

Міністерство охорони здоров'я України
Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

САРАПУК ІРИНА МИРОСЛАВІВНА

УДК: 616.831-053.31-083/-084

ДИСЕРТАЦІЯ
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»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

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

_____ І. М. Сарапук

Тернопіль – 2023

АНОТАЦІЯ

Сарапук І. М. Неонатальний інтегральний нейро-розвитковий догляд для передчасно народжених дітей: передумови, складові, їх патогенетичні механізми, ранні та віддалені наслідки. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступення доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я, Тернопіль, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я, Тернопіль, 2023.

Дисертаційна робота присвячена питанням оптимізації надання медичної допомоги передчасно народженим дітям шляхом створення інтегральної нейро-розвиткової моделі догляду, та покращення ранніх (стабілізація вітальних функцій, запобігання розвитку інфекційної та соматичної патології, пов'язаної із передчасним народженням) і віддалених результатів (виживання, захворюваність, інвалідність, фізичний, моторний, мовленнєвий та когнітивний розвиток, тривалість грудного вигодовування) виходжування даної когорти немовлят.

Дизайн дослідження включав 6 етапів: вивчення основних проблем передчасно народжених дітей та шляхів покращення результатів їх виходжування (літературний пошук та аналітичний огляд сучасної літератури) з наступним визначенням мети і завдань, обґрунтування методів дослідження; ретроспективний порівняльний аналіз виходжування передчасно народжених дітей у регіональних та європейських (Польща, Франція) перинатальних центрах (307 передчасно народжених немовлят з гестаційним віком (ГВ) менше 32 тижні); проспективне вивчення клінічної ефективності контакту шкіра до шкіри (КШШ) (78 немовлят з ГВ менше 32

тижні); проспективне дослідження неонатального стресу та болю у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) у передчасно народжених немовлят з корекцією їх показників за допомогою контакту шкіра до шкіри (140 передчасно народжених немовлят з ГВ менше 34 тижнів); проспективне дослідження батьківського стресу у ВІТН та його корекція за допомогою контакту шкіра до шкіри (122 матерів передчасно народжених дітей); впровадження та оцінка ефективності неонатальної інтегральної нейро-розвиткової моделі догляду за передчасно народженими дітьми шляхом вивчення ранніх (210 немовлят із гестаційним віком менше 32 тижнів) та віддалених результатів виходжування (64 дитини із скоригованим віком 24-30 місяців).

Порівняльний аналіз особливостей виходжування передчасно народжених дітей у регіональних та європейських перинатальних центрах включав 119 дітей Тернопільського перинатального центру (ТПЦ), які мали стандартний догляд, 110 немовлят Варшавського перинатального центру (ВПЦ), Польща, які у догляді мали елементи розвиткового догляду та 78 дітей Тулузького перинатального центру (ТулПЦ), Франція, які виходжувалися із застосуванням комплексної програми нейро-розвиткового догляду.

Результати аналізу показали, що у дітей ТПЦ у порівнянні з ВПЦ переважали випадки пізнього сепсису як серед екстремально недоношених немовлят (ЕНН), так і дуже недоношених немовлят (ДНН) ($p=0,002$ та $p=0,030$ відповідно), внутрішньошлункових крововиливів (ВШК) I-II ст. ($p=0,030$) й постнатальної затримки фізичного розвитку (ПЗФР) ($p=0,035$) у ЕНН, некротизуючого ентероколіту (НЕКу) ($p<0,001$) у ДНН, більшою була тривалість парентерального харчування (ПХ) ($p=0,005$ та $p=0,001$ у ЕНН і ДНН).

У ТПЦ у порівнянні з ТулПЦ серед передчасно народжених немовлят з екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ) переважали випадки пізнього

сепсису ($p=0,039$), перивентрикулярної лейкомаляції ($p=0,043$); серед дітей з дуже низькою масою тіла (ДНМТ) – ретинопатія недоношених III ст. ($p=0,029$), порушення харчової толерантності ($p<0,001$); більшою була тривалість штучної вентиляції легень (ШВЛ) й антибактеріальної терапії ($p=0,043$; $p<0,001$ та $p<0,001$; $p<0,001$ для дітей з ЕНМТ і ДНМТ, відповідно) та ПХ ($p=0,038$ для дітей з ДНМТ); меншим був добовий приріст маси тіла ($p=0,004$ та $p=0,011$ для дітей з ЕНМТ і ДНМТ, відповідно).

Отже, використання комплексного нейро-розвиткового догляду та його елементів покращує результати виходжування передчасно народжених: знижує частоту пізнього сепсису, НЕКу, ретинопатії недоношених, ПЗФР, зменшує потребу тривалої ШВЛ, ПХ й антибактеріальної терапії.

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). Доведено, що ранній КШШ в ЕНН знижує ризик виникнення БЛД в 11 разів ($p=0,011$), пізнього сепсису у 6,5 разів ($p=0,043$) та асоціюється з меншою частотою холестазу ($p=0,022$); регулярний КШШ знижує ризик пізнього сепсису у 14,3 рази ($p=0,021$); тривалий КШШ знижує ризик пізнього сепсису у 7 разів ($p=0,031$) та підвищує ймовірність тривалого грудного вигодовування у 7 разів ($p=0,031$).

У ДНН ранній КШШ знижує ризик виникнення БЛД у 16,7 рази ($p=0,003$) і пізнього сепсису у 6 разів ($p=0,016$) та асоціюється з меншою частотою НЕКу ($p=0,012$), холестазу ($p=0,012$), меншою тривалістю парентерального харчування ($p=0,008$); регулярний КШШ підвищує ймовірність тривалого грудного вигодовування у 4,7 рази ($p=0,021$); тривалий КШШ знижує ризик пізнього сепсису в 11 разів ($p=0,032$) та підвищує ймовірність тривалого грудного вигодовування у 3,7 рази ($p=0,028$).

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 19 екстремально недоношених немовлят (13,6 %), 72 дуже недоношених (51,4 %) та 49 помірно недоношених (35 %). Визначення показників стресу (кортизолу, окситоцину, мелатоніну, 8-епі-простагландину) проводили у слині та сечі до КШШ та після даної інтервенції.

Результати дослідження показали, що рівні кортизолу в слині та сечі немовлят асоціювалися із ГВ ($p=0,040$ 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 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 асоціювався з ГВ ($p=0,026$), РДС ($p=0,048$) та корелював із показниками за шкалою Апгар ($r=0,32$; $p<0,001$). Доведено кореляційний зв'язок рівнів кортизолу (слина, сеча) і мелатоніну з ГВ ($r=-0,32$, $p=0,017$; $r=-0,30$, $p=0,049$ і $r=0,23$; $p=0,012$, відповідно).

Результати дослідження показали, що КШШ 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 окситоцину (38,20 [28,78; 56,04] пг/мл проти 57,00 [36,55; 88,49] пг/мл), $p=0,008$) і мелатоніну (3,92 [2,46; 6,08] нг/мл проти 5,48 [3,41; 9,09] нг/мл), $p<0,001$).

Встановлено, що передчасно народжені діти у ВІТН відчують виражений біль, що підтверджено показниками шкали EDIN та підвищеним рівнем допаміну, зниженим рівнем β -ендорфіну та серотоніну в сечі.

Рівень допаміну у сечі немовлят асоціювався із ступенем тяжкості дихальних розладів ($p=0,049$), потребою у ШВЛ ($p=0,030$). Рівень β -ендорфіну був нижчим у дітей із судомним синдромом ($p=0,039$).

Доведено, що КШШ 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, $p=0,011$).

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); $p_{(s1-s2)}<0,001$, $p_{(s1-s3)}<0,001$, $p_{(s2-s3)}<0,001$).

Показники материнського стресу залежали від тяжкості стану дитини (наявність судом ($p=0,007$), потреби ШВЛ ($p=0,042$)), кількості візитів у ВІТН ($p=0,049$), грудного вигодовування ($p=0,012$) та корелювали з віком матері ($r=0,189$; $p=0,040$).

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, $p<0,001$).

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.

Встановлено, що виходжування передчасно народжених немовлят за допомогою запропонованої моделі покращує ранні результати в ЕНН та ДНН, знижуючи частоту пізнього сепсису ($p=0,049$ і $p=0,041$ для ЕНН та ДНН), ВШК ($p=0,009$ для ДНН), покращуючи фізичний розвиток ($p=0,048$ і $p=0,000$, відповідно), зменшуючи тривалість госпіталізації ($p=0,037$ та $p=0,000$), потребу тривалої ШВЛ ($p=0,045$ у ДНН), сприяючи грудному вигодовуванню ($p=0,020$ у ДНН).

Запропонована модель покращує психомоторний та неврологічний статус передчасно народжених немовлят у скоригованому віці 24–30 місяців, визначений за допомогою ASQ-3 опитувальника, 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 ($p=0,031$), і сприяє зниженню рівня патології, що призводить до інвалідності (дитячий церебральний параліч, розлади аутистичного спектру), $p=0,049$.

Наукова новизна дослідження 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 КШШ у зниженні ризику розвитку пізнього сепсису, БЛД, порушень з боку

системи травлення та підтримці грудного вигодовування у екстремально та дуже недоношених немовлят.

Вперше вивчено клінічні та параклінічні детермінанти болю та стресу у передчасно народжених дітей, їх взаємозв'язок з ГВ та тяжкістю стану немовлят. Показано, що дана когорта новонароджених дітей переживає стрес та піддається впливу больового синдрому у ВІТН, 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 ВІТН, виокремлено фактори, що сприяють його посиленню. Доведено ефективність корекції батьківського стресу за допомогою КШШ.

Практичне значення отриманих результатів полягає у впровадженні сучасної моделі нейро-розвиткового догляду у виходжування передчасно народжених немовлят, яка дозволяє зменшити розвиток ранніх ускладнень у даної когорти дітей (пізній сепсис, ВШК, ПЗФР), зменшити тривалість госпіталізації, потребу тривалої ШВЛ, 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. 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.

Ключові слова: передчасно народжені діти, нейро-розвитковий догляд, контакт шкіра до шкіри, неонатальний біль, стрес, батьківський стрес, відділення інтенсивної терапії новонароджених.

ABSTRACT

Sarapuk I. M. Neonatal integrated neuro-developmental care for preterm infants: prerequisites, components, their pathogenetic mechanisms, early and long-term outcomes. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the Doctor of Medicine degree in the specialty 14.01.10 – Pediatrics (22 «Health care»). – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

The dissertation is devoted to the issue of optimizing the provision of medical care to preterm infants by creating an integrated neuro-developmental care model to improve early (stabilization of vital functions, prevention of the infectious and somatic pathology associated with premature birth) and long-term outcomes (survival, morbidity, disability, physical, motor, communication and cognitive development, duration of breast-feeding) of these newborns.

The research design included 6 stages: study of the main problems of preterm infants and ways to improve the outcomes (literature search and analytical review of updated literature) followed by definition of the goal and objectives, justification of research methods; a retrospective comparative analysis of the preterm infants care in regional and European (Poland, France) perinatal centers

(307 preterm newborns with a gestational age (GA) of less than 32 weeks); a prospective study of the clinical effectiveness of skin-to-skin contact (SSC) (78 infants with GA less than 32 weeks); a prospective study of neonatal stress and pain in the neonatal intensive care unit (NICU) in preterm infants and its management with skin-to-skin contact (140 preterm neonates with GA less than 34 weeks); a prospective study of parental stress in the neonatal intensive care unit and its management with skin-to-skin contact (122 mothers of preterm children); an implementation of the neonatal integrated neuro-developmental care model for preterm infants and the evaluation of its effectiveness by studying the early (210 infants with GA less than 32 weeks) and long-term outcomes (64 children with the corrected age of 24-30 months).

A comparative analysis of the care characteristics of the preterm infants in regional and European (Poland, France) perinatal centers included 119 neonates from the Ternopil Perinatal Center (TPC), who received standard care, 110 infants from the Warsaw Perinatal Center (WPC), Poland, who received elements of developmental care, and 78 newborns from the Toulouse Perinatal Center (ToulPC), France, who were managed using a complex program of neuro-developmental care.

The results showed that in TPC group, in comparison with the WPC the cases of late-onset sepsis prevailed both among extremely preterm infants (EPI) and very preterm infants (VPI) ($p=0.002$ and $p=0.030$, respectively), intraventricular hemorrhage (IVH) I-II degree ($p=0.030$) and postnatal growth failure (PGF) ($p=0.035$) in EPI, necrotizing enterocolitis (NEC) ($p<0.001$) in VPI, the duration of parenteral nutrition (PN) was longer ($p=0.005$ and $p=0.001$ in EPI and VPI).

In Ternopil perinatal center, in comparison with Toulouse perinatal center the cases of late-onset sepsis ($p=0.039$) and periventricular leukomalacia ($p=0.043$) prevailed in extremely low birth weight (ELBW) infants; retinopathy of prematurity III stage ($p=0.029$) and feeding intolerance ($p<0.001$) prevailed in very

low birth weight (VLBW) infants; the duration of mechanical ventilation (MV) and antibacterial therapy was longer in ELBW and VLBW infants ($p=0.043$; $p<0.001$ and $p<0.001$; $p<0.001$, respectively) and parenteral nutrition was longer in VLBW neonates ($p=0.038$); less daily weight gain was observed in ELBW and VLBW neonates ($p=0.004$ and $p=0.011$, respectively).

Therefore, the complex neuro-developmental care and its elements improve the preterm infants' outcomes: it reduces the frequency of late-onset sepsis, NEC, retinopathy of prematurity, PGF, decreases the need for long-term mechanical ventilation, parenteral nutrition and antibacterial therapy.

The study of the clinical effectiveness of skin-to-skin contact (SSC), including its regularity, duration, and timing of onset in preterm infants were performed with 26 extremely preterm infants (EPI) and 52 very preterm infants (VPI). It has been proven that early SSC in EPI reduces the risk of BPD by 11 times ($p=0.011$), late-onset sepsis by 6.5 times ($p=0.043$) and was associated with a lower frequency of cholestasis ($p=0.022$); regular SSC reduces the risk of late-onset sepsis by 14.3 times ($p=0.021$); prolonged SSC reduces the risk of late-onset sepsis by 7 times ($p=0.031$) and increases the probability of long-lasting breastfeeding by 7 times ($p=0.031$).

In very preterm infants, early SSC reduces the risk of BPD by 16.7 times ($p=0.003$) and late-onset sepsis by 6 times ($p=0.016$) and was associated with a lower frequency of NEC ($p=0.012$), cholestasis ($p=0.012$), shorter duration of parenteral nutrition ($p=0.008$); regular SSC increases the probability of long-lasting breastfeeding by 4.7 times ($p=0.021$); prolonged SSC reduces the risk of late-onset sepsis by 11 times ($p=0.032$) and increases the probability of long-lasting breastfeeding by 3.7 times ($p=0.028$).

A prospective clinical and laboratory examination of 19 extremely preterm infants (13.6%), 72 very preterm infants (51.4%), and 49 moderately preterm infants (35%) was conducted to assess markers of stress and pain, their relationship with morbidity and neonatal factors and further correction of these indicators using

skin-to-skin contact. Determination of stress indicators (cortisol, oxytocin, melatonin, 8-epi-prostaglandin) was carried out in saliva and urine before and after SSC.

The study results showed that cortisol levels in the saliva and urine of infants were associated with GA ($p=0.040$ and $p=0.033$, respectively), the severity of respiratory disorders ($p=0.004$ and $p=0.048$, respectively), the need for mechanical ventilation ($p=0.019$ and $p<0.001$, respectively) and correlated with the Apgar score ($r=-0.29$, $p=0.002$ for cortisol in saliva and $r=-0.53$; $p<0.001$ for cortisol in urine). The level of 8-epi-prostaglandin was higher in EPI compared to those born after 28 weeks of gestation ($p=0.047$). The level of melatonin was associated with GA ($p=0.026$), RDS ($p=0.048$) and correlated with Apgar scores ($r=0.32$; $p<0.001$). A correlation between the levels of cortisol (saliva, urine) and melatonin with GA was proven ($r=-0.32$, $p=0.017$; $r=-0.30$, $p=0.049$ and $r=0.23$; $p=0.012$, respectively).

The study results showed that SSC decreased the stress in preterm infants by reducing cortisol level in saliva (0.330 [0.150 ; 0.800] $\mu\text{g/dL}$ and 0.122 [0.068 ; 0.223] $\mu\text{g/dL}$, $p=0.000$, pre- and post-intervention respectively) and urine (31.53 [16.29 ; 57.22] ng/ml and 24.21 [9.96 ; 30.60] ng/ml , $p=0.007$, respectively) with a simultaneous increase in the oxytocin (38.20 [28.78 ; 56.04] pg/ml and 57.00 [36.55 ; 88.49] pg/ml , $p=0.008$) and melatonin levels (3.92 [2.46 ; 6.08] ng/ml) and 5.48 [3.41 ; 9.09] ng/ml , $p<0,001$, respectively).

It was found that preterm children in the neonatal intensive care unit experience severe pain, which is confirmed by the EDIN scale and increased levels of dopamine, decreased levels of β -endorphin and serotonin in the urine.

The level of dopamine in the urine was associated with the severity of respiratory disorders ($p=0.049$), the need for mechanical ventilation ($p=0.030$). The level of β -endorphin was lower in neonates with convulsive syndrome ($p=0.039$).

It was proven that SSC reduces pain in preterm infants by reducing dopamine levels (104.80 [132.20 ; 183.70] pg/ml - before intervention vs. 85.99

[69.35; 112.20] pg/ml - after intervention, $p < 0.001$) and increasing β -endorphin levels (29.87 [20.61; 46.94]) pg/ml vs. 40.09 [26.81; 70.63] pg/ml, $p = 0.009$) and serotonin (22.30 [15.13; 31.65] ng/ml vs. 25.49 [20.45; 40.08] ng/ml, $p = 0.011$).

It was found that mothers of preterm infants admitted to the NICU experience significant stress that was confirmed by a questionnaire (Parental Stressor Scale: NICU (PSS: NICU)) and elevated cortisol level. Maternal total PSS: NICU score was 3.46 ± 0.71 . Parental Role Alteration was the most stressful (4.20 ± 0.79) followed by Infant Appearance and Behavior (3.51 ± 0.91). The least stressful was Sights and Sounds subscale (2.28 ± 0.95); $p_{(S1-S2)} < 0.001$, $p_{(S1-S3)} < 0.001$, $p_{(S2-S3)} < 0.001$. Maternal stress depended on the severity of the child's health status (presence of convulsions ($p = 0.007$), the need for mechanical ventilation ($p = 0.042$)), the number of visits to the intensive care unit ($p = 0.049$), breastfeeding ($p = 0.012$) and were correlated with the mother's age ($r = 0.189$; $p = 0.040$).

Skin-to-skin contact reduced stress in mothers of preterm infants by decreasing cortisol level ($0.188 [0.110, 0.361]$ $\mu\text{g/dL}$ vs. $0.096 [0.077, 0.156]$ $\mu\text{g/dL}$, pre- and post-intervention, $p < 0.001$).

A modern neonatal integrated model of the neuro-developmental care with the early, regular and long-lasting skin-to-skin contact based on the obtained results was proposed.

It was proven that the proposed model of the neuro-developmental care improves the early outcomes of extremely and very preterm infants, reducing the frequency of late-onset sepsis ($p = 0.049$ and $p = 0.041$ for EPI and VPI), IVH ($p = 0.009$ for VPI), improving physical development ($p = 0.048$ and $p = 0.000$, respectively), reducing the duration of hospitalization ($p = 0.037$ and $p = 0.000$), the need for long-term mechanical ventilation ($p = 0.045$ in VPI), promoting breastfeeding ($p = 0.020$ in VPI).

