. p.155. *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, описано й узагальнено результати, підготовлено тези до друку. Проф. Pavlyshyn H. надавала консультативну допомогу, Klishch O. брала участь у проведенні дослідження).*

32. Sarapuk I, Nwosu O, Klishch O. Glucose administration for procedural pain in neonates. In: Biomedical Perspectives: Abstract book of International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists,

October 16-18, 2019; Sumy. Sumy State University; 2019. p. 159. *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, описано й узагальнено результати, підготовлено тези до друку. Nwosu O. та Klishch O. брали участь у проведенні дослідження).*

33. Павлишин ГА, Сарапук ІМ, Кліщ ОВ, Слива ВВ, Горішня ІЛ, Стельмах ХІ. Оксидативний стрес як предиктор ранніх несприятливих наслідків у передчасно народжених дітей. В: Матеріали підсумкової LXIII наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 12 червня 2020 року; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020. с. 53-54. *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, описано й узагальнено результати, підготовлено тези до друку. Проф. Павлишин Г.А. надавала консультативну допомогу, Кліщ О.В., Слива В.В., Горішня І.Л., Стельмах Х.І. брали участь в проведенні дослідження).*

34. Pavlyshyn H, Sarapuk I. Kangaroo mother care reduces the stress and balances the maternal hormonal status (Abstract ID 465). In: Abstract book of jENS 2021 – 4th joint European Neonatal Societies Congress; 14-18 September 2021, Live online. 2021. Available from: www.mcascientificevents.eu/jens/wp-content/uploads/sites/14/2021/08/POSTER-SESSION-5-%E2%80%93-NURSING.pdf *(Здобувачем проаналізовано джерела літератури, описано й узагальнено результати, підготовлено тези до друку. Проф. Pavlyshyn H. надавала консультативну допомогу).*