Neuro-developmental care model improves the psychomotor and neurological status of preterm infants at the corrected age of 24–30 months, in

particular in the area of communication ($p=0.012$), fine motor skills ($p=0.031$), problem solving skills ($p=0.049$) and personal-social development and social interaction ($p=0.031$), and also reduces the level of pathology that leads to disability (cerebral palsy, autistic spectrum disorders), $p=0.049$.

The scientific novelty of the study consists in obtaining new pathogenetic-based mechanisms of modern approaches to the preterm infants care using the neonatal integrated model of neuro-developmental care with the skin-to-skin contact as its main component. This model of care has been proven to improve the early and long-term outcomes of preterm infants. For the first time, a comparative analysis of the characteristics of preterm newborns' care in a regional perinatal center and European neonatology clinics (Poland, France) was carried out, the advantages and effectiveness of complex neuro-developmental care and its elements for these category of infants were shown.

For the first time, the effectiveness of early, regular and prolonged SSC in reducing the risk of late-onset sepsis, BPD, digestive system disorders, and supporting breastfeeding in extremely and very preterm infants has been proven.

For the first time, clinical and paraclinical determinants of pain and stress in preterm infants, their relationship with gestational age and child's health status severity were studied. It was shown that this cohort of newborns experienced stress and was exposed to the pain syndrome in the intensive care unit, which was confirmed by high EDIN scale scores and hormonal imbalance.

The influence of the fundamental component of the neuro-developmental care – skin-to-skin contact – on the stress and pain indicators in preterm infants has been confirmed. This intervention has been found to reliably reduce stress by decreasing the cortisol levels while simultaneously increasing oxytocin and melatonin levels, as well as reducing neonatal pain by decreasing dopamine levels and increasing β -endorphin and serotonin levels.

For the first time in Ukraine, the peculiarities of parental stress of preterm children treated in the intensive care unit were investigated; the factors

contributing to its increase were identified. The effectiveness of parental stress management with the skin-to-skin contact has been proven.

The practical significance of the obtained results is the implementation of a modern model of neuro-developmental care for the preterm infants, which allows to reduce the development of early complications in this cohort of children (late-onset sepsis, intraventricular hemorrhages, postnatal growth failure), reduces the duration of hospital stay, the need for long-term mechanical ventilation, decreases the stress and pain severity, helps to support breastfeeding. At the same time, neonatal integrated neuro-developmental care with skin-to-skin contact as its fundamental component, reduces adverse consequences in the postnatal period, in particular, improves the psychomotor and neurological status of preterm infants at the corrected age of 24–30 months, promotes a full-fledged harmonious physical, cognitive and psycho-emotional development, reduces the level of pathology that leads to disability. The proposed model of the care for extremely and very preterm neonates contributes to the reduction of parental stress, provides psychological support for mothers in overcoming stress after premature delivery, and is the basis for the family-integrated care implementation.

Key words: preterm infants, neuro-developmental care, skin-to-skin contact, neonatal pain, stress, parental stress, neonatal intensive care unit.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні результати дослідження:

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).**

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.
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.
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.
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
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
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. Paediatr Croat. 2021;65:7-12. doi: 10.13112/PC.2021.2. **(SCOPUS, Q4)**
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)**
9. Pavlyshyn H, Bokiniec 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)**

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 Nov;82(7):639-645. doi: 10.1002/jdn.10216. Epub 2022 Jul 22. **(SCOPUS, Q3)**

11. Sarapuk I, Pavlyshyn H. Assessment and Correction of Stress in Preterm Infants and Their Mothers. Turk Arch Pediatr (Turk Pediatri Arsivi). 2022 Mar;57(2):146-150. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2022.21158. **(SCOPUS, Q3)**

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)**

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)**

14. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Kozak K. Peculiarities of melatonin levels in preterm infants. Wien Klin Wochenschr. 2022 Nov 24. doi: 10.1007/s00508-022-02109-9. Online ahead of print. **(SCOPUS, Q3)**

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

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)**

17. van Veenendaal NR, Labrie NHM, Mader S, van Kempen AAMV, van der Schoor SRD, van Gou-doever 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)**

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)**

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)**

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)**

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)**

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

22. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Klishch O. The impact of skin-to-skin contact on the nosocomial infection incidence in preterm newborns. *Standardy Medyczne/ PEDIATRIA.* 2017;14(4):668.

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.

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.

25. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Klishch O. What does affect the efficacy of skin-to-skin contact in preterm infants? *Standardy Medyczne/Pediatrics*. 2018;15(4):711.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, одиниць, термінів.....		24
Вступ.....		26
Розділ 1 Передчасно народжені діти: проблеми та перспективи (огляд літератури)		36
1.1	Передчасно народжені діти: епідеміологія, сучасні тенденції, ранні та віддалені наслідки.....	36
1.2	Виходжування передчасно народжених немовлят із використанням нейро-розвиткового догляду.....	41
1.3	Кенгурування як метод виходжування передчасно народжених немовлят – історія, переваги та особливості.	54
1.4	Біль та стрес у передчасно народжених немовлят – прояви, наслідки та шляхи його купування.....	60
1.5	Проблема батьківського стресу у відділенні інтенсивної терапії новонароджених.....	80
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження.....		85
2.1	Дизайн дослідження.....	85
2.2	Методи дослідження.....	91
2.3	Статистичний аналіз результатів дослідження.....	103
Розділ 3 Порівняльна характеристика особливостей виходжування передчасно народжених дітей за допомогою нейро-розвиткового та стандартного доглядів.....		106
3.1	Ефективність використання елементів нейро-розвиткового догляду для виходжування передчасно народжених дітей.....	107

3.2	Ефективність використання нейро-розвиткового догляду з програмою NIDCAP для виходжування передчасно народжених дітей.....	116
Розділ 4 Клінічна ефективність контакту шкіри до шкіри у передчасно народжених немовлят.....		129
Розділ 5 Оцінка й корекція стресу та болю у передчасно народжених дітей.....		151
5.1	Клінічна характеристика обстежуваних передчасно народжених немовлят.....	151
5.2	Рівень стресу у передчасно народжених немовлят у відділенні інтенсивної терапії новонароджених та його корекція за допомогою контакту шкіра до шкіри.....	158
5.3	Вивчення клінічних і лабораторних показників болю у передчасно народжених, їх корекція.....	187
Розділ 6 Оцінка материнського стресу у відділенні інтенсивної терапії новонароджених та ефективність контакту шкіри до шкіри у його зниженні.....		205
Розділ 7 Ранні та віддалені наслідки виходжування передчасно народжених немовлят з використанням нейро-розвиткового догляду.....		218
7.1	Впровадження моделі нейро-розвиткового догляду для виходжування передчасно народжених немовлят у практику неонатологічних відділень Тернопільської області.....	218
7.2	Ранні наслідки виходжування передчасно народжених немовлят з використанням нейро-розвиткового догляду з контактом шкіра до шкіри.....	219

7.3	Віддалені наслідки виходжування передчасно народжених немовлят з використанням нейро-розвиткового догляду з контактом шкіра до шкіри.....	227
Розділ 8 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....		240
Висновки.....		282
Практичні рекомендації.....		286
Список використаних джерел		288
Додатки		348

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АТ – артеріальний тиск

БЛД – бронхолегенева дисплазія

ВІТН – відділення інтенсивної терапії новонароджених

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВПЦ – Варшавський перинатальний центр

ВУІ – внутрішньо-утробна інфекція

ВШ – відношення шансів

ВШК – внутрішньо-шлуночковий крововилив

ГГНЗ – гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози,

ЕЕГ – електроенцефалограма

ЕНМТ – екстремально низька маса тіла

ЕНН – екстремально недоношені немовлята

ЕТТ – ендотрахеальна трубка

ДІ – довірчий інтервал

ДНН – дуже недоношені немовлята

ДНМТ – дуже низька маса тіла

КШШ – контакт шкіра до шкіри

МРТ – магнітно-резонансна томографія

НЕК – некротичний ентероколіт

НМТ – низька маса тіла

НРД – нейро-розвитковий догляд

РД – розвитковий догляд

РДС – респіраторний дистрес-синдром

РПН – ретинопатія передчасно народжених

ПЗФР – постнатальна затримка фізичного розвитку

ПХ – парентеральне харчування

СД – стандартний догляд

ТПЦ – Тернопільський перинатальний центр

ТулПЦ – Тулузький перинатальний центр

ШВЛ – штучна вентиляція легень

ЧД – частота дихання

ЧСС – частота серцевих скорочень

EDIN – Echelle Douleur Inconfort Nouveau-Né (шкала неонатального болю та дискомфорту)

IQ – intelligence quotient (коефіцієнт інтелекту)

Lq – lower quartile (нижній кuartиль)

Me – медіана

NIDCAP (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program - Індивідуальна програма розвитку догляду та оцінки новонароджених)

PSS: NICU – Parental Stressor Scale: neonatal intensive care unit (шкала оцінки батьківського стресу у відділенні інтенсивної терапії новонароджених)

SD – standard deviation (стандартне відхилення)

SpO₂ – сатурація

Uq – upper quartile (нижній кuartиль)

ВСТУП

Актуальність теми. Передчасні пологи залишаються важливим пріоритетом охорони здоров'я у всьому світі [1, 2]. На сьогодні кількість передчасно народжених дітей зростає в усьому світі. Так, за даними ВООЗ близько 15 млн дітей щороку народжуються передчасно, це більше однієї дитини із десяти [1, 3]. 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 [3]. В Україні цей показник коливається від 4,64 % у 2000 році до 5,68 % у 2021 році на фоні зменшення загальної чисельності новонароджених дітей [4]. У Тернопільській області частка передчасно народжених немовлят зросла з 3,65 % до 4,80 % впродовж цього періоду [5].

Водночас зростає і рівень захворюваності та ускладнень, пов'язаних з передчасним народженням [6, 7, 8, 9]. 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 увесь 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 [10, 11, 12, 13]. Окрім того, дана когорта немовлят мають порушення нервово-психічного та соціально-емоційного розвитку [14, 15, 16]. 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 [17, 18, 19, 20]. Окрім того,

50% передчасно народжених дітей у віці до 8 років потребують спеціальної освітньої програми, 15% – потребують щонайменше одного повторного року навчання у школі [21].

Нервова система плода знаходиться в дуже активній стадії розвитку протягом третього триместру вагітності [22]. Тому так важливим для передчасно народженого немовляти є правильно організований догляд, що дозволить зменшити негативні чинники зовнішнього середовища, максимально наблизивши їх до умов внутрішньо-утробного життя. Нейро-розвитковий догляд – це підхід, який використовує цілий ряд медичних втручань та елементів догляду, спрямованих на зменшення невідповідностей між поза- та внутрішньоутробним середовищем, зменшення стресу у передчасно народжених немовлят у ВІТН і, таким чином, сприяє оптимальному нервово-поведінковому розвитку дитини [23, 24]. На сьогоднішній день все більше клінік високо-розвинутих 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 усю сім'ю, покращуючи показники виходжування та знижуючи інтенсивність батьківського стресу [25, 26].

На сьогоднішній день 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 катamnестичне спостереження» (№ державної реєстрації 0118U000362) та науково-дослідних робіт кафедри педіатрії №2 «Впровадження елементів нейро-розвиткового догляду за передчасно народженими дітьми та їх катamnестичне 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-простагландину) 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 глибоконедошених 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 у 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 регіональних перинатальних центрах 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 виходженні 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 «IPIP-2023: International platform for integrative pediatrics»/«ІППІ – 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.

РОЗДІЛ 1

ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНІ ДІТИ: ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Передчасно народжені діти: епідеміологія, сучасні тенденції, ранні та віддалені наслідки

Передчасні пологи залишаються важливим пріоритетом охорони здоров'я у всьому світі [1]. На сьогодні кількість передчасно народжених дітей зростає в усьому світі. Так, за даними ВООЗ близько 15 млн дітей щороку народжуються передчасно, це більше однієї дитини із десяти [2, 27]. За останніми світовими оцінками показників, доступних із 67 країн світу, 84,7 % передчасних пологів відбуваються в період між 32 та 37 тижнями гестації, близько 15 % – до 32 тижнів гестації, з них 10 % у терміні 28-32 тижні та 5 % – до 28 тижня вагітності [28, 29].

Загалом, рівень передчасних пологів зростає у більшості країн [2, 3]. За даними світової статистики показник передчасних пологів станом на 2014 рік становив 10,6 %, тобто із 139,95 мільйонів живонароджених – 14, 84 млн були передчасно народженими [3]. Для порівняння – у 2005 році цей світовий показник становив 9,6% [30], у 2010 році – 11,1 % [31]. Найвищі показники мають місце в середньому у країнах із низьким рівнем доходу (11,8 %), дещо нижчі – у країнах із рівнем доходу нижче середнього значення (11,3 %), а найнижчим є рівень передчасних пологів у країнах із середнім та високим рівнем доходу (9,4 % та 9,3 %). Результати багатоцентрових досліджень, присвячених проблемам передчасно народжених немовлят EXPRESS-2 (Швеція) та EPIPAGE-2 (Франція), свідчать про те, що частота передчасних пологів у терміні до 28 тижнів гестації немає тенденії до зменшення в країнах з високим рівнем доходу протягом останніх 25 років [32, 33].

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 [1, 3, 29]. До країн з найбільшою кількістю передчасних пологів належать: Індія, Китай, Нігерія, Пакистан, Індонезія, США, Бангладеш, Філіппіни, Демократична Республіка Конго, Бразилія [3].

В Україні цей показник коливається від 4,64 % у 2000 році до 5,68 % у 2021 році на фоні зменшення загальної чисельності новонароджених дітей – з 387 890 у 2000 р. до 260 502 у 2021 року [4]. За даними центру медичної статистики МОЗ України, у 2020 році народилося 13642 дитини з масою тіла 1500-2499 г та 2457 немовлят – з масою тіла менше 1500 г [5, 34]. У Тернопільській області частка передчасно народжених немовлят зростає з 3,65 % до 4,80 % впродовж цього періоду [5].

Ускладнення передчасних пологів є однією з основних причин смертності у дітей віком до 5 років у всьому світі [35, 36]. За даними оновленого систематичного аналізу «Глобальні, регіональні та національні причини смертності дітей віком до 5 років у 2000–2019 роках» у 2019 році ускладнення передчасного народження становили 17,7 (16,1–19,5) % серед 5,03 млн смертей у дітей менше 5 років, виходячи на перше місце серед інших проблем. На них припадає 36,1 % (0,88 млн [95 % ДІ 0,81–1.00]) неонатальної смертності [37]. Рівень виживання зменшується із зменшенням гестаційного віку, особливому ризику піддаються діти із малою масою щодо терміну гестації [4, 33].

У всіх країнах показники смертності та захворюваності є найвищими серед немовлят, народжених у терміні менше 32 тижня вагітності, однак на сьогоднішній день, завдяки досягненням перинатального та неонатального менеджменту передчасно народжених немовлят, рівень виживання все більше зростає із зменшенням гестаційного віку.

У високо розвинутих країнах великі когортні дослідження показали, що виживання екстремально недоношених немовлят значно зросло протягом останніх 2 десятиліть [38] і даний показник становить 80,0 % в Англії [39], 74 % у Норвегії [40] та 78,3 % у США [13]. В Україні за останні 20 років виживання передчасно народжених малюків із масою тіла при народженні 500-999 г зросло у 2,7 рази; серед новонароджених з масою тіла 1000-1499 г – на 7,6 %, 1500-1999 г – на 5,15 %. Загалом, виживання новонароджених з екстремально та дуже низькою масою тіла при народженні у ранньому неонатальному періоді становило 70,2 % у 2020 році, що наближається до більшості високо розвинутих країн світу, зокрема Західної Європи, США, Японії [4].

Попри підвищення рівня виживання дуже та екстремально недоношених новонароджених частота неонатальної захворюваності з віддаленими наслідками та ускладненнями, пов'язаними із передчасним народженням, не зменшується [6, 7]. Ризик ускладнень збільшується із ступенем незрілості немовляти [8, 9, 14, 16, 41, 42]. Несприятливими ускладненнями передчасно народжених немовлят є: підвищений ризик розвитку респіраторних захворювань (таких як, респіраторний дистрес-синдром та бронхолегенева дисплазія), некротизуючого ентероколіту, сепсису, неврологічних ускладнень (перивентрикулярна лейкомаляція, судоми, внутрішньошлункові крововиливи та гіпоксична ішемічна енцефалопатія), труднощі ентерального харчування [43, 44, 45].

Не менш важливою залишається проблема несприятливих віддалених наслідків [46]. Високі показники виживання не завжди супроводжуються високими показниками виживання без значних неврологічних порушень [6, 47, 48, 49]. Тяжкі неврологічні ускладнення як дитячий церебральний параліч, помірна та тяжка розумова відсталість, епілепсія, порушення моторики, сенсоневральна втрата слуху, сліпота – все ще залишаються стабільно високими [10, 11, 50]. За результатами порівняльних досліджень

когорти дітей 11-річного віку Великобританії (EPICure та EPICure-2), які народилися передчасно, відсоток середньої та тяжкої інвалідності був стабільно високим, без позитивної динаміки. Аналогічний тренд мав місце при оцінці когнітивних функцій у катамнезі передчасно народжених немовлят, зокрема екстремально недоношених [51].

Передчасно народжені діти часто мають порушення моторного розвитку, що може проявлятися як помірною затримкою його розвитку, так і тяжкими нейро-моторними розладами, такими як, церебральний параліч [7, 42]. Ризик виникнення даного ускладнення зростає із зменшенням гестаційного віку [16, 52, 53]. За даними сучасної літератури частка дитячого церебрального паралічу становить від 7 % до 20 % серед екстремально недоношених малюків, і ці показники залишаються відносно стабільними протягом тривалого часу в когортних дослідженнях [12, 51, 54, 55]. Volk та інші показали також, що такі моторні розлади як диспраксія (порушення розвитку координації рухів) становлять теж великий ризик для здоров'я передчасно народжених дітей. Автори показали, що у віці 6,5 років 37,1% недоношених дітей мали прояви диспраксії, в той час як серед доношених малюків ці прояви мали місце лише у 5,5 % [17].

Однак, це не єдині неврологічні проблеми у передчасно народжених дітей. Впровадження розширеного катамнестичного спостереження з використанням сучасних методів і шкал неврологічної оцінки дозволило виявляти все більше порушень нервово-психічного та соціально-емоційного розвитку у цій когорті дітей. 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 [14, 16, 17, 41]. Встановлено, що 50-70% недоношених дітей з дуже низькою вагою страждають від цих дисфункцій [56]. Також є докази підвищеного ризику психічних розладів, включаючи

розлади аутистичного спектру та порушення настрою [57, 58]. Синдром дефіциту уваги та гіперактивності відмічається у чотири рази частіше в екстремально недоношених дітей, ніж у доношених малюків [59].

Численні дослідження свідчать про затримку мовного та когнітивного розвитку у передчасно народжених дітей [8, 14, 45]. Встановлено, що у 20 % передчасно народжених немовлят спостерігалася затримка лише в одній сфері розвитку: пізнання, експресивної чи імпресивної мови, дрібної чи крупної моторики, у 14 % – відмічалася затримка у двох сферах, у 13 % та 12,5 % мали затримку у трьох та п'яти сферах розвитку відповідно [60]. Про значний дефіцит основних когнітивних процесів у недоношених немовлят свідчать короткочасна пам'ять, порушення швидкості аналізу, навичок зорово-перцептивного сприйняття, сенсомоторної інтеграції та уваги [16].

Сучасні дослідження підтверджують, що в подальшому багато передчасно народжених дітей стикаються з труднощами у навчанні, синдромом шкільної дизадаптації, розладами емоційної сфери, регуляторними порушеннями [15, 19, 20]. Оцінка IQ у дитячому віці показала, що діти, народжені надзвичайно недоношеними, мають у середньому на 11-13 пунктів нижчий IQ, ніж ровесники, народжені в термін [19, 21], без покращення в динаміці, чи при, так званому, розвитковому «catch-up» (наздоганянні) [19, 54]. Дослідження EPICure показало, що такий дефіцит залишається без змін протягом усього періоду спостереження до дорослого віку [61]. При цьому показник IQ суттєво пов'язаний з гестаційним віком [62]. Діти, народжені екстремально недоношеними, частіше мають нижчі академічні досягнення в кількох сферах, включаючи математику, читання та орфографію, і це може зберігатися протягом усього їхнього шкільного навчання [19, 21]. Тому, 50 % передчасно народжених дітей у віці до 8 років потребують спеціальної освітньої програми, 15 % – потребують щонайменше одного повторного року навчання у школі [21].

1.2 Виходжування передчасно народжених немовлят із використанням нейро-розвиткового догляду

Щоб забезпечити не тільки виживання передчасно народжених немовлят, але й оптимізувати їх довготривале здоров'я та розвиток, необхідно знати особливості розвитку головного мозку плода у внутрішньоутробному середовищі та передчасно народженої дитини у позаутробному просторі. Особливу увагу слід звернути на стадію розвитку головного мозку, яка припадає на третій триместр вагітності, період вагітності, протягом якого мозок передчасно народжених немовлят розвивається у відділенні інтенсивної терапії в умовах, які зовсім відрізняються від захисного середовища утроби матері [63]. Розвиток мозку доношеної дитини відбувається внутрішньоутробно, де дитина постійно перебуває в температурно-стабільному середовищі, отримує всі поживні речовини, дотримується циркадного ритму, а головне, відчуває материнську присутність і постійний захист [64]. Передчасно народжені діти позбавлені всіх цих сприятливих умов у найвідповідальніший період, коли їхній мозок найбільш інтенсивно росте і розвивається [23, 65]. Доведено, що передчасні пологи порушують розвиток та дозрівання структур мозку, особливому впливу піддаються процеси росту мозку, міграції клітин, синаптогенезу, мієлінізація та організація мозку [56]. У цей період росту та розвитку людський мозок дуже сприйнятливий до впливу стресу, якому передчасно народжені малюки піддаються у високотехнологічному медичному середовищі відділення інтенсивної терапії. Глибоконедоношені діти народжуються з нейробіологічно незрілою системою і піддаються стресовим процедурам протягом тижнів або місяців у відділенні інтенсивної терапії новонароджених. Надмірний і тривалий вплив стресу під час госпіталізації у відділення інтенсивної терапії може перевищити природні регуляторні можливості немовляти, загрожуючи алоstaticькому балансу немовляти, і

може назавжди змінити нейроендокринні, вегетативні, серцево-судинні та нейронні реакції [22]. Невідповідність між потребами недоношених дітей, які необхідні для розвитку мозку, та реаліями відділень інтенсивної терапії спричиняє серйозні проблеми нейрофізіологічного, психоемоційного та психосоціального розвитку, що призведе до стійкої неврологічної та психічної захворюваності протягом усього життя [64].

Неврологічна та сенсорна системи не існують як окремі одиниці, а взаємозалежні та формують нейроповедінковий та нейросенсорний розвиток немовляти [24]. Кожен сенсорний досвід записується в мозку, що призводить до поведінкової реакції, що відтак знову призводить до ще одного сенсорного досвіду. Ця циклічна взаємозалежна дія та реакція є основою нейроповедінкового та нейросенсорного розвитку [63]. Розвиток сенсорних систем у плода відбувається у певній послідовності: пропріорецепція (поверхнева, глибока чутливість), вестибулярний апарат, запах/смак, слух, зір. Під час швидкого періоду дозрівання однієї сенсорної системи, інша система в той час не дозріває і не піддається стимулам, що сприяють її розвитку [66]. Наприклад, дозрівання слуху у плода найбільш інтенсивно відбувається у той час, коли зір не розвивається і не піддається зоровим стимулам. Доведено, що якщо стимули накладаються в часі один на одній, відповідно, одночасно стимулюючи розвиток і дозрівання кількох систем, то в такому випадку дитина буде мати порушення розвитку як однієї, так іншої системи [24, 67]. Тому, нейросенсорні та нейроповедінкові порушення значно частіше зустрічаються серед передчасно народжених малюків, у яких головний мозок та сенсорні системи дозрівають під впливом безлічі одночасних різноманітних стимулів, у порівнянні з немовлятами, народженими у термін [63].

Найкраще взаємозв'язок нервової та сенсорної систем відображає синактивна теорія розвитку немовляти, відповідно до якої, розвиток неможливий без стимуляції, але також немає гармонійного розвитку, якщо

стимули призводять до дезорганізації та стресу [23, 68]. Сенсорні стимули є важливими та необхідними параметрами для сприяння розвитку центральної нервової системи [56]. Неадекватні подразники проникають в усі системи і руйнують їх, а адекватні та своєчасні подразники сприяють і покращують ріст і розвиток дитини [23, 68]. Розвиток людського плоду, а пізніше і новонародженого, відбувається через постійне збалансування поведінки толерування стимулів та їх уникнення, що призводить до безперервної взаємодії підсистем (вегетативна система, рухова система, цикли сну/неспанья, система уваги/інтерактивності та система саморегуляції) та їх дедалі чіткішого окреслення в організмі немовляти, а також взаємодії організму з середовищем в цілому [24, 68]. Теорія синактивного розвитку зосереджується на внутрішньому організмі немовляти, чотирьох підсистемах функціонування та їх безперервній взаємодії одна з одною та з навколишнім середовищем. Даний процес взаємодії спрямований на реалізацію все більш чітко визначеної програми розвитку дитини [68].

Реакція дитини на будь-який подразник проявляється в ознаках адаптації вищевказаних систем, коли немовля толерує стимул, або в ознаках дезадаптації, якщо дитина не в змозі впоратися з ним. Дитина здатна толерувати подразники, якщо вони відповідають за часом, складністю та інтенсивністю щодо порогів функціонування немовляти. Якщо подразники занадто інтенсивні, складні або невідповідні за часом, дитина своєю поведінкою намагається їх уникнути і така поведінка розглядається як стресова ситуація для дитини [24]. Здатність регулювати або контролювати свою вегетативну, моторну систему, організацію циклів сну-неспанья є необхідною умовою раннього розвитку і називається саморегуляцією [56, 68].

Ознаками адаптації автономної системи у дитини є: рожеве забарвлення шкіри, регулярне дихання і серцебиття у фізіологічних межах, стабільне травлення. Саморегуляційний баланс рухової системи

відображається відповідним тонусом м'язів, гармонійними і плавними рухами, флексорною позою із зігнутими руками і ногами, які охоплюють; руки знаходяться біля обличчя, навколо рота або всередині нього; хапальний рефлекс добре виражений [24]. Цикли сну і неспання диференціюються, і в перші кілька днів з'являється спокійний виражений стан неспання [23]. Дитина активно шукає джерело стимуляції та візуального контакту з людиною, яка піклується про неї, обличчя відкрите, дитина посміхається та має уважний погляд. Ця стабільність систем відображає непорушену організацію та контроль центральної нервової системи [68].

Ознаками дезадаптації вегетативної системи у дитини є: зміна кольору шкіри (бліда, мармурова, червона, ціанотична), порушення дихання (апноє, тахіпноє) з десатурацією або без неї, нестійке серцебиття (брадикардія або тахікардія), функціональні шлунково-кишкові розлади (гикавка, регургітація, блювання), неврологічні розлади (тремтіння, судоми, позіхання, зітхання). Рухові ознаки стресу включають: гіпотонію м'язів, виструнчене положення тіла, часті хаотичні розгинальні рухи кінцівок, висунення язика. Цикли сну та неспання не диференціюються. Дитина уникає стимуляції та зорового контакту, спостерігається відсутність зорової концентрації. Загалом вважається, що екстензорне положення та розгинальні рухи кінцівок відображають стрес, а флексорні положення та рухи – це здатність до саморегулювання. Дифузна й хаотична поведінка відображає стрес, а чітко визначена поведінка – регулятивний баланс [23, 68].

Нервова система плода знаходиться в дуже активній стадії розвитку протягом третього триместру вагітності. Тому, так 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, заснований у 1986 році професором Heidelis Als – це підхід, який використовує цілий ряд 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 і, таким чином, сприяє оптимальному нервово-поведінковому розвитку дитини [23].

В основі нейро-розвиткового догляду лежать нейропротекторні стратегії, що спрямовані на зменшення загибелі нейронів і дозволяють головному мозку відновлюватися шляхом розвитку нових зв'язків. Дані принципи використовуються для підтримки мозку, що розвивається, або полегшення роботи мозку після пошкодження нейронів [69]. Чим незріліша дитина, тим більш вразливий її мозок, і тим більш необхідний їй нейропротективний догляд [63].

Розвитковий догляд включає різноманітні стратегії раннього втручання, які допомагають захистити немовля від несприятливих факторів зовнішнього середовища та сприяють росту та розвитку дитини. Дані інтервенції створюють середовище для новонароджених, яке мінімізує стрес для дитини, батьків і медичних працівників. Це зменшує біль і забезпечує сенсорний досвід, відповідний розвитку дитини [70].

Перший кокранівський систематичний огляд про переваги та ефективність розвитку догляду для передчасно народжених дітей опубліковано у 2006 році [71]. Було досліджено та описано різноманітні розвиткові інтервенції та їх вплив на результати виходжування немовлят. Результати даного мета-аналізу показали, що ранні розвиткові втручання можуть принести певну користь, але все ще були суперечливі результати та малий розмір вибірки. Згодом, Vanderveen J. та колеги опублікували систематичний огляд, що включав результати виходжування передчасно народжених немовлят, до догляду яких активно залучалися батьки. Доведено, що участь батьків у ранніх розвиткових інтервенціях покращує

неврологічний та поведінковий розвиток дитини, й позитивні клінічно значущі ефекти спостерігалися до 24-місячного віку [72].

На сьогодні доведено, що застосування нейро-розвиткового догляду у неонатальних клініках, починаючи із відділення інтенсивної терапії, запобігає розвитку хронічних захворювань легень та знижує потребу в довготривалому додатковому кисні [73], покращує сон, збільшуючи тривалість глибокого та поверхневого сну [74], покращує саморегуляцію немовляти [75]. Виходжування передчасно народжених немовлят за принципами нейро-розвиткового догляду сприяє також покращенню процесів мієлінізації, нейроповедінкового та нейрофізіологічного функціонування немовляти [75], сприяє когнітивному, моторному та мовному розвитку в катамнезі [76, 77]. Результати ЕЕГ та МРТ досліджень вказують на асоціацію нейро-розвиткового догляду із кращими показниками нейро-електрофізіологічних функцій головного мозку та кращим розвитком волокон у кортико-спинномозковому тракті та більшим об'ємом мозочка у шкільному віці [78].

Неонатальний нейро-розвитковий догляд включає сім основних заходів щодо нейропротекції: цілюще середовище, залучення родини, позиціонування та поведінка, захист сну, мінімізація стресу та болю, захист шкіри, оптимізація харчування [56, 63, 79].

Створення цілющого середовища є першим заходом нейропротекції, який стосується фізичного середовища відділення інтенсивної терапії, включаючи простір, приватність і безпеку, адекватний температурний режим, захист від надмірних зорових та слухових подразників та стимулів, різких запахів, а також людей (сім'я і персонал) та їх взаємодію [63]. Контроль рівня освітленості та шуму у ВІТН є невід'ємною складовою розвитку догляду, спрямованою на зменшення стресу передчасно народжених малюків, шляхом покращення їх вегетативної стабільності та сприянню здоровому сну, що в сукупності позитивно впливає на розвиток

нервової системи [71, 80, 81]. Доведено, що циклічне освітлення, яке полягає у дотриманні 12-годинного циклу день/ніч у відділенні інтенсивної терапії, порівняно з постійним освітленням, яке, зазвичай, практикується у відділеннях інтенсивної терапії, зменшує тривалість госпіталізації, покращує фізичний розвиток немовлят, знижує ризик розвитку ретинопатії та зменшує тривалість плачу [82]. До досягнення малюком 32-тижневого постконцептуального віку рекомендується безперервне тьмяне світло, імітуючи середовище утроби матері [23].

Для зменшення шуму та його негативного впливу на розвиток головного мозку передчасно народжених дітей рекомендується зменшення гучності алярмів, зміна поведінки персоналу із застосуванням тихої розмови, використання пристроїв для вимірювання гучності, а також використання навушників або беруш для немовлят. Контроль рівня шуму має позитивний вплив на ранні та віддалені наслідки, сприяючи стабільності вегетативної нервової системи та моторики, покращуючи сон та фізичний розвиток [83, 84].

На сьогоднішній день створення окремих сімейних палат у відділеннях інтенсивної терапії та постінтенсивного догляду вважається найефективнішим способом оптимізації середовища для немовляти, та сприяє впровадженню сімейно-орієнтованого підходу у догляді за дитиною [85].

Участь батьків у догляді та виходжуванні передчасно народжених малюків – є одним з ключових аспектів нейро-розвиткового догляду. Ранній контакт дитини із батьками під час госпіталізації має багато переваг [86]. Лише постійний та тісний контакт дитини із батьками формує відчуття її безпеки, довіри та найбільшого комфорту [25]. Фізична та емоційна близькість між дитиною та батьками вважається вирішальною для фізичного, емоційного та соціального благополуччя як немовляти, так і батьків. Доведено, що зведення до мінімуму розлуки між немовлям і батьками має позитивний вплив на розвиток мозку немовляти, психологічне благополуччя

батьків та стосунки між батьками та немовлям [86]. Ця нейро-протективна стратегія включає раннє залучення батьків до догляду за дитиною та їх участь у всіх маніпуляціях по догляду з цілодобовим доступом у відділенні інтенсивної терапії [25, 68]. Батьків заохочується до виконання основних елементів догляду за новонародженим, таких як купання, зміна підгузників, переодягання, годування. Батькам також рекомендується вивчати ознаки розвитку немовляти та його поведінку (наприклад, оцінка готовності до годування, ознаки стресу або готовності до соціальної взаємодії) і допомагати персоналу у створенні сприятливого для розвитку середовища догляду за немовлям [68, 87]. Батьки регулярно відвідують немовля, застосовують догляд за методом кенгуру із контактом шкіра до шкіри, грудне вигодовування, забезпечуючи немовля позитивними стимулами [64, 79, 88, 89].

Сімейно-орієнтований догляд, посилюючи ранню взаємодію між батьками та немовлям, має сприятливий вплив на розвиток нервової системи передчасно народжених немовлят, сприяючи адекватному кортикальному дозріванню головного мозку немовляти та покращуючи його функціональну активність [90, 91, 92]. Доведено, що немовлята, які виходжуються за принципами сімейно-орієнтованого догляду, мають кращі результати віддаленого катамнезу, оціненого за допомогою шкали Бейлі [91]. Численні дослідження вказують, що активна участь батьків у догляді за немовлям покращує фізичний розвиток дитини, збільшує частоту грудного вигодовування та сприяє гармонійному нейро-поведінковому розвитку передчасно народжених дітей [26, 93, 94]. Окрім того, сімейно-орієнтований розвиток має значні переваги і для батьків, зменшує їх стрес, тривогу, хвилювання, а також підвищує їх впевненість та довіру [25, 94]. Все більше і більше сучасних клінік підтримують так звану «нульову розлуку» між матір'ю та немовлям [95].

Третім елементом нейро-розвиткового догляду є позиціонування немовляти, основна мета якого підтримати тіло дитини у положенні, якомога наближеному до внутрішньоутробного (закритий простір з чітко визначеними межами) [96]. Забезпечення сприятливого для розвитку положення у відділенні інтенсивної терапії має важливе значення для оптимального розвитку опорно-рухового апарату, який впливає не лише на нейромоторний і опорно-руховий розвиток, а й на вітальні функції, терморегуляцію, нейроповедінкову організацію та покращення сну, забезпечуючи відчуття безпеки, спокій та комфорт малюка [97, 98, 99, 100], зменшуючи стрес та біль [101]. Правильне фізіологічне положення немовляти зменшує надмірні витрати енергії, що покращує його фізичний розвиток. Доведено також позитивний вплив позиціонування на розвиток нервової системи та когнітивних функцій у передчасно народжених немовлят в катамнезі [102, 103].

Четвертим елементом нейро-розвиткового догляду є захист сну. Сон є домінуючим станом новонароджених. Нестача чи порушення сну в неонатальному періоді пов'язані із поведінковими проблемами та зменшенням розміру кори головного мозку [104]. Патерни сну передчасно народжених немовлят зазнають залежних від віку змін дозрівання і формування, і збереження сну має важливе значення для розвитку сенсорних систем, пластичності головного мозку, довготривалої пам'яті і здатності до навчання, а також сприяє росту й одужанню цих крихітних пацієнтів [105, 106]. Спокійний (глибокий) non-REM сон необхідний для відновлення енергії, росту та підтримки гомеостазу. Активний (поверхневий) REM сон важливий для сенсорного та когнітивного розвитку. Сенсорні стимули та подразники, особливо в критичні періоди розвитку, можуть впливати на нормальний цикл сон-неспанья [23].

Захист сну вважається важливим у наданні нейропротективної допомоги у відділенні інтенсивної терапії [104]. Доведено, що найбільш

ефективним засобом захисту сну є кластерний підхід у догляді за новонародженими, що полягає у модифікації лікувально-діагностичного процесу та догляду із забезпеченням триваліших періодів сну без перерв. Це означає, що усі маніпуляції по догляду та лікування потрібно здійснювати у період неспання дитини, а сон повинен бути спокійним, без жодних втручань. Корисно об'єднати 1-2 види діяльності, щоб зменшити загальну кількість і частоту маніпуляцій. Спершу слід обережно торкнутися дитини, дати можливість прокинутися. Це дає час для саморегуляції, і запобігає дестабілізації. Такий підхід дозволяє мінімізувати стрес, який є результатом частих маніпуляцій [107, 108]. У такий спосіб кластерний догляд оптимізує нейророзвиток передчасно народженої дитини [107].

Зведення до мінімуму стресу та болю, є одним з ключових елементів нейро-розвиткового догляду, на забезпечення якого спрямовані усі інші його елементи. Передчасне народження та перебування у відділенні інтенсивної терапії є для дитини стресовим і часто болючим. З перших хвилин після народження передчасно народжений малюк піддається впливу надмірних звуків, яскравого світла та безлічі стресових і болісних процедур, будучи розлученим із матір'ю. Навіть процедури догляду викликають біль та стресові реакції для передчасно народженої дитини [109]. Цей змінений сенсорний досвід за своєю суттю викликає стрес і негативно впливає на розвиток мозку немовляти. Підвищений вплив процедурного болю асоціюється з погіршенням когнітивних і рухових функцій, порушеннями росту, зниженням дозрівання білої речовини та підкіркової сірої речовини та зміною структури кортико-спинального тракту [110, 111]. Тому, мінімізація стресу та ефективна профілактика й лікування процедурного та хронічного болю у недоношених немовлят має багато неврологічних переваг, допомагає зберегти наявну нейропластичну здатність немовлят, покращуючи ранні та віддалені результати [112].

Захист шкіри є також складовим елементом розвиткового догляду, оскільки завдяки своїм різноманітним функціям, таким як відчуття дотику, тиску та болю, а також передача сенсорної інформації до мозку, шкіра впливає на розвиток нервової системи. Передчасно народжена дитина має недостатньо розвинений, незрілий та дуже тендітний шкірний бар'єр, окрім того, виконання діагностично-лікувальних маніпуляцій призводить до пошкодження шкіри та викликає больовий синдром. Догляд за шкірою, включаючи купання, використання пом'якшувальних засобів при знятті клеючих пластирів, пов'язок та збереження її вологості мають бути включеними до рутинної практики неонатальних відділень [113].

Оптимізація харчування, як одна з складових частин нейро-розвиткового догляду, має, окрім безлічі переваг, також і позитивний вплив на розвиток мозку немовлят. Наукові дані переконливо свідчать про те, що вигодовування грудним молоком під час госпіталізації у відділення інтенсивної терапії має позитивний вплив на наслідки розвитку нервової системи передчасно народжених немовлят у періоді раннього дитинства [114, 115], дошкільного віку [116, 117], підліткового віку і дорослому віці [118]. Передчасно народжені немовлята, які вигодовувалися грудним молоком мали кращі показники IQ, академічної успішності, робочої пам'яті, вербальних і невербальних когнітивних навичок, а також у них відмічався більший об'єм ядерної сірої речовини мозку та розвиток білої речовини [116, 119, 120]. Встановлено позитивний зв'язок між мікроструктурою білої речовини в багатьох областях мозку та тривалістю лактації [115, 121]. Нещодавні дослідження виявили, що унікальний склад грудного молока, особливо вміст довголанцюгових поліненасичених жирних кислот, відіграє важливу роль у нейрогенезі, однак, механізми, за допомогою яких грудне молоко покращує нейророзвиток недоношеної дитини, потребують подальшого вивчення [122, 123]. Також доведено, що навколишнє середовище, медичні процедури та стан немовляти створюють проблеми та перешкоди для розвитку навичок

успішного харчування. Смоктання та толерування їжі є процесом нервового розвитку, який залежить від організації немовляти, рухового тонусу та рухів, якості циклів сну-неспанья та здатності одночасно регулювати ці процеси [124].

Впровадження в практику розвиткового догляду, його елементів та принципів є нелегким завданням, і це є неабияким викликом для медичного персоналу, особливо для медичних сестер [70]. Така тенденція відмічається у всьому світі. І важливу роль в імплементації даного типу догляду відіграють батьківські організації [125]. Більшість неонатальних відділень різних країн світу використовують принципи розвиткового догляду, такі як, зменшення шуму або захист від надмірного світла, захист сну, позиціонування, кластерний підхід у виконанні маніпуляцій, і лише деякі відділення використовують комплексні програми, такі як NIDCAP (Індивідуальна програма догляду та оцінки розвитку новонароджених), які спрямовані на інтеграцію всіх принципів розвиткового догляду, заснований на нейроповедінковій готовності окремої дитини в сімейно-орієнтованому підході [23]. Дана комплексна програма включає комбінацію нейропротективних стратегій догляду залежно від потреб кожного немовляти. На сьогоднішній день неонатальні клініки Європи та США активно впроваджують та широко використовують дану програму у догляді за передчасно народженими немовлятами.

З позицій розвиткового догляду передчасно народжені діти розглядаються як плоди, які занадто рано покидають утробу матері, що забезпечує малюка теплом, комфортом та захистом, і несподівано опиняються в умовах відділень медичних закладів, зокрема, інтенсивної терапії з безліччю стресових факторів [56, 67]. Поведінкова індивідуальність кожної дитини є основою NIDCAP. Кожне немовля є активним учасником на всіх етапах догляду та виходжування. Поведінка немовляти є основним способом спілкування, який допомагає батькам та медичному персоналу

зрозуміти можливості немовляти, а також вчасно розпізнати ознаки його стресу та дезорганізації, з метою якнайшвидшого відновлення комфорту та затишку дитину, що сприятиме його фізичному та психологічному здоров'ю, росту та розвитку [23, 67]. Спостерігаючи за дитиною під час виконання звичайних маніпуляцій (до, під час і після) і детально описуючи її поведінкові реакції, фахівець може оцінити здатність незрілої нервової системи малюка переносити чинники (стимули) навколишнього середовища та догляду. Така оцінка дасть змогу визначити адекватність умов середовища та маніпуляцій з догляду можливостям і потребам дитини з подальшою їх корекцією та адаптацією [23, 68]. Метою NIDCAP є підтримка дитини в її зростаючій толерантності до стимулювання та мінімізації стресових подій та маніпуляцій, які вимагають споживання енергії, використання калорій та порушують фізіологічний гомеостаз [56]. Інколи, для нестабільного або тендітного немовляти найкращою формою сенсорних стимулів може бути їх відсутність взагалі, що потребує модифікації умов зовнішнього середовища ВІТН [126].

Сімейний інтегрований догляд – це ще одна категорія неонатального нейро-розвиткового догляду у відділенні інтенсивної терапії, яка передбачає участь батьків. Сімейний інтегрований догляд складається з трьох підкомпонентів: родинної комунікації, навчання батьків, а також батьківської підтримки професіоналів і сімейних наставників, які мали досвід догляду за передчасно народженими дітьми у відділенні інтенсивної терапії [127, 128]. Даний вид догляду зменшує тривалість госпіталізації, зокрема у ВІТН [129, 130], скорочує тривалість інвазивної вентиляційної підтримки та оксигенотерапії [130, 131], запобігає розвитку нозокоміальної інфекції [130, 132], сприяє підтримці грудного вигодовування [131, 128] та покращує фізичний розвиток немовлят [128]. Даний тип догляду позитивно впливає на розвиток нервової системи, психо-емоційної сфери дитини,

взаємовідношення дитини із батьками та оточуючим середовищем в катамнезі [128].

Інтервенція сімейного виховання (Family nurture intervention) – це відносно нове втручання, яке було розроблено Мартою Дж. Велч для подолання негативних наслідків розлучення матері з передчасно народженою дитиною у відділенні інтенсивної терапії. Гіпотеза втручання полягає в полегшенні класичної процедури адаптації батьків до події передчасного народження малюка та його госпіталізації у відділення інтенсивної терапії. Втручання зосереджено на створенні емоційного зв'язку між матір'ю (батьком) і новонародженим у ВІТН [133]. Дослідження показують, що інтервенція сімейного виховання покращує неврологічний розвиток немовлят, зокрема когнітивний та мовний, а також зменшує ризик виникнення дефіциту уваги [134], і посилює взаємозв'язок дитини із матір'ю та батьком [135].

1.3 Кенгурування як метод виходжування передчасно народжених немовлят – історія, переваги та особливості

Не менш важливим прикладом та типом розвиткового та сімейно-орієнтованого догляду є метод кенгуру із контактом шкіра до шкіри. На початку 1970-х років дослідники з Огайо, США, досліджували вплив «додаткового контакту» між матерями та їхніми немовлятами відразу після народження. «Додатковий контакт» полягав у триманні новонародженої дитини шкіра до шкіри на оголених грудях матері, якнайшвидше після народження. У середині 1970-х Edgar Ray Sanabria and Héctor Martínez-Gómez у Боготі, Колумбія, почали досліджувати той самий метод догляду та назвали його «догляд за методом Кенгуру». Першочерговою метою впровадження даної інтервенції на той час була рання виписки передчасно народжених немовлят із-за критичної недостатності кювезів та технологічних

ресурсів, ризику розвитку перехресних інфекцій, високих показників смертності новонароджених [136, 137]. У 1983 році було опубліковано оцінку колумбійської програми, яка була проведена спільно з Міжнародним дитячим фондом Організації Об'єднаних Націй (ЮНІСЕФ). Цей звіт привернув значну увагу британських дослідників виходжування новонароджених, які поїхали до Боготи, щоб проаналізувати дані про ефективність програми методу кенгуру. Так з'явилася перша публікація про ефективність методу кенгуру із контактом шкіра до шкіри у лікуванні немовлят з низькою масою при народженні в Колумбії у журналі *Lancet* [138].

Метод кенгуру був впроваджений і використовувався, в основному, у країнах із низьким та середнім рівнем достатку, однак на сьогоднішній день, завдяки своїм значним перевагам у підтримці фізіологічної стабільності, попередженні розвитку більшості захворювань та профілактиці болю, психологічній підтримці як матері, так і дитини, даний метод використовується як додаткова, але значуща невід'ємна частина перинатальних технологій і є стандартом догляду також у високорозвинених країнах [136, 139]. Всесвітня організація охорони здоров'я зазначає, що метод кенгуру є найбільш ефективним методом підтримки температури тіла, профілактики інфекцій, стимулювання органів чуття, забезпечення немовляти материнською любов'ю [137].

Догляд за методом кенгуру включає тепловий захист малюка завдяки постійному тісному контакту шкіра до шкіри, що є основною складовою даного догляду, грудне вигодовування, завдяки якому дитина отримує всі поживні речовини, необхідні для його росту, розвитку та здоров'я, ранню виписку із стаціонару, і, звичайно ж, неймовірну силу батьківської любові, турботи, опіки та ніжних обіймів [136].

Метод кенгуру є абсолютно безпечним, а ефективність його використання доведена досвідом багатьох розвинутих країн. Дослідження

свідчать про те, що контакт шкіри до шкіри забезпечує комфортне середовище перебування та виходжування передчасно народжених немовлят завдяки підтримці гомеостазу [140, 141, 142], забезпечення тепла дитині [143, 144], допомагає в організації дитячого сну й зменшенню стресу і болю [145], запобігає розвитку тяжких захворювань [139, 140], а також стимулює лактогенез та сприяє виключно грудному вигодовуванню [143]. Нещодавні дослідження показують, що контакт шкіра до шкіри в поєднанні з нунутритивним смоктанням у відділенні інтенсивної терапії сприяє також налагодженню орального вигодовування передчасно народжених немовлят [144]. Надзвичайно важливою особливістю контакту шкіра до шкіри є її здатність позитивно впливати на зв'язок між дитиною та батьками, зменшувати материнську тривогу і страх, посилювати відповідальність батьківської ролі, а також підвищувати впевненість матері та батька в догляді за дитиною [144]. Не менш важливими є й віддалені позитивні результати застосування методу кенгуру з контактом шкіра до шкіри, зокрема, це покращення неврологічного розвитку немовлят, їх моторних, когнітивних та поведінкових функцій, організації сну в катамнезі [146, 147].

Існують дві основні моделі практики контакту шкіра до шкіри: переривчастий (протягом декількох годин на добу) та безперервний (протягом 24 годин на добу) [136]. Контакт шкіра до шкіри використовується також як періодичне втручання відразу після народження, яке є частиною рутинного, традиційного догляду в післяпологовому періоді [148]. Докази, що підтверджують практику кенгурування після народження у здорових доношених малюків, є надійними, що вказує на численні переваги як для матері, так і для дитини.

Перебування немовляти в контактній шкіра до шкіри після народження з матір'ю є важливим періодом адаптації дитини до матері, зовнішнього середовища і супроводжується комплексом поведінкових реакцій, які необхідно розпізнати і правильно інтерпретувати аби додатковими діями не

перешкодити цьому цілощому фізіологічному процесу відбутися із користю для малюка та матері. Під час контакту шкіра до шкіри дитина проходить низку етапів, які можна описати дев'ятьма інстинктивними стадіями: крик народження, релаксація, пробудження, активність, відпочинок, повзання, знайомство, смоктання та сон. Вважається, що цей комплекс подій, які досвідчує немовля сприяє ранній координації п'яти почуттів: зору, слуху, дотику, смаку та нюху, а також руховій активності [149, 150]. Не менш важливим є цей процес і для матері. Систематичний огляд досвіду матері під час контакту шкіра до шкіри показує неперевершене почуття любові, природний досвід, який навчає бути матір'ю, покращення самооцінки та пізнання й розуміння немовляти, а також зміцнює батьківську довіру [151].

Перша стадія контакту шкіра до шкіри характеризується початковим криком народження, що супроводжує перших вдих та інші адаптаційні процеси. Поведінка дитини проявляється рефлексом Моро, гримасами, різким відкриттям очей, напругою в тілі та активними рухами кінцівок. Прикладаючи дитину до грудей матері, важливо уникати стискання грудної клітини дитини, що може утруднити дихання. Напівлежаче положення матері сприяє адаптації дихання дитини на відміну від горизонтального положення [149]. Дитина повинна розташовуватися вздовж тіла матері, головою на грудях матері і над її грудьми. Поздовжнє положення посередині грудей також підкреслює важливість майбутніх етапів. Розташування рота дитини близько до соска матері зосередить увагу на негайному грудному вигодовуванні, до якого новонароджене немовля є не готовим на даному етапі [152]. Під час кесарського розтину малюк може розташовуватися горизонтально, а не вертикально. У цьому випадку новонароджену дитину кладуть на груди матері. Це положення вимагає додаткової уваги персоналу, щоб стежити за диханням дитини та її рухами [149].

Під час наступної стадії контакту шкіра до шкіри – релаксації – немовля практично не рухається, є спокійним. Клінічний досвід показує, що

на стадії релаксації неможливо викликати рефлекси орального автоматизму, сенсорна система дитини виглядає пригніченою. Спокійно лежачи на грудях матері, дитина чує серцебиття мами. Цей знайомий внутрішньоутробний звук заспокоює дитину і полегшує швидкий перехід до позаутробного життя. Якщо на етапі релаксації новонароджену дитину турбують дії персоналу, дитина відреагує плачем, гримасами та захисними рефлексами [153].

Третя стадія контакту шкіра до шкіри – пробудження – є переходом від стадії релаксації до стадії активності. Малюк робить невеликі рухи голови, обличчя та плечей. На цьому етапі дитина поступово відкриває очі, кліпаючи кілька разів, поки очі не стануть стабільними та сфокусованими, а також робить невеликі рухи ротом [149].

Четвертий етап – стадія активності – супроводжується більшим діапазоном рухів, активізацією рефлексів. Малюк починає досліджувати груди матері, тягнути ручки до рота [154]. Перебуваючи в контакті шкіра до шкіри з матір'ю після народження і вільно рухаючись, новонароджене немовля шукає зоровий контакт з матір'ю приблизно через півгодини після народження, тому батьки та персонал повинні обережати інстинктивну поведінку дитини протягом цього часу і не порушувати цілісності процесу [155].

П'ятий етап контакту шкіра до шкіри – стадія відпочинку переплітається з усіма іншими етапами. Дитина може зупинитися, щоб відпочити, а потім продовжити ту саму стадію або перейти до наступної [149, 154]. Дитина може спокійно лежати, смокчучи пальчики або просто дивлячись на груди, очі можуть бути відкритими або закритими. Життєво важливо дозволити новонародженій дитині робити ці паузи відпочинку протягом першої години, не перериваючи його для проведення рутинних маніпуляцій та не відокремлюючи малюка від матері, пам'ятаючи, що цей етап природним чином чергується з іншими етапами. Якщо новонароджене немовля відокремлено від матері на цьому етапі, то після повернення дитині

знадобитися почати знову з першого етапу – поплакавши та розслабившись, перш ніж знову почати проходити етапи, що може зайняти деякий час [156, 157].

Наступний етап – повзання – може включати повзання, ковзання аби забезпечити перехід з положення між грудьми в положення дуже близько до соска. Під час цього процесу важливо підтримати зусилля дитини дістатися грудей, намагаючись не піднімати та не повертати тіло немовляти, а лише створивши опору для відштовхування ніжок [154, 156].

На наступній стадії контакту шкіра до шкіри – стадії ознайомлення – дитина знайомиться з грудьми, облизуючи сосок і ареолу. Цей період може тривати 20 хвилин і більше. Немовля може подавати специфічні прохальні звуки до матері, і, зазвичай, отримує ніжну відповідь. Частота цих звуків зростає, коли новонароджене немовля наближається до соска матері, що пояснюється відчуттям запаху материнського молока [149]. Під час цієї стадії стає очевидним, що дитина відчуває запахи та смаки, а попередні дії стають більш енергійними та скоординованими. Тому важливо не втручатися, аби не вносити запахи з незнайомих рук. На цій стадії дитина може видавати звуки ротом і губами, схожі на прицмокування. Немовля на цьому етапі прикладається до грудей на кілька секунд, а потім відпочиває, що не потребує додаткової допомоги. Доведено, що матері, дітям яких допомагали у прикладанні до грудей на цьому етапі, мали негативний досвід першого годування і меншу тривалість грудного вигодовування [158].

Восьма стадія контакту шкіра до шкіри – активне смоктання. Новонароджене немовля успішно смокче груди матері, відповідаючи усім правилам правильного прикладання та смоктання. На цьому етапі немовля має чітко зосереджений погляд на груди, матір та оточуюче середовище, лежить спокійно, не рухаючись [149, 156].

На заключному етапі контакту шкіра до шкіри немовля засинає. Це відбувається приблизно через півтори години після народження. Гормональні

зміни, які відбуваються в організмі дитини та матері протягом усього періоду контакту сприяють релаксації, зниження стресу в обох та спокійному сну малюка [159].

Нещодавнє рандомізоване контрольоване дослідження у Норвегії показало також, що контакт шкіра до шкіри у дуже недоношених немовлят, який розпочинається у пологій залі відразу після народження є безпечною інтервенцією, що не порушує фізіологічних параметрів дитини [160].

1.4 Біль та стрес у передчасно народжених немовлят – прояви, наслідки та шляхи його купування

Досягнення в неонатології значно знизили захворюваність і смертність, але проблема неонатального болю, дискомфорту та стресу залишаються й надалі актуальною у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених, особливо для передчасно народжених немовлят [161, 162]. Їх перші дні, а іноді й місяці життя наповнені болісними та шкідливими процедурами в надмірно стимулюючому середовищі, де вони фізично відокремлені від своїх матерів [163, 164]. Незважаючи на зростаючий обсяг знань про особливості та фізіологію неонатального болю з моменту публікації Anand K. and Hickey P. [165] про біль у новонароджених, які встановили, що ноцицептивна активність становить величезний фізіологічний стрес для немовлят, у деяких відділеннях інтенсивної терапії новонароджених більшість болючих процедур виконуються без знеболення [166]. Однак, новонароджені відчувають біль і потребують такого ж рівня оцінки та лікування болю, як і дорослі [167]. Як зазначає Міжнародна асоціація з вивчення болю, «неможливість вербального спілкування не скасовує можливості того, що дитина відчуває біль і потребує відповідного знеболювального лікування» [168].

Немовлята, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії, піддаються впливу численних болючих процедур. Доведено, що госпіталізовані немовлята зазнають від 10 до 18 болючих процедур на день перебуваючи у ВІТН [169, 170, 171, 172]. Нещодавні багатоцентрові дослідження EPIRAIN (Epidemiology of Procedural PAIN In Neonates – Епідеміологія процедурного болю у новонароджених) у Франції також показали, що у новонароджених відбувається в середньому 16 проколів п'ятки та 4 венепункції протягом 8 днів госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії без звичайного застосування анальгетиків [173, 174]. Із 3000 зареєстрованих маніпуляцій 74 % проводяться у немовлят з терміном гестації менше 31 тижня [175]. Song та співавтори показали, що недоношені діти зазнали загалом 643 гострих процедур (23 щодня) та 1193 години хронічних подій сукупно (хронічні стресові фактори були одночасно) протягом перших 4 тижнів госпіталізації до відділення інтенсивної терапії [176]. Водночас, встановлено, що немовлята у 42–100% випадків піддаються впливу болючих маніпуляцій без будь-якої форми знеболювання [170].

Не менш актуальним залишається питання оцінки та менеджменту хронічного болю. Нещодавнє міжнародне проспективне обсерваційне дослідження, яке вивчало практику оцінки болю новонароджених у 243 європейських відділеннях інтенсивної терапії у 18 країнах, де інструкції щодо болю рекомендують планові оцінки кожні 4-6 годин, показало, що лише 10% новонароджених отримували щоденну оцінку постійного хронічного болю [177]. Лише деякі країни вказують, що більшість пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії мали принаймні одну оцінку болю під час перебування в лікарні [178], серед інших – відсоток коливається від 6 до 88 % [179, 180].

Незважаючи на те, що мозок передчасно народжених немовлят все ще перебуває в критичному періоді розвитку, вони володіють як анатомічними, так і нейрохімічними можливостями сприйняття болю, висхідні больові

шляхи у них функціонують з 24 тижнів гестації [166, 181]. Оскільки, поріг їх тактильного сприйняття є нижчим та низхідні гальмівні шляхи є незрілими, передчасно народжені малюки ще більш чутливі до повторного та тривалого болю і мають більш виражену рефлекторну відповідь, навіть, на дотик [168, 176]. Стимуляція дотиком поблизу пошкодженої ділянки викликає інтенсивний біль протягом кількох днів або тижнів [166]. Через незбалансований рівень нейромедіаторів афферентного збудження болю, яких багато при народженні, та нейромедіаторів низхідних гальмівних шляхів, недоношені діти мають обмежену здатність модулювати біль [182]. Реакція на звичайний догляд буде такою ж, як поведінкова реакція на інвазивну больову процедуру [166].

Відрізнити стрес від болю в період новонародженості досить складно. Вважається, що будь-який біль викликає стрес, але не всякий стрес є болісним [183]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає стрес як будь-який тип зміни, що викликає фізичне, емоційне або психологічне напруження. Вразливі передчасно народжені немовлята, які потрапляють до відділення інтенсивної терапії, неминуче відчувають стрес через різноманітні стресори, що негативно впливають на їх здоров'я та розвиток [184, 185]. Їх класифікують наступним чином: фізичні, фактори зривнішого середовища та материнські [22]. Фізичний стрес, пов'язаний з повторюваним процедурним болем, часто виникає у екстремально й дуже недоношених немовлят у відділенні інтенсивної терапії. Передчасно народжені діти виявляють підвищену фізіологічну та поведінкову чутливість до болючих процедур, що обумовлено анатомо-фізіологічними особливостями передачі та модуляції болю, дисбалансом між афферентними збуджуючими та низхідними гальмівними нейромедіаторами. В даний час існують дві основні категорії стресорів, пов'язаних з болем: гострий процедурний і гострий тривалий. Гострий процедурний стрес викликається специфічним больовим подразником, таким як, удар проколювання п'ятки для

забору крові, тоді як гострий тривалий стрес характеризується більшою тривалістю в часі, наприклад механічна вентиляція або хірургічне втручання [186, 187]. Хоча наразі фізичний неонатальний стрес пов'язують лише з больовими подразниками, такі медичні стани та ускладнення, як гіпоксія, інфекції та запалення, також можуть розглядатися як надзвичайно стресові для передчасно народжених малюків [22].

Умови зовнішнього середовища відділення інтенсивної терапії з надмірними зоровими, слуховими подразниками, а також рутинні маніпуляції по догляду, такі як зміна підгузників, зважування у передчасно народжених малюків викликають стресові реакції, схожі до інвазивних болючих процедур [176, 188]. Доведено, що надмірна слухова стимуляція асоціюється зі зниженням насичення киснем, підвищенням частоти серцевих скорочень і артеріального тиску, а також змінами у стані сну та неспання [189].

Відокремлення від матері вважається найбільш інтенсивним стресовим фактором для немовлят [163, 190]. З іншого боку, материнський догляд за немовлям відіграє вирішальну роль у ранньому регулюванні стресових реакцій дитини. Доведено, що цей сильний стрес припиняється, коли малюк повертається до матері [191].

То ж як організм немовляти реагує на стрес? Першою реакцією у ланцюжку каскаду відповідей на стрес є активація симпатико-адреномедулярної системи, що стимулює вивільнення мозковим шаром надниркових залоз катехоламінів (адреналіну і норадреналіну). Їх основна мета – швидка протидія стресу та негативним подразникам [192]. Другою лінією захисту для відновлення гомеостазу є активація осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози. Гіпоталамус секретує кортикотропін-релізінг-гормон, під впливом якого виділяється адренкортикотропний гормон. Адренкортикотропний гормон в свою чергу із током крові потрапляє до кори надниркових залоз, й стимулює ними виділення в циркулюючу кров

глюкокортикоїдів, головним чином кортизолу. Рівень кортизолу зростає залежно від величини подразника [164, 192]. Відомо, що вісь гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози організовується в ранньому дитинстві у відповідь на навколишнє середовище, наприклад, материнський контакт або його відсутність [193].

Під час відсутності стресу або при його незначному рівні гіпоталамус стимулює задню долю гіпофіза до вивільнення гормону окситоцину, який діє на рецептори в мієлінізованій частині блукаючого нерва [192, 194]. Активація ядра блукаючого нерва підтримує тонус м'язів обличчя та голови для полегшення зорового контакту, виразу обличчя та диференціації людського голосу; тонус м'язів глотки, м'якого піднебіння та гортані для полегшення координації смокання, ковтання та дихання; і тонус м'язів шлунково-кишкового тракту для запобігання рефлюксу вмісту шлунка в стравохід і стимулювання моторики [194]. Крім того, стимуляція блукаючого нерва призводить до вивільнення шлунково-кишкових ферментів, які сприяють перетравленню та всмоктуванню поживних речовин [195]. Таким чином, коли немовлята не переживають значного стресу, вони легше контактують із батьками, що полегшує взаємозв'язок й забезпечує безпечне годування, а їх шлунково-кишковий тракт функціонує задовільно, що сприяє травленню, засвоєнню поживних речовин, а відтак адекватному повноцінному росту. Вивільнення окситоцину не тільки має ці прямі позитивні переваги, але також блокує активацію осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози, що захищає від негативних наслідків стресу [196].

Коли дитина народжується, стрес дозволяє адаптуватися дитині до умов позаутробного життя, особливо сприяє стабілізації функціонування дихальної та кардіо-васкулярної систем, включаючи дозрівання легень [197]. Однак, надмірний стрес, що переживає незріле немовля на початку свого розвитку, у період, коли мозок особливо чутливий до впливів навколишнього середовища, має як ранні так і віддалені наслідки для розвитку дитини, що

можуть перешкодити повноцінному й адекватному розвитку немовляти. Тривалий надмірно високий рівень кортизолу стимулює значне підвищення рівня глутамату, що призводить до надмірної стимуляції нейронів, зменшення зв'язків між ними, а також їх загибель [198, 199], й таким чином може призвести до дефіциту пам'яті, навчання та концентрації уваги, поведінкових розладів [176, 199].

Тривале підвищення рівня кортизолу призводить до ліполізу, недостатнього соматичного росту, підвищення ризику метаболічного захворювання кісток, збільшення секреції шлункової кислоти та пригнічення імунної системи через атрофію лімфоїдної тканини та зниження активності Т-лімфоцитів і природних клітин-кілерів [192]. Пригнічення імунної системи збільшує ризик інфікування та поганого загоєння ран. Зміни в імунній системі також призводять до активації прозапального каскаду шляхом вивільнення цитокінів; цей запальний каскад грає значну роль у патогенезі некротизуючого ентероколіту, бронхолегеневої дисплазії та ретинопатії недоношених [200, 201, 202].

Вважається, що хронічна активація осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози, особливо в ранньому віці, призводить до її порушеного функціонування, що супроводжується довготривалими нервово-психічними розладами, включаючи тривогу, депресію та розлад аутистичного спектру [172, 203].

Неконтрольований та тривалий хронічний біль у новонароджених також призводить до значних короткострокових і віддалених несприятливих наслідків. Ранні наслідки болючих процедур полягають у порушенні вітальних параметрів (варіабельності серцевого ритму, десатурації, апное, артеріальної гіпертензії, коливань внутрішньочерепного тиску) [204], що в сукупності виснажують недостатні енергетичні запаси передчасно народженої дитини, збільшуючи ризик захворюваності та смертності [166, 205]. Катаболічна направленість обміну речовин, що супроводжує

неонатальний біль, призводить до негативного азотистого обміну і порушень прибавки маси тіла немовляти. Хронічний біль може впливати на ріст, імунну функцію, одужання та тривалість госпіталізації [161, 206].

Досвід хронічного болю та стресу у ранньому віці, разом із повторними болючими процедурами, під час критичного періоду неврологічного розвитку пов'язані зі значною віддаленою неврологічною захворюваністю [176, 207], зокрема з нижчим когнітивним і моторним розвитком, дезадаптивною поведінкою в подальшому житті [181, 208, 209] та порушеними зоровими здібностями [210].

Досвід пережитого болю в неонатальному періоді формує соматосенсорну основу для подальшого перцептивного, когнітивного та соціального розвитку [211]. Низка віддалених наслідків, таких як порушення зору/сліпота, порушення слуху/глухота, церебральний параліч, затримка розвитку та порушення інтелекту в дитинстві та зрілому віці, пояснюються болючими медичними процедурами, отриманими у ранньому дитинстві [212]. Підтвердженням цього є дослідження, яке показало, що хірургічні втручання проведені в неонатальному періоді асоціювалися із тяжкими нейро-сенсорними порушеннями (дитячий церебральний параліч, порушення зору та слуху, значне зниження рівня IQ), наслідки яких зберігаються у віці 8 років. При цьому доведено, що хлопчики мають вищий ризик інвалідності [213].

Chau С. та співавтори дослідили, що значні інвазивні маніпуляції, хірургічні втручання та тривала вентиляція в неонатальному періоді асоціювалися з меншими об'ємами підкіркових структур головного мозку, зокрема, мигдалеподібного тіла й таламуса, що, в свою чергу, пов'язані з погіршенням когнітивних, зорово-моторних і поведінкових функцій дитини [209]. Такі когнітивні дефіцити зберігаються в підлітковому віці у тих, хто народився передчасно [61, 214, 215].

Передчасно народжені діти, які піддавалися неонатальному болю в ранньому періоді життя, мають вищий рівень інтерналізації поведінки, ніж доношені діти у віці 18 місяців [216], і така зміна поведінки може зберігатися протягом дитинства та дорослого віку [215]. Вищі рівні інтерналізованої поведінки, які проявляються у вигляді замкнутості, депресії, тривожності, можуть сприяти виникненню соціальних труднощів і нижчого сприйняття однолітками, а також алкоголізму та ожирінню [217].

Досвід пережитого болю у ранньому періоді має здатність впливати на модуляцію болю та реакцію на біль у дорослому віці [181, 218], викликає зміни больового порогу та зміни в розвитку гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі [182, 205], призводить до довготривалих локальних і дифузних порушень у сприйнятті та відчутті болю [219] та може сприяти формуванню хронічного больового синдрому, порушень сну, розладів настрою, страху болю [166, 181, 220]. Доведено, що болючі маніпуляції, яким піддавалися немовлята в неонатальному періоді асоціюються із сприйняттям болю в катамнезі. Так, відмічаються підвищення частоти серцевих скорочень і нижчі показники сатурації при заборі крові із вени у дітей з неонатальним болем в анамнезі, при цьому у хлопчиків спостерігаються більш виражені реакції, ніж у дівчаток [221, 222].

Функціональні порушення, що виникають у відповідь на тривалий персистуючий больовий синдром, поєднуються з морфологічними змінами в головному мозку. Так, діти, які народилися у терміні 24-32 тижні гестації та піддавалися численним болючим та стресовим факторам у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, в катамнезі мали витончення кори головного мозку, переважно в лобовій і тім'яній ділянках, порушення функціональних зв'язків у скроневих долях та клінічно – зміни рухової поведінки [111, 223]. Подальші дослідження виявили, що кумулятивний неонатальний стрес, пов'язаний з болем у новонароджених, що народилися дуже недоношеними, був пов'язаний зі зміною розвитку таламуса [224] та

зменшенням розміру мозочка [225]. Сучасні дані свідчать про те, що процедурний вплив болю в ранньому віці також пов'язаний з епігенетичними змінами у немовлят, народжених передчасно [226].

Тому, профілактика і лікування болю у новонародженої дитини необхідні не тільки з етичних міркувань, але і з метою зменшення кількості ускладнень в неонатальному періоді, а також для попередження негативного впливу болю на подальший розвиток дитини. Для ефективного менеджменту болю та стресу насамперед необхідно вчасно його запідозрити та виявити. Більшість міжнародних рекомендацій щодо лікування болю у новонароджених вказують, що оцінка болю є важливою для досягнення оптимального контролю болю та стресу [227].

Міжнародна асоціація по вивченню болю описує біль як неприємне сенсорне і емоційне переживання, пов'язане з реальним або потенційним пошкодженням тканини [228]. Прояви болю у новонароджених не вписуються в вузькі рамки запропонованого визначення болю, оскільки вимагають самостійного опису про пережите відчуття. Суб'єктивний і комплексний характер болю робить оцінку болю складною у цієї категорії дітей. З огляду на це, оцінка больового синдрому у даної категорії дітей проводиться за іншими ознаками: поведінковими й фізіологічними реакціями та зміною гормонального статусу у відповідь на больовий подразник [168, 207, 229]. Так, у відповідь на біль новонароджена дитина реагує зміною поведінки: плачем, мімічними реакціями, рухами тіла та напруженням мускулатури, дратівливістю, порушенням сну і циклу сон-неспанья. Однак, передчасно народжені діти у зв'язку з незрілістю нервової та сенсорної систем можуть мати відмінну від доношених немовлят ту чи іншу реакцію на больовий подразник [168]. Так, доношені та здорові новонароджені, у стані неспанья, як правило, реагують на біль стогоном або плачем, що стає більш інтенсивним із збільшенням тривалості та посиленням больового подразника чи дискомфорту. Навпаки, немовлята меншого гестаційного віку, хворі, під

час сну або під дією седативів не проявляють голосової реакції на біль або подають лише тихий слабкий звук стогону, тому відсутність плачу чи його тихий прояв не слід вважати відсутністю болю. Доношені немовлята контролювано відводять кінцівки від джерела болю, тоді як у недоношених немовлят ці реакції є більш дифузними і їх важче контролювати. Доношені новонароджені можуть реагувати підвищеною напругою м'язів рук і ніг на подразник, а передчасно народжені та кволі немовлята можуть ставати млявими із різким зниженням м'язового тону у відповідь на больовий чи стресовий подразник. Дуже важливою ознакою болю є зміна мимічної мускулатури – насупленість брів, наморщення лоба, тремтіння підборіддя, примружені або міцно закриті очі, поглиблення носо-губного трикутника, напружений та розтягнутий рот, підняті щоки. Під час тривалого болю часто порушується сон, з перевагою гіперактивного стану. Чим менший малюк, тим більше часу може йому знадобитися, щоб заспокоїтися та відпочити після больової чи стресової маніпуляції [109]. Тому, варто завжди пам'ятати, що у новонародженої дитини, а особливо передчасно народженої, відсутність больової реакції не обов'язково означає відсутність болю [168].

Фізіологічна відповідь на біль включає зміни частоти серцевих скорочень, артеріального і внутрішньочерепного тиску, порушення оксигенації [230, 231]. У здорових доношених дітей біль викликає прискорене серцебиття, що призводить до підвищення артеріального тиску та почервоніння шкіри. Навпаки, передчасно народжені немовлята можуть реагувати збільшенням або зниженням частоти серцевих скорочень [232]. Зазвичай, біль знижує варіабельність серцевого ритму, і цей показник найкраще підходить для оцінки тривалого хронічного болю. Частота дихання, як правило, збільшується в результаті гострого болю у здорових доношених дітей, тоді як, у менших та кволих немовлят навпаки, може спостерігатися, навіть, апное. Зміни насичення крові киснем слідує за пов'язаними з болем змінами дихання та частоти серцевих скорочень [109].

Незважаючи на велику кількість інструментів для оцінки неонатального болю, не існує загальновизнаного «золотого стандарту», і існують проблеми непослідовності серед оцінювачів. Тому, для більшої об'єктивізації рівня неонатального болю пропонуються також лабораторні та інструментальні дослідження [168]. При дослідженні метаболічної або гормональної відповіді на больовий подразник зафіксовано збільшення концентрації адреналіну, норадреналіну, ендорфінів, зниження секреції інсуліну, підвищення секреції альдостерону, антидіуретичного гормону, кортизолу, глюкагону, що веде до підвищення рівня глюкози, лактату, кетонів у крові і розвитку лактат-ацидозу [233, 234].

Больові сигнали також можна виявити за допомогою сучасних методів нейровізуалізації, таких як електроенцефалографія, спектроскопія ближнього інфрачервоного випромінювання (NIRS near-infrared spectroscopy) або функціональна магнітно-резонансна томографія [235, 236, 237, 238].

При застосуванні спектроскопії ближнього інфрачервоного випромінювання зміни в поглинанні насиченого киснем гемоглобіну відображають зміни церебрального кровотоку, що, як вважають, об'єктивно показує регіональну нервову активність, яка є мірою інтенсивності болю. Дослідники, використовуючи NIRS для оцінки гемодинамічної активності соматосенсорної кори головного мозку під час процедурного болю, виявили кореляцію між кортикальною гемодинамікою та поведінковими реакціями. Виявлені больові епізоди, в яких гемодинамічні зміни спостерігалися за відсутності поведінкових змін дитини, свідчить про можливість недооцінювання неонатального болю за допомогою стандартних традиційних інструментів оцінки болю [239].

Багатоканальна електроенцефалограма (ЕЕГ) відображає нейрональну активність, що пов'язана з болем. Нещодавній літературний огляд нейрофізіологічних технологій, які використовуються для оцінки гострого болю у немовлят, свідчить про те, що пов'язані з подіями ЕЕГ-потенціали

можуть мати кращу кореляцію зі болювими процедурами, ніж результати спектроскопії ближнього інфрачервоного випромінювання [240]. Функціональна магнітно-резонансна томографія показує зони в мозку немовляти активовані від болю.

Стандарти Об'єднаної комісії для госпіталізованих пацієнтів зазначають, що оцінка болю є обов'язковою для всіх пацієнтів [241]. У педіатричній практиці широко використовується шкали, розроблені на основі суб'єктивної оцінки інтенсивності болю. У дітей старшого віку оцінка болю виконується з використанням візуальних аналогових інструментів, що дозволяють оцінити рівень інтенсивності болю за горизонтальною або за вертикальною цифровою шкалою (наприклад, масштаб від 0 до 10) [242, 243]. Діти молодшого віку (від 3 до 8 років) здатні до кількісної оцінки їх власного болю і в змозі перевести його на візуальне уявлення. У цій віковій групі біль вимірюється за допомогою візуальної аналогової шкали болю, заснованої на серії граней, що показують збільшення занепокоєності або болю [242, 244]. Шкали для самооцінки болю (self-report scale): Faces Pain Scale; Oucher Pain Scale, Wong – Baker Faces Pain Rating Scale, Visual Analogue Scale, Numerical Rating Scale [243]. Широкого застосування набула шкала оцінки болю за допомогою облич Wong – Baker (Вонг – Бейкер), на якій зображено 6 облич, що супроводжують підписи, які повідомляють про ступінь больового синдрому: від стану відсутності болю до його максимального прояву. Дитина має вказати, яке обличчя виражає, як сильно в неї болить під час обстеження. Обличчям надаються значення 0–5 або 0–10 [244, 245].

У новонароджених дітей, які не можуть вербально описати ступінь вираженості болю, оцінка болю проводиться за допомогою шкал, в основі яких покладені ознаки неонатального болю (поведінкові та фізіологічні показники). Методи оцінки болю, які побудовані на цих реакціях, також

повинні враховувати супутні фактори, такі як термін вагітності та стан пацієнта.

На сьогоднішній день розроблено велику кількість валідованих шкал для оцінки неонатально болю. Ці інструменти відрізняються за комбінацією фізіологічних і поведінкових показників, а також за тим, чи враховують вони термін вагітності. Крім того, інструменти були розроблені та підтверджені для різних типів болю, включаючи процедурний, післяопераційний, гострий і хронічний біль [168]. Основними вимогами до шкал оцінки болю повинна бути їх висока чутливість (шкала повиненна виявляти всі болючі ситуації), висока специфічність (можливість відрізнити біль від неболючих подій), валідність (адекватність оцінки конкретного типу болю), надійність (можливість давати ті самі результати при повторному оцінюванні), ефективність (здатність встановити на скільки втручання знеболює ситуацію), клінічна корисність (простота використання в клінічних умовах) [246].

Хоча розроблено понад 40 різних інструментів для оцінки неонатального болю, лише деякі з них регулярно використовуються в більшості відділень інтенсивної терапії [247]. У таблиці 1.1 узагальнено характеристики цих широко використовуваних шкал відповідно до показників болю [207, 229, 248, 249, 250].

Лише дві з вищезазначених шкал у своїх параметрах враховують гестаційний вік, тому найбільш широко використовуються у клінічній практиці для оцінки болю у передчасно народжених немовлят – PIPP (Premature infant pain profile – профіль болю у передчасно народжених немовлят та N-PASS (neonatal pain, agitation and sedation scale – шкала неонатального болю, збудження та седації). Приклад оцінки болю за шкалою PIPP подано у таблиці 1.2.

Таблиця 1.1 – Шкали для оцінки неонатального болю

Назва шкали болю	Показники болю, які включені у шкалу	Категорія новонароджених, для якої валідна шкала	Інтерпретація результатів
1	2	3	4
NIPS (Neonatal Infant Pain Score – оцінка болю у новонароджених)	Вираз обличчя, плач, патерни дихання, рухи кінцівок, збудження	Новонароджені різного гестаційного віку від 28 тижнів гестації	0-2 бали – біль відсутній або мінімальний; 3-4 – біль легкого або середнього ступеня; >4 – сильний біль
PIPP (premature infant pain profile – профіль болю у передчасно народжених немовлят)	Вітальні параметри (ЧСС, SpO ₂), вираз обличчя	Передчасно народжені діти різного гестаційного віку	0-6 балів – біль відсутній або мінімальний; 7-12 балів – біль легкого або середнього ступеня; > 12 балів – виражений біль.
CRIES scale	Плач, потреба в додатковому кисні, вітальні показники (ЧСС, АТ, SpO ₂), вираз обличчя та стан оцінки сну/неспання	Новонароджені різного гестаційного віку від 32 тижнів гестації	0–3 бали – мінімальний біль; 4–6 – помірний біль; 6–10 – сильний біль.
N-PASS (neonatal pain, agitation and sedation scale – шкала неонатального болю, збудження та седатії)	Плач, збудження, вираз обличчя, тонус кінцівок, вітальні показники (ЧД, ЧСС, АТ, SpO ₂)	Новонароджені різного гестаційного віку	Щодо болю: > 3 балів – вказує на біль, який потребує знеболення. Щодо седатії: Глибока седатія → оцінка від -10 до -5 Легка седатія → бал від -5 до -2

Продовження таблиці 1.1

1	2	3	4
COMFORT neo scale (шкала КОМФОРТ)	Рухи кінцівок, напруження скелетної та м'язової мускулатури, стан сну/неспання, вітальні показники (ЧД, ЧСС, АТ)	Новонароджені різного гестаційного віку	1–3 мінімальний біль; 4-7 – помірний біль; 8–10 – сильний біль.
DAN (Douleur Aigue du Nouveau-ne – гострий біль новонародженого)	Вираз обличчя, рухи кінцівок, вокальна експресія	Новонароджені різного гестаційного віку	> 3 балів – вказує на біль, який потребує знеболення
EDIN (Echelle Douleur Inconfort Nouveau-Né – шкала неонатального болю та дискомфорту)	Вираз обличчя, рухи кінцівок, якість сну контакт з медичним персоналом, реакція на заспокоєння	Новонароджені різного гестаційного віку	> 6 балів – виражений біль.

Таблиця 1.2 – Шкала оцінювання болю у передчасно народжених немовлят PIPP (Preterm Infant Pain Profile)

Дія	Показник	0	1	2	3	Загальна кількість балів
Гестаційний вік		36 тиж. та більше	32-35 тиж. + 6 днів	28-31 тиж.+6 днів	Менше 28 тиж.	
Спостерігайте за немовлям протягом 15 секунд	Поведінковий статус	Стан активного пробудження, очі відкриті, є рухи обличчя	Стан тихого пробудження, очі відкриті, але немає рухів обличчя	Стан поверхневого сну, закриті очі, є рухи обличчя	Стан глибокого сну, закриті очі, є рухи обличчя	
Протягом 30 секунд спостерігайте за початковим рівнем ЧСС і SpO2	Максимальна ЧСС	ЧСС не збільшилося	Збільшення 5-15 уд/хв Дія	Збільшення 15-24 уд/хв 2	збільшення на 24 уд/хв та більше	
	SpO2	92-100%	89-91%	85-88%	84% або менше	
Спостерігайте за мимичними рухами дитини протягом 30 секунд	Насупленість брів	немає	мінімальна	помірна	максимальна	
	Примружені або міцно закриті очі	ні	мінімально	помірно	максимально	
	Поглиблення носо-губного трикутника	немає	мінімальна	помірна	максимальна	
Примітка. Інтерпретація оцінювання: 0-6 балів – біль відсутній або мінімальний, 7-12 балів – біль легкого або середнього ступеня, > 12 балів – виражений біль; 0-6 балів – жодних дій, 7-12 балів – нефармакологічні інтервенції + повторна оцінка через 30 хв, > 12 балів – фармакологічне лікування + повторна оцінка через 30 хв.						

Незважаючи на велику кількість болючих маніпуляцій та стресових для немовляти подій у відділенні інтенсивної терапії, більшість новонароджених не отримують адекватного лікування больового синдрому чи його профілактику. Найбільш ефективним підходом терапії болю є його попередження, обмеження впливу подразників і своєчасне забезпечення знеболення. Менеджмент неонатального болю повинен здійснюватися за допомогою різноспрямованого та багаторівневого підходу, і включає немедикаментозні та фармакологічні середники [207], що підсумовано на рисунку 1.1. Фундаментальною основою оптимізації лікування болю в популяції новонароджених є зменшення загальної кількості больових маніпуляцій. Важливими також є загальні стратегії щодо зниження болю у новонароджених, а саме [109, 251]:

- модифікація умов зовнішнього середовища, зменшення надмірного освітлення дитини та надлишкового шуму;
- уникання надмірних рутинних оглядів і процедур;
- збільшення періодів відпочинку між болючими процедурами;
- мінімізація частоти заборів крові із визначенням максимуму необхідних показників при одному заборі;
- використання центральних ліній;
- неінвазивний моніторинг, коли це клінічно доцільно та за наявності ресурсів (ближня інфрачервона спектроскопія, транскутанна білірубінометрія);
- мінімальне використання лейкопластирів, обережне їх зняття;
- взяття на руки, поглажування, лагідна мова;
- ніжне пеленання і зміна підгузників;
- підтримання зручного положення тіла валиками, іммобілізація шийного відділу хребта при пологовій травмі, іммобілізація кінцівок при переломах;
- здійснення маніпуляцій та догляду за участю 2 осіб («4 руки»).

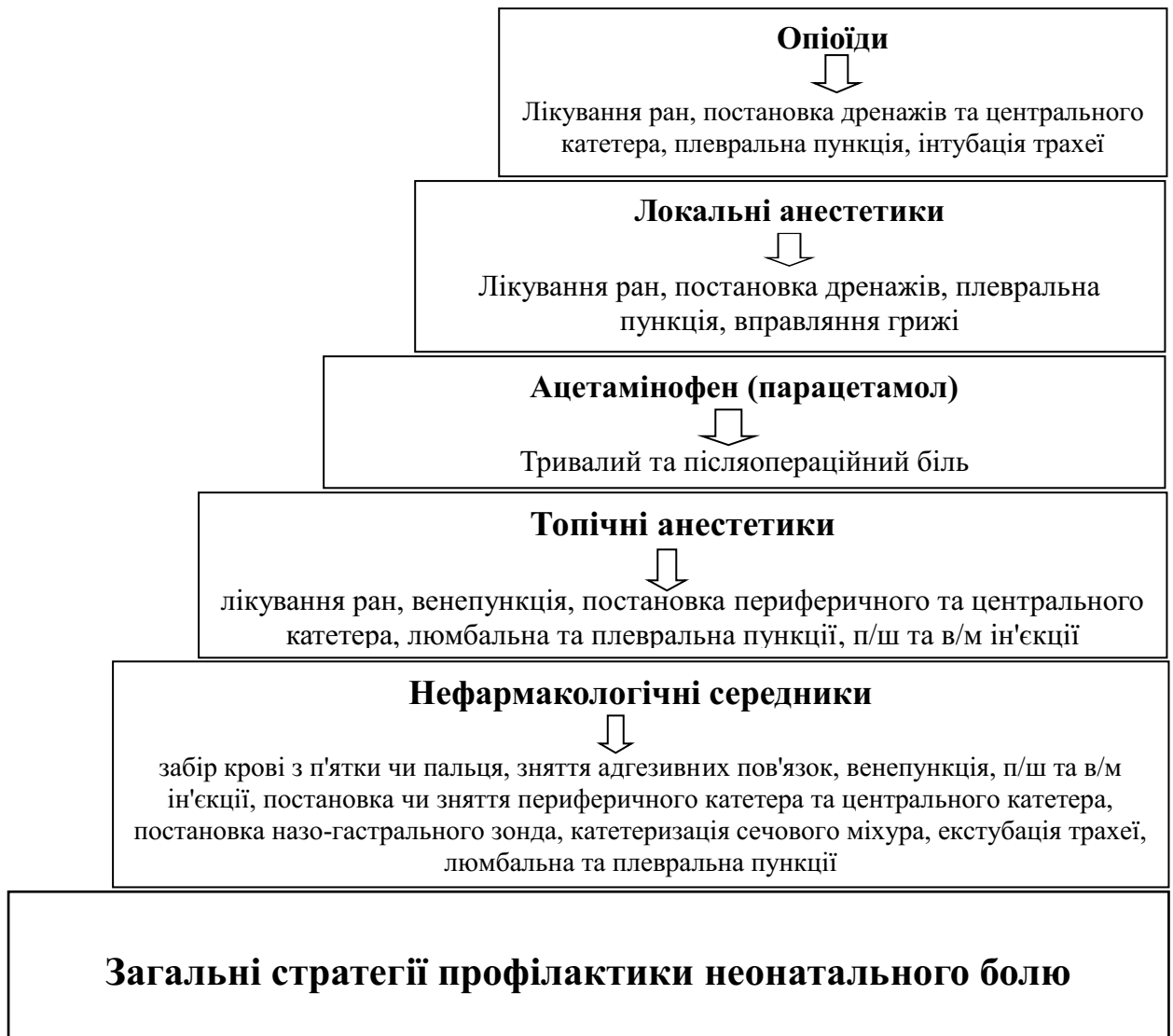


Рисунок 1.1 – Багаторівневий підхід у профілактиці та лікуванні неонатального болю

Наступним кроком у менеджменті неонатального болю є використання нефармакологічних середників для профілактики та лікування гострого процедурного болю. До нефармакологічних методів купування болю відносять пеленання, нунутритивне смоктання, пероральне використання сахарози, грудне годування, позиціонування із підтриманням флексорного положення, положення на боці [252].

Результати Кокранівського мета-аналізу показали, що у доношених новонароджених нунутритивне смоктання для зменшення болю необхідно

застосовувати одразу або через 30 секунд після болючої процедури, сповивання та флексорне позиціювання – відразу після болісної події. Показано, що погойдкування/утримування на руках є корисною стратегією для допомоги немовляті втамувати біль, але не було визнано ефективним для зменшення болю одразу після болісної процедури. Для передчасно народжених немовлят дотик/масаж відразу після болючої маніпуляції є ефективними для зменшення болю, нехарчове смоктання, модифікація навколишнього середовища та сповивання зменшують – ефективні, якщо застосовуються відразу або через 30 секунд після процедури. Поєднання нунутритивного смоктання із сахарозою та флексорного позиціювання із нунутритивним смоктанням є однаково ефективними для купування гострого процедурного болю у даної когорти немовлят [253].

При впливі легких больових подразників рекомендується застосовувати перорально розчин глюкози/сахарози, яка має високий рівень доказовості. Пероральне введення сахарози - є найбільш вивченим методом лікування неонатального процедурного болю. Існує гіпотеза, що глюкоза (та її альтернативні форми, такі як сахароза) викликає ендогенне вивільнення опіоїдів через невідомий механізм, і, таким чином, проявляє анальгезуючий ефект, що спостерігається у немовлят до трьох-місячного віку [207]. Протестовано різні концентрації сахарози (від 10–50 %), найпереконливіший доказ знеболювального ефекту має 24 % розчин сахарози в поєднанні з допоміжними втручаннями (нунутритивне смоктання, сповивання, флексорне позиціювання) [254, 255, 256]. Сучасний систематичний Кокранівський огляд підтверджує знеболювальний ефект 24 % сахарози в поєднанні з нехарчовим смоктанням через 30 секунд після протоколу п'ятки [257].

Нефармакологічні середники не здатні купувати помірний або важкий біль, тому в цьому випадку необхідно використовувати фармакологічні засоби [161]. Незважаючи на значний прогрес, досягнутий за останні три десятиліття у вирішенні проблеми запобігання, оцінки та лікування

неонатального болю, залишається багато питань щодо оптимального використання знеболюючих середників. Відсутність даних щодо ефективності та невизначеність щодо віддалених результатів є двома основними прогалинами в дослідженнях, з якими стикаються клініцисти при спробі впоратися з неонатальним болем [258].

Дотримуючись багаторівневого підходу у менеджменті неонатального лікування болю, наступний крок передбачає використання місцевих анестетиків. Для використання в педіатричній популяції доступні різні форми місцевих анестетиків, включаючи лідокаїн 2,5 %/прілокаїн 2,5 % (EMLA), тетракаїновий крем 2 % (Ametop або Pontocaine), ліпосомальний лідокаїн 4 % (LMX-4) або ліпосомальний лідокаїн 5 % (LMX-5), лідокаїн 7 %/тетракаїн 7 % (S-caine) і бензокаїн [256]. Для новонароджених немовлят безпечним та ефективним є крем EMLA для зменшення болю, пов'язаного з незначними процедурами (люмбальна пункція, венепункція, вакцинація).

Наступним кроком у менеджменті неонатального больового синдрому є використання ацетамінофену (парацетамолу). Доведено, що даний препарат є ефективним для лікування хронічного болю [259]. У Cochrane Database of Systematic Reviews вказується, що парацетамол має опіоїд-зберігаючий ефект при значному болі в післяопераційному періоді і ефективний при лікуванні незначного та помірного больового синдрому, але не зменшує процедурний біль [260].

Сучасний Консенсус ERAS (Товариства з відновлення після операцій) рекомендує регулярне дозування парацетамолу після операцій на кишечнику новонароджених у ранньому післяопераційному періоді [261].

Традиційні регіонарні анестетики добре зарекомендували себе, як ефективні для забезпечення знеболення, пов'язаного з болючими процедурами, і їх використання вважається наступним кроком у менеджменті неонатального болю [207]. Місцеві засоби - бупівакаїн, лідокаїн, ропівакаїн можна застосовувати у регіонарній анестезії під час плевральної пункції чи

малих оперативних втручань - вправлення пахової грижі тощо. Застосування регіонарної анестезії асоціюється зі зменшенням апное, брадикардії в післяопераційному періоді [262].

Найефективнішим засобом для тривалого знеболення та лікування помірного та сильного болю у новонароджених є використання опіоїдів. Найбільш часто використовуються у неонатологічній практиці морфін і фентаніл. Незважаючи на переваги, безпечно та ефективно дозування опіоїдів для полегшення неонатального болю є складним завданням, оскільки новонароджені є дуже чутливими до дії цих ліків через їх повільне виведення з організму [263]. Високі дози опіоїдів, особливо у недоношених асоціюються з високим ризиком смерті, більшою частотою внутрішньоплуночкових крововиливів, перивентрикулярної лейкомаляції, гіпотензії, тривалою вентиляцією, інтолерантністю харчування; а також зменшенням об'єму мозочка, погіршення моторики, когнітивних функцій [225]. Доведено, що аналгезія низькими дозами морфіну асоціювалася із ранніми змінами в церебральній структурі та нейроповедінковими проблемами, однак ці зміни були короткочасними і не зберігалися в дитинстві [264].

1.5 Проблема батьківського стресу у відділенні інтенсивної терапії новонароджених

Передчасне народження дитини, яка потребує госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених, є надзвичайним викликом для батьків. Будучи розлученою з дитиною, бачачи, як немовля відчуває біль, разом зі складністю середовища реанімації, мати відчуває сильну тривогу, страх і стрес [265, 266]. Невизначеність щодо виживання дитини, її подальшого стану здоров'я та якості життя, відчуття втрати контролю над подією, а також необхідність фізичного та емоційного дистанціювання,

почуття провини, безпорадності спричиняють порушення сну, хронічну втому та депресію у матерів після виписки [267, 268].

З іншого боку, батьківський стрес компрометує зв'язки та стосунки між матір'ю та дитиною і може негативно вплинути на розвиток немовляти. Доведено важливий зв'язок між психологічним статусом матері та неврологічним статусом дитини, її соціальним, поведінковим і когнітивним розвитком [266]. Наприклад, існує добре встановлений зв'язок між післяпологовою депресією та несприятливими наслідками розвитку немовляти, включаючи емоційну дезадаптацію, нижчі показники IQ та затримку росту [269, 270]. Передчасно народжені немовлята зазвичай потребують більш тривалого перебування у відділенні інтенсивної терапії, у зв'язку з чим належать до групи підвищеного ризику нейро-розвиткових порушень порівняно з малюками, народженими в термін, що, за даними досліджень, пов'язано з підвищеним рівнем стресу у батьків [271].

Батьківський стрес починається, коли немовля потрапляє до реанімації, однак деякі батьки відчувають депресію та посттравматичний стрес до одного року після виписки немовляти з лікарні [272]. Дослідження показали, що більшість батьків передчасно народжених немовлят спочатку перебувають у стані шоку протягом перших кількох днів після госпіталізації до відділення інтенсивної терапії та можуть проявляти клінічно значущі симптоми депресії, тривоги та посттравматичного стресового розладу вже на другому тижні перебування немовляти у відділенні інтенсивної терапії [273]. Хоча рівень психологічного стресу може дещо знизитися під час перебування у відділення інтенсивної терапії, симптоми можуть виникнути знову перед випискою з відділення та включати посилене сприйняття батьками вразливості дитини. Також психологічний стан батьків може змінитися невдовзі після раптової зміни клінічного статусу немовляти або почутого нового прогнозу щодо здоров'я дитини [273, 274].

Доведено, що батьківський стрес також може вплинути на те, як батьки взаємодіють із немовлям, і мати негативний вплив на стиль виховання. Існує так званий синдром вразливої дитини, коли у сім'ї, де дитина в анамнезі мала тяжку патологію, перебувала на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії, батьки продовжують надмірно турбуватися про здоров'я та благополуччя своєї дитини та перебільшено сприймати вразливість дитини. Доведено, що це має тривалий вплив на сім'ї через багато місяців або років після виписки з реанімації, коли батьки, особливо матері, вважають, що вони недостатньо підготовлені до догляду за своєю дитиною [275].

У середовищі відділення інтенсивної терапії батьки можуть відчувати тривогу у зв'язку з порушенням батьківської ролі: неможливістю вільно контактувати з малюком, самотійно годувати, переодягати та повноцінно доглядати за ним. Також батьків турбує загроза для життя дитини, нестабільний стан малюка з численним медичним обладнанням, його страждання, біль [276].

Особливості батьківського стресу у відділенні інтенсивної терапії відрізняються у різних дослідженнях. Одні автори стверджують, що тати відчують більший стрес [277], інші вказують на більш виражений стрес у матерів [278], деякі дослідники не виявили значної різниці між рівнем стресу у матерів та батьків [279]. Кілька досліджень стверджують, що через відмінності у відділеннях інтенсивної терапії фактори, які викликають стрес у батьків теж відрізняються. Тому, важливим є вивчити фактори ризику батьківського стресу у кожному відділенні, аби забезпечити його належний менеджмент [280, 281].

Той факт, що перебування передчасно народженого малюка у відділенні інтенсивної терапії провокує дистрес у батьків, є добре вивчений і описаний в літературних джерелах США [282] та західноєвропейській літературі [283]. Проте, у доступних нам літературних джерелах досі немає досліджень українських науковців, які б могли оцінити рівень батьківського

стресу, пов'язаного з лікуванням дитини у відділенні інтенсивної терапії. Часто проблемі батьківського стресу не приділяється належна увага, оскільки всі сили медичного персоналу зосереджені на хворій дитині [280].

Для зменшення батьківського стресу особливе значення мають навчальні програми, заходи з розширення прав і можливостей батьків у відділенні, а також психологічна підтримка батьків [284]. Використання відповідних заходів та стратегій підвищує впевненість батьків і сприяє фізичному та емоційному тіснішому контакту, взаємодії та спілкування між батьками та дитиною. Одним із способів підтримати батьків і зменшити їх стрес є сімейно-орієнтований та сімейно-інтегрований догляд за передчасно народженими дітьми у відділенні інтенсивної терапії [285]. Сімейно-інтегрований догляд включає ранній, регулярний, тривалий контакт шкіра до шкіри із батьками, який має значні переваги для стану здоров'я малюка, покращує лактацію у матері та сприяє підтримці грудного вигодовування [140]. Дослідження Franck та O'Brien свідчать про позитивний психологічний вплив сімейно-інтегрованих інтервенцій і для батьків: покращується контакт між батьками та дитиною, зменшується депресія і стрес батьків [25]. Особливо важливим та ефективним методом у зменшенні батьківського стресу є також групи підтримки батьків, коли батьки, діти яких народилися передчасно і вже перебувають вдома, навчають та діляться досвідом з батьками, немовлята, яких перебувають у відділенні інтенсивної терапії [286].

Таким чином, аналіз літературних джерел засвідчив, що для покращення ранніх та віддалених наслідків виходжування передчасно народжених немовлят необхідним є пошук сучасних методів виходжування, які спрямовані на розвиток немовлят, а також важливим є дослідження їх механізмів та ефективності. Невід'ємною складовою догляду за передчасно народженими малюками є забезпечення їх комфортного перебування у відділенні інтенсивної терапії з адекватною профілактикою болю та стресу.

Незважаючи на те, що в багатьох неонатальних відділеннях було досягнуто значного прогресу в боротьбі з неонатальним больовим синдромом, ранні та віддалені наслідки болю та стресу у цих вразливих немовлят змушують продовжувати пошук цілющих біль- та стрес-знижуючих інтервенцій.

Особливої уваги заслуговує вивчення впливу сімейно-орієнтованого підходу у догляді за немовлям, присутності матері та батька, проведення ними контакту шкіра-до-шкіри із малюком. На даний час немає консенсусу щодо тривалості контакту шкіра до шкіри, яка є необхідною для оптимізації грудного вигодовування та інших профітуючих ефектів методу кенгуру.

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

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Дисертаційна робота виконана на кафедрі педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського у межах комплексної науково-дослідницької роботи на тему «Впровадження елементів нейро-розвиткового догляду для новонароджених різного гестаційного віку та їх катамнестичне спостереження» (номер державної реєстрації 0118U000362, 2018–2020 рр.), науково-дослідних робіт кафедри педіатрії № 2 на теми: «Впровадження елементів нейро-розвиткового догляду за передчасно народженими дітьми та їх катамнестичне спостереження» (номер державної реєстрації 0120U104281, 2020–2022 рр.), «Оцінка неонатального та батьківського стресу у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, способи їх корекції (номер державної реєстрації 0123U100063, 2023–2025 рр.).

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».

При виконанні роботи дотримані правила безпеки пацієнтів, збережені права та канони людської гідності, а також морально-етичні норми у відповідності до основних положень GSP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації

Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 р.) і Наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., Етичного кодексу ученого України (2009 р.). 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.

Дизайн дослідження був побудований відповідно до мети та завдань дисертаційної роботи з використанням системного підходу та комплексу клінічних, лабораторно-інструментальних методів дослідження та включав 6 етапів (рис. 2.1).

Перший етап дослідження включав літературний пошук та аналітичний огляд сучасної наукової літератури, метааналізів, систематичних оглядів щодо вивчення основних проблем передчасно народжених немовлят та шляхів покращення ранніх та віддалених наслідків їх виходжування. Зокрема, значна увага при огляді приділялася вивченню сучасних методів догляду, що спрямовані на гармонійний розвиток дитини. Детально проаналізовано літературні дані, присвячені проблемі неонатального болю та стресу, на подолання яких спрямовані сучасні підходи у догляді за передчасно народженими немовлятами. На цьому етапі дослідження були визначені мета, завдання, об'єкт та предмет дослідження, обґрунтовані методи дослідження.

На другому етапі ретроспективно проводилася порівняльна характеристика результатів виходжування передчасно народжених немовлят із використанням стандартного догляду, елементів нейро-розвиткового догляду та комплексного нейро-розвиткового догляду із програмою NIDCAP

I етап

Вивчення основних проблем передчасно народжених немовлят та шляхів покращення ранніх та віддалених наслідків їх виходжування

Літературний пошук та аналітичний огляд сучасної наукової літератури, мета-аналізів, систематичних оглядів

Визначення мети, завдання, об'єкту та предмету дослідження, обґрунтування методів дослідження

II етап

Ретроспективний порівняльний аналіз виходжування передчасно народжених дітей у регіональних та європейських (Польща, Франція) перинатальних центрах

Перинатальний центр,
м. Тернопіль, n=119
(стандартний догляд)

Перинатальний центр,
м. Варшава, n=110
(елементи розвиткового догляду)

Перинатальний центр,
м. Тулуза, n=78
(розвитковий догляд)

III етап

Проспективне вивчення клінічної ефективності основного елементу нейро-розвиткового догляду – методу кенгуру із контактом шкіра до шкіри

26 екстремально недоношених немовлят
52 дуже недоношених немовлят

Початок, регулярність та тривалість контакту шкіра до шкіри

IV етап

Проспективне дослідження неонатального стресу та болю у ВІТН у передчасно народжених немовлят, корекція за допомогою ключового елементу нейро-розвиткового догляду – контакту шкіра до шкіри

140 передчасно народжених дітей
з гестаційним віком менше 34 тижнів

Лабораторні маркери стресу – кортизол, 8-епі-простагландин, окситоцин, мелатонін у слині та сечі (неінвазивні методики)

Шкала EDIN для оцінки болю

Лабораторні маркери болю – допамін, серотонін, β-ендорфін у сечі (неінвазивні методики)

Маркери стресу та болю до інтервенції

Контакт шкіра до шкіри мінімум 60 хв

Маркери стресу та болю після інтервенції



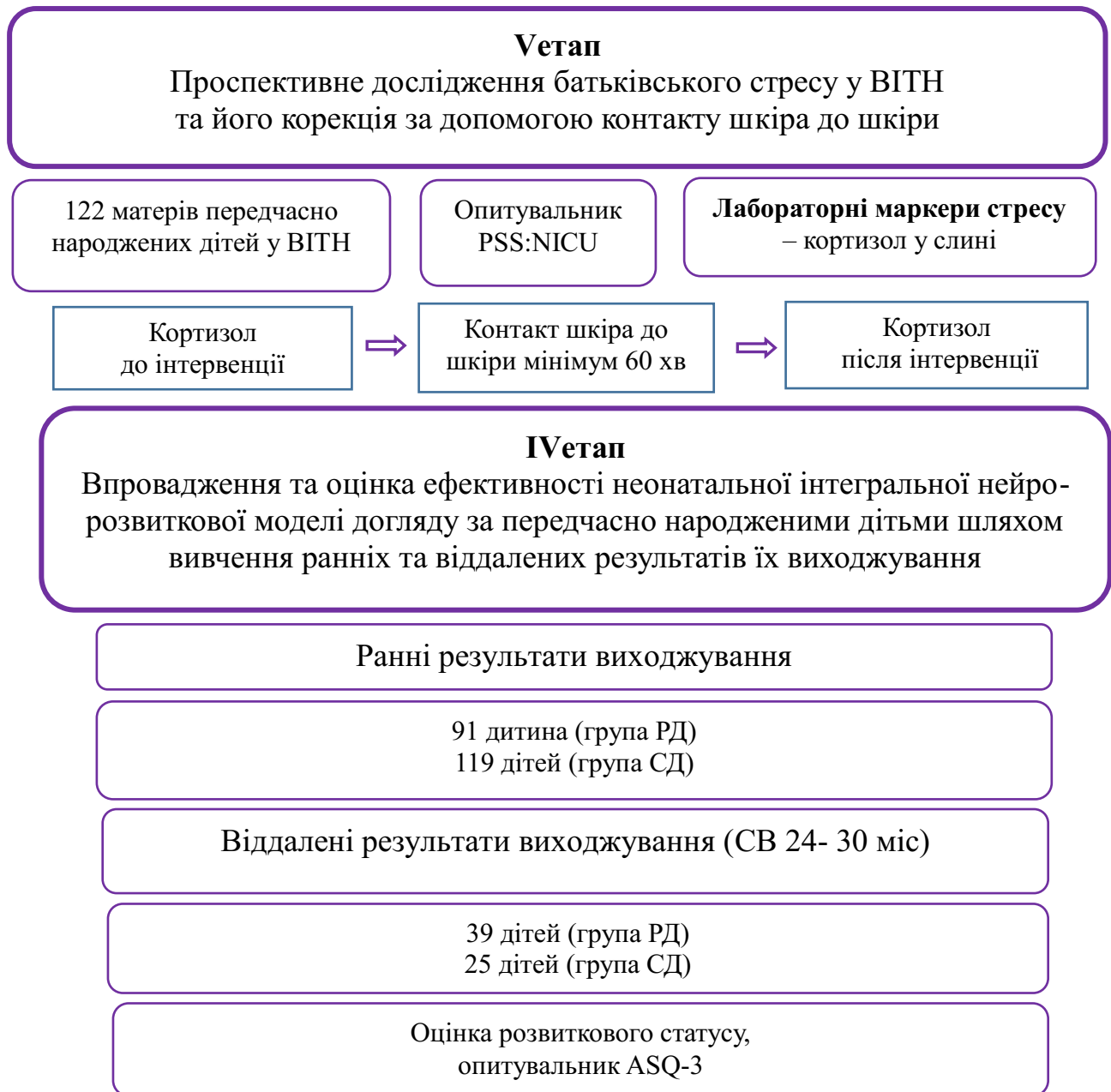


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

(Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (Індивідуальна програма розвиткового догляду та оцінки новонароджених)). Дослідження включало 119 передчасно народжених дітей, які народились в Тернопільському перинатальному центрі та мали стандартний (загальноприйнятій) догляд з переважанням штучного вигодовування. Дані порівнювали з базою даних одного з Варшавських перинатальних центрів (Польща), до складу якої входило 110 немовлят з тим самим гестаційним віком, які у догляді мали елементи розвиткового догляду та виключно грудне

вигодовування з білково-вітамінними фортифікаторами, а також із базою даних Тулузького неонатального центру (Франція), що включала 78 дітей, які виходжувалися із застосуванням комплексної програми нейро-розвиткового догляду для новонароджених.

Наступним етапом було вивчення клінічної ефективності контакту шкіра до шкіри. Даний фрагмент науково-дослідної роботи проводився проспективно та включав 78 передчасно народжених немовлят (26 екстремально недоношених та 52 дуже недоношених), які перебували у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) та відділенні неонатального догляду. Критерії виключення: вроджені аномалії, хромосомні захворювання та вроджена специфічна інфекція (вірус імунодефіциту людини, токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловірус та герпес). Вивчалися такі особливості контакту шкіра до шкіри, як час його початку, регулярність та тривалість.

Четвертий етап дослідження включав оцінку показників гормонального та оксидативного стресу та болю у передчасно народжених немовлят, їх зв'язок із захворюваністю та неонатальними факторами (гестаційний вік, маса тіла при народженні, стать), а також його корекцію методом кенгуру із контактом шкіра до шкіри. Даний фрагмент роботи проводився проспективно і включав комплексне клініко-лабораторне обстеження 140 передчасно народжених немовлят з гестаційним віком менше 34 тижнів (19 екстремально недоношених, 72 дуже недоношених та 49 помірно недоношених дітей), які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії Тернопільського перинатального центру. Визначення показників стресу (кортизолу, окситоцину, мелатоніну, 8-епі-простагландину) проводили у слині та сечі до контакту шкіра до шкіри немовля із матір'ю (базовий рівень гормонів) та після даної інтервенції (після тривалого спільного перебування дитини із матір'ю, контакту шкіра до шкіри немовляти із матір'ю). Критерії включення: гестаційний вік менше 34 тижнів; критерії

виключення: вроджені аномалії, хромосомні захворювання та вроджена специфічна інфекція (вірус імунодефіциту людини, токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловірус та герпес).

Дослідження щодо визначення болю та його менеджменту у передчасно народжених немовлят включало оцінку клінічних особливостей та поведінкових проявів болю, та його лабораторних маркерів. 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 (базовий рівень) та після тривалого спільного перебування дитини із матір'ю, контакту шкіра до шкіри немовляти із матір'ю. Усі немовлята, включені в дослідження, мали контакт шкіра до шкіри зі своєю матір'ю під наглядом медсестер. Критерієм включення був гестаційний вік немовляти менше 34 тижнів гестації. Критеріями виключення були: стабільний гемодинамічний стан немовлят, хромосомні порушення, вроджені вади розвитку та відсутність згоди батьків.

П'ятим етапом нашого дослідження було вивчення особливостей батьківського стресу у матерів, чиї передчасно народжені діти перебували у відділенні інтенсивної терапії новонароджених. Рівень материнського стресу вивчали у 122 матерів передчасно народжених дітей за допомогою шкали оцінки батьківського стресу: BITN (Parental Stressor Scale: NICU), розробленої M.Miles для визначення батьківського стресу, асоційованого з BITN. Лабораторна оцінка материнського стресу та його корекція методом кенгуру із контактом шкіра до шкіри проводилася за допомогою визначення рівня кортизолу у слині матерів. Даний фрагмент роботи був проспективним дослідження. Критеріями виключення були: алкогольна та наркотична

залежність у матері в анамнезі, генетичне захворювання та/або вроджені вади розвитку у немовлят.

Заключним етапом науково-дослідної роботи було впровадження неонатальної інтегральної нейро-розвиткової моделі догляду за передчасно народженими дітьми, основною складовою якої є контакт шкіра до шкіри, та оцінка її ефективності шляхом вивчення ранніх та віддалених результатів їх виходжування. Результати обстежуваних немовлят (91 передчасно народжена дитина) порівнювалися із групою дітей, які отримували стандартний догляд (119 передчасно народжених дітей). Вивчення віддалених результатів включало проводили шляхом оцінки розвиткового статусу у скоригованому віці 24-30 місяців за допомогою опитувальників ASQ-3 (Ages and Stages Questionnaire-3rd Edition – Анкета вікових категорій та стадій третьої редакції). Катамнестичне спостереження включало 39 дітей, які виходжувалися за допомогою запропонованої моделі нейро-розвиткового догляду та 25 дітей, які отримували стандартний догляд.

2.2 Методи дослідження

Порівняльна характеристика результатів виходжування передчасно народжених дітей, що отримували нейро-розвитковий (клініка Purpan, м. Тулуза, Франція) та стандартний догляд (перинатальний центр та обласна дитяча лікарня м. Тернополя, Україна) проводилася за такими показниками: частота розвитку некротизуючого ентероколіту (НЕК), пізнього сепсису, внутрішньо-шлуночкових крововиливів (ВШК), ретинопатії недоношених (РПН), тривалості вентиляційної підтримки, антибактеріальної терапії та парентерального харчування, показників грудного вигодовування на момент виписки із стаціонару, параметри фізичного розвитку дітей. Для оцінки

фізичного розвитку використовувався калькулятор Olsen growth для передчасно народжених дітей [287].

Порівняльна характеристика результатів виходжування передчасно народжених дітей, що отримували елементи нейро-розвиткового догляду (Варшавський перинатальний центр, Польща) та стандартний догляд (перинатальний центр та обласна дитяча лікарня м. Тернополя, Україна) проводилася за наступними показниками: формування бронхолегеневої дисплазії, неврологічних порушень (внутрішньошлуночкові крововиливи, перивентрикулярна лейкомаляція), ретинопатії, інфекційної патології – сепсису, некротизуючого ентероколіту, тривалість парентерального харчування, показники фізичного розвитку, постнатальної затримки розвитку.

Ефективність контакту шкіра до шкіри оцінювався за наступними показниками: частота виникнення пізнього сепсису, некротизуючого ентероколіту, бронхолегеневої дисплазії, внутрішньошлуночкових крововиливів, тривалість вентиляційної підтримки та парентерального харчування, показників грудного вигодовування на момент виписки із стаціонару, параметри фізичного розвитку.

Інтенсивність хронічного болю у передчасно народжених немовлят визначали за допомогою шкали EDIN (Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né – шкала неонатального болю та дискомфорту), що включає 5 поведінкових індикаторів тривалого болю:

- мимічна активність та вираз обличчя (розслаблений (0), періодично насуплений, губи скручені в трубочку, опущенні кути рота (1), часті гримаси, тривалі гримаси (2), постійні вирази обличчя схожі на плач або вираз обличчя без емоцій (3);
- рухи тіла (розслаблені рухи тіла (0), періодичне рухове збудження, але більшість часу дитина спокійна (1), часті рухові збудження, але дитину можна заспокоїти (2), постійні збудження зі згинанням пальців на

- руках та ногах та гіпертонусом кінцівок або нечасті повільні рухи та в'ялість, прострація (3);
- якість сну (легко засинає (0), важко засинає (1), часті, спонтанні пробудження, незалежно від маніпуляцій (догляду), неспокійний сон (2), безсоння (3));
 - контакт з медичним персоналом (усміхається, уважний на голос (0), транзиторні побоювання впродовж контакту з медичним персоналом (1), складнощі у взаємодії з персоналом, плач у відповідь на мінімальне подразнення (2), відмовляється взаємодіяти з медичним персоналом, стогне без подразнень (3));
 - реакція на заспокоєння (спокійний, повна релаксація, не потребує заспокоєння (0), заспокоюється легко у відповідь на голос чи погладження, чи смоктання (1), важко заспокоюється (2), розчарований, смокче у відчаї (3)).

Кожен показник оцінюється від 0 до 3, а загальний показник шкали EDIN є сумою п'яти пунктів; тобто підсумкова оцінка коливається від 0 до 15 [249]. Оцінка EDIN > 6 свідчить про наявність клінічно вираженого болю.

Для оцінки гормонального та окисного стресу у немовлят та його корекції шляхом застосування контакту шкіра до шкіри немовляти із матір'ю визначено концентрацію кортизолу у слині, концентрацію кортизолу, окситоцину, мелатоніну у сечі. Слину та сечу немовлят збирали до і після контакту шкіра до шкіри. Зразки слини відбирали з 13:00 до 15:00 згідно з добовим ритмом материнського кортизолу. Зразки слини відбирали без використання будь-яких засобів, що стимулюють слиновиділення. Забір слини проводили за допомогою ватних дисків (губок), після чого проводилася екстракція слини методом центрифугування (2 хвилини при 2000 g). Забір сечі проводили за допомогою ватних дисків (губок) поміщених у підгузник дитини, після чого проводилася екстракція сечі методом

центрифугування (2 хвилини при 2000 g). Після екстракції зразки слини заморожували та зберігали при температурі $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, зразки сечі – при температурі $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Для аналізу концентрації кортизолу в слині використовували імуноферментний аналіз для кількісного визначення вільного кортизолу в слині людини (IBL International GmbH, Гамбург, Німеччина). Метод визначення базується на принципі конкуренції. Невідома кількість антигену, присутнього в зразку, і фіксована кількість ферменту, міченого антигеном конкурують за зв'язування ділянок антитіл, нанесених на лунки. Після інкубації лунки промивають, щоб зупинити конкурентну реакцію. Після реакції субстрату інтенсивність розвиненого забарвлення обернено пропорційна кількості антигену в зразку. Результати зразків можна визначити безпосередньо за допомогою стандартної кривої [288].

Процедура визначення. Вносили по 50 мкл стандарту, контролю і зразка до відповідних лунок мікропланшета. Потім вносили 100 мкл ферментного кон'югату в кожен лунку, накривали за допомогою клейкої фольги (герметика), струшували пластину обережно. Далі інкубували 2 години при кімнатній температурі ($18\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$) на орбітальному шейкері (400–600 обертів в хвилину), знімали герметик та видаляли інкубаційний розчин. Опісля промивали планшет за допомогою 250 мкл розведеного промивного буфера 4 рази. Видаляли надлишки розчину, абсорбуючи паперовим полотенцем. Потім вносили 100 мкл розчину субстрату тетраметилбензидину (ТМБ) в кожен лунку. Інкубували 30 хвилин при кімнатній температурі ($18\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$) на орбітальному шейкері (400–600 обертів в хвилину) та зупиняли реакцію додаванням 100 мкл ТМБ стоп-розчину в кожен лунку, опісля струшували коротко, після цього колір змінювався від синього до жовтого. Далі вимірювали оптичну густину за допомогою фотометра при 450 нм

(референтна-довжина хвилі: 600–650 нм) протягом 15 хв після прокапування стоп-розчину.

Визначення рівня кортизолу у сечі проводили за допомогою імуноферментного методу із використанням стандартних наборів (Diametra Urinary Cortisol ELISA, м. Перуджа, Італія). Принцип методу полягає в тому, що кортизол (антиген) у зразку конкурує з антигенним кортизолом, кон'югованим з пероксидазною хромоною за зв'язування з обмеженою кількістю антитіл, антикортизолів, які нанесені на мікропланшетку (тверда фаза). Після інкубації розділення зв'язаної/вільної фракції проводиться простим твердофазним промиванням. Потім фермент пероксидаза хрому у зв'язаній фракції взаємодіє з пероксидам водню та субстратом петраметилбензидину і при цьому утворюється синій колір, який змінюється на жовтий при додаванні стоп розчину (сульфатна кислота). Інтенсивність кольору обернено пропорційна концентрації кортизолу у зразку. Концентрація кортизолу у зразку розраховується за допомогою калібрувальної кривої.

Процедура визначення. Усі реагенти нагрівали до кімнатної температури протягом 30 хвилин. Додавали 10 мкл калібратора у одну лунку для калібратора, 10 мкл зразку у лунку для зразку, далі додавали кон'югат по 300 мкл до лунки із калібратором та у лунку із зразком. Після цього інкубували при 37 °С протягом 1 години. Видаляли вміст кожної лунки, промивали лунки 3 рази 350 мкл розведеного промивного розчину. Після цього у кожну лунку додавали по 100 мкл ТМВ субстрату та інкубували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин у темряві. Після цього додавали по 100 мкл стоп розчину у кожну лунку, акуратно струшували мікропланшетку та проводили зчитування поглинання при 450 нм. Для приготування промивного розчину розбавляли вміст кожного флакона «10 х конц. промивний розчин» дистильованою водою до кінцевого об'єму 500 мл.

Визначення рівня окситоцину, мелатоніну сульфату, 8-ізопростану, допаміну, серотоніну та β-ендорфіну у сечі проводили за допомогою імуноферментного методу із використанням стандартних наборів (Oxytocin Elisa kit, Elabscience, м. Ухань, Китай; Human Melatonin Sulfate Elisa kit, Elabscience, м. Ухань, Китай; 8-epi-Prostaglandin F2 Alpha Elisa kit, Elabscience, м. Ухань, Китай; Dopamine Elisa kit, Elabscience, м. Ухань, Китай; ST/5-HT (Serotonin/5-Hydroxytryptamine) Elisa kit, Elabscience, м. Ухань, Китай; Elabscience, β-endorphin Elisa kit, Elabscience, м. Ухань, Китай). Ці набори ELISA використовують принцип конкурентного ІФА. Планшети Micro ELISA, що надаються у цих комплектах, були попередньо покриті окситоцином, мелатоніну сульфатом, 8-епі-простагландином F2 альфа, допаміном, серотоніном/5-гідрокситриптаміном та β-ендорфіном відповідно. Під час реакції окситоцин, мелатоніну сульфат, 8-епі-простагландин F2 альфа, допамін, серотонін/5-гідрокситриптамін та β-ендорфін у зразках або стандартах конкурують з фіксованою кількістю окситоцину, мелатоніну сульфату, 8-епі-простагландину F2 альфа, допаміну, серотоніну/5-гідрокситриптаміну та β-ендорфіну відповідно на твердофазній ділянці біотинільованого детектування антитіл, специфічних до даних маркерів. Надлишки кон'югату і незв'язаний зразок або стандарт промивають з планшету, а авідин, кон'югований з пероксидазою хрому, додають до кожної мікропланшети і інкубують. Потім в кожну лунку додають розчин субстрату ТМВ. Реакція фермент-субстрат закінчується додаванням стоп-розчину і зміна кольору вимірюється спектрофотометрично при довжині хвилі (450 ± 2) нм. Потім концентрацію досліджуваних субстанцій (окситоцину, мелатоніну сульфату, 8-епі-простагландину F2 альфа, допаміну, серотоніну/5-гідрокситриптаміну та β-ендорфіну) у зразках визначають шляхом порівняння оптичної щільності зразків зі стандартною кривою.

Процедура визначення окситоцину, мелатоніну сульфату, 8-епі-простагландину F2 альфа, допаміну, серотоніну/5-гідрокситриптаміну та β -ендорфіну аналогічна для кожного маркера. Всі реагенти кожного набору нагрівали до кімнатної температури (18 ~ 25 °C) перед використанням. Стандартний робочий розчин, приготовлений попереднього шляхом 5-ти кратного розведення додавали до перших двох лунок: кожна концентрація розчину додавалася у дублікаті (50 мкл на кожну лунку). Потім додавали зразки в інші лунки (50 мкл на кожну лунку). Негайно після цього додавали в кожну лунку 50 мкл біотинільованого робочого розчину для виявлення Ab (Biotinylated Detection Ab working solution). Накривали планшету герметиком, наданим у комплекті. Інкубували 45 хв при 37 °C. Розчини додавали на дно мікро ELISA планшетки, уникаючи торкання внутрішньої стінки і не спричиняючи піноутворення. Потім відбирали розчин з кожної лунки, додавали 350 мкл промивного буфера в кожну лунку. Замочували протягом 1 ~ 2 хв і відливали розчин з кожної лунки і просушували чистим абсорбуючим папером. Повторювали цей крок промивання 3 рази. Згодом додавали 100 мкл робочого розчину кон'югату пероксидази хрому до кожної лунки. Накривали планшету герметиком та інкубували протягом 30 хв при 37 °C. Відбирали розчин з кожної лунки, повторювали процес промивання п'ять разів. Потім додавали в кожну лунку 90 мкл субстратного реагенту. Накривали планшету новим герметиком, інкубували близько 15 хв при 37 °C, захищаючи планшету від світла. Опісля додавали по 50 мкл стоп-розчину в кожну лунку в тому ж порядку, що і розчин субстрату. Визначали оптичну щільність кожної лунки одразу за допомогою зчитувача мікропланшеток, встановленого на 450 нм.

Для приготування промивного буфера розбавляли 30 мл концентрованого буфера (Concentrated Wash Buffer) для промивання

720 мл дистильованою водою для отримання 750 мл буфера для промивання.

Для приготування стандартного робочого розчину для визначення окситоцину центрифугували стандарт (Reference Standard) при $10,000 \times g$ протягом 1 хв. Додавали 1,0 мл еталонного стандарту та розчинника для зразків (Reference Standard & Sample Diluent), даючи час йому постояти 10 хв і обережно перевертали його кілька разів. Після повного розчинення ретельно перемішували піпеткою. Ця процедура утворювала робочий розчин 1000 пг/мл. Потім робили серійні розведення. Рекомендований градієнт розведення такий: 1000 пг/мл, 500 пг/мл, 250 пг/мл, 125 пг/мл, 62,5 пг/мл, 31,25 пг/мл, 15,63 пг/мл, 0 пг/мл. Для розведення брали 7 пробірок, додавали 500 мкл еталонного стандарту та розчинника для зразків у кожену пробірку. Набирали піпеткою 500 мкл 1000 пг/мл робочого розчину в першу пробірку і перемішували, щоб отримати 500 пг/мл робочого розчину. Потім набирали піпеткою 500 мкл розчину з першої пробірки в другу і т.д. Остання пробірка вважалася порожньою, у неї не вносили розчин з попередньої пробірки.

Для приготування стандартного робочого розчину для визначення мелатоніну сульфату центрифугували стандарт (Reference Standard) при $10,000 \times g$ протягом 1 хв. Додавали 1,0мл еталонного стандарту та розчинника для зразків (Reference Standard & Sample Diluent), даючи час йому постояти 10 хв і обережно перевертали його кілька разів. Після повного розчинення ретельно перемішували піпеткою. Ця процедура утворювала робочий розчин 300 нг/мл. Потім робили серійні розведення. Рекомендований градієнт розведення такий: 300 нг/мл, 150 нг/мл, 75 нг/мл, 37,5 нг/мл, 18,75 нг/мл, 9,38 нг/мл, 4,69 нг/мл, 0 нг/мл. Для розведення брали 7 пробірок, додавали 500 мкл еталонного стандарту та розчинника для зразків у кожену пробірку. Набирали піпеткою 500 мкл 1000 нг/мл робочого розчину в першу пробірку і перемішували, щоб отримати 300 нг/мл робочого

розчину. Потім набирали піпеткою 500 мкл розчину з першої пробірки в другу і т.д. Остання пробірка вважалася порожньою, у неї не вносили розчин з попередньої пробірки.

Для приготування стандартного робочого розчину для визначення 8-епі-простагландину F2 альфа центрифугували стандарт (Reference Standart) при $10,000 \times g$ протягом 1 хв. Додавали 1,0 мл еталонного стандарту та розчинника для зразків (Reference Standard & Sample Diluent), даючи час йому постояти 10 хв і обережно перевертали його кілька разів. Після повного розчинення ретельно перемішували піпеткою. Ця процедура утворювала робочий розчин 1000 пг/мл. Потім робили серійні розведення. Рекомендований градієнт розведення такий: 1000 пг/мл, 500 пг/мл, 250 пг/мл, 125 пг/мл, 62,5 пг/мл, 31,25 пг/мл, 15,63 пг/мл, 0 пг/мл. Для розведення брали 7 пробірок, додавали 500 мкл еталонного стандарту та розчинника для зразків у кожену пробірку. Набирали піпеткою 500 мкл 1000 пг/мл робочого розчину в першу пробірку і перемішували, щоб отримати 500 пг/мл робочого розчину. Потім набирали піпеткою 500 мкл розчину з першої пробірки в другу і т.д. Остання пробірка вважалася порожньою, у неї не вносили розчин з попередньої пробірки.

Для приготування стандартного робочого розчину для визначення допаміну центрифугували стандарт (Reference Standart) при $10,000 \times g$ протягом 1 хв. Додавали 1,0мл еталонного стандарту та розчинника для зразків (Reference Standard & Sample Diluent), даючи час йому постояти 10 хв і обережно перевертали його кілька разів. Після повного розчинення ретельно перемішували піпеткою. Ця процедура утворювала робочий розчин 2000 пг/мл. Потім робили серійні розведення. Рекомендований градієнт розведення такий: 2000 пг/мл, 1000 пг/мл, 500 пг/мл, 250 пг/мл, 125 пг/мл, 62,5 пг/мл, 31,25 пг/мл, 0 пг/мл. Для розведення брали 7 пробірок, додавали 500 мкл еталонного стандарту та розчинника для зразків у кожену пробірку. Набирали піпеткою 500 мкл 2000 пг/мл робочого розчину в першу

пробірку і перемішували, щоб отримати 500 пг/мл робочого розчину. Потім набирали піпеткою 500 мкл розчину з першої пробірки в другу і т.д. Остання пробірка вважалася порожньою, у неї не вносили розчин з попередньої пробірки.

Для приготування стандартного робочого розчину для визначення серотоніну/5-гідрокситриптаміну центрифугували стандарт (Reference Standart) при $10,000 \times g$ протягом 1 хв. Додавали 1,0 мл еталонного стандарту та розчинника для зразків (Reference Standard & Sample Diluent), даючи час йому постояти 10 хв і обережно перевертали його кілька разів. Після повного розчинення ретельно перемішували піпеткою. Ця процедура утворювала робочий розчин 1000 нг/мл. Потім робили серійні розведення. Рекомендований градієнт розведення такий: 1000 нг/мл, 500 нг/мл, 250 нг/мл, 125 нг/мл, 62,5 нг/мл, 31,25 нг/мл, 15,63 нг/мл, 0 нг/мл. Для розведення брали 7 пробірок, додавали 500 мкл еталонного стандарту та розчинника для зразків у кожену пробірку. Набирали піпеткою 500 мкл 1000 нг/мл робочого розчину в першу пробірку і перемішували, щоб отримати 500 нг/мл робочого розчину. Потім набирали піпеткою 500 мкл розчину з першої пробірки в другу і т.д. Остання пробірка вважалася порожньою, у неї не вносили розчин з попередньої пробірки.

Для приготування стандартного робочого розчину для визначення 8-епі-простагландину F2 альфа центрифугували стандарт (Reference Standart) при $10,000 \times g$ протягом 1 хв. Додавали 1,0мл еталонного стандарту та розчинника для зразків (Reference Standard & Sample Diluent), даючи час йому постояти 10 хв і обережно перевертали його кілька разів. Після повного розчинення ретельно перемішували піпеткою. Ця процедура утворювала робочий розчин 1000 пг/мл. Потім робили серійні розведення. Рекомендований градієнт розведення такий: 1000 пг/мл, 500 пг/мл, 250 пг/мл, 125 пг/мл, 62,5 пг/мл, 31,25 пг/мл, 15,63 пг/мл, 0 пг/мл. Для розведення брали 7 пробірок, додавали 500 мкл еталонного стандарту та розчинника для

зразків у кожен пробірку. Набирали піпеткою 500 мкл 1000 пг/мл робочого розчину в першу пробірку і перемішували, щоб отримати 500 пг/мл робочого розчину. Потім набирали піпеткою 500 мкл розчину з першої пробірки в другу і т.д. Остання пробірка вважалася порожньою, у неї не вносили розчин з попередньої пробірки.

Для приготування біотинільованого робочого розчину для виявлення антитіл обчислювали необхідну кількість до експерименту (50 мкл/лунка). Перед використанням центрифугували пробірку, розводили 100 × концентрований біотинільований розчин для виявлення антитіл (Concentrated Biotinylated Detection Ab (100×) до 1×робочого розчину розчинником для біотинільованого детектора антитіл (Biotinylated Detection Ab Diluent).

Для приготування концентрованого робочого розчину кон'югату пероксидази хрому обчислювали необхідну кількість до експерименту (100 мкл в лунці). Розводили 100 × концентрований кон'югат пероксидази хрому (Concentrated HRP Conjugate) до 1×робочого розчину розчинником для концентрованого кон'югату пероксидази хрому (Concentrated HRP Conjugate Diluent).

Оцінка батьківського стресу матерів, чиї діти перебувають на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених проводилася із використанням опитувальника Parental Stressor Scale: NICU (Шкала батьківського стресу: ВІТН), який складається з 26 пунктів, розподілених на 3 блоки запитань, які оцінюють стрес матерів, пов'язаний із: звуковими та світловими подразниками у ВІТН – блок 1 (S1), що складається з 5 пунктів, зовнішнім виглядом і поведінкою немовляти – блок 2 (S2) – складається з 14 пунктів, та порушенням батьківської ролі – блок 3 (S3) – складається з 7 пунктів. За шкалою Лайкерта (Likert scale) батьки повинні були оцінити від 1 до 5, наскільки стресовим для них був досвід, описаний у кожному пункті. Оцінка «1» – даний фактор не викликає стресу, а «5» – надзвичайно

виражений стрес. НД (немає досвіду) відповідає ситуації, яку мати до цього моменту не переживала [289]. Перед початком дослідження було отримано дозвіл на переклад даного опитувальника та право на користування від автора проф. Маргарет С. Майлс (Margaret S. Miles, RN, PhD, FAAN Emeritus Professor, School of Nursing, The University of North Carolina), а також проведено його лінгвістичну валідизацію.

Для оцінки гормонального стресу у матерів визначено концентрацію кортизолу у слині. Зразки слини відбирали з 13:00 до 15:00 згідно з добовим ритмом. Зразки слини матерів були відібрані за допомогою пробірок Salivette (Sarstedt, Rommelsdorf, Німеччина). Після екстракції зразки слини заморожували та зберігали при температурі -20°C . Для аналізу концентрації кортизолу в слині матері використовували імуноферментний аналіз для кількісного визначення вільного кортизолу в слині людини (IBL International GmbH, Гамбург, Німеччина). Методика виконання дослідження описана вище.

Для оцінки стану розвитку передчасно народжених немовлят в катамнезі використовували опитувальники ASQ-3 (Ages and Stages Questionnaire-3rd Edition – Анкета вікових категорій та стадій третьої редакції) у дітей, що досягли корегованого віку 24-30 місяців. Опитувальник ASQ-3 – це інструмент оцінки, який надає інформацію про стан розвитку дитини в п'яти сферах розвитку: спілкування, велика моторика, дрібна моторика, вирішення проблем і особистісно-соціальна та допомагає виявити порушення розвитку на ранніх стадіях. Батьки спостерігають за навичками своєї дитини та відповідають «так», «іноді» або «ще ні» на шість запитань у кожній із 5 сфер [290]. Дозвіл на користування опитувальником отримано від автора проф. Jane Squires, Центр розвитку людини, Університет Орегону, США, а також від видавництва Paul H. Brookes Publishing Co.

2.3 Статистичний аналіз результатів дослідження

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичних пакетів «EXCELL FOR WINDOWS» та «STATISTICA 13.0. FOR WINDOWS» [291]. 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) кuartилів), при правильному розподілі – у вигляді середнього значення (Mean) та стандартного відхилення (SD) (Mean \pm SD).

Для частотних характеристик представлених у вигляді відсоткових значень розраховували 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ).

Порівняльний аналіз кількісних показників залежав від типу їх розподілу та кількості досліджуваних груп. 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 Стьюдента 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, 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.

Множинний логістичний регресійний аналіз був проведений для того, щоб проаналізувати фактори, які впливають на ранні результати виходжування в досліджуваній популяції. Статистичну значимість отриманих результатів оцінювали за допомогою критерію Вальда. Ймовірність події для певного випадку обчислювали за формулою:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (2.1)$$

де P – ймовірність передбачуваної події;

$$z = a + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_n * X_n;$$

e – математична константа 2.72;

a – константа моделі;

X_1, X_2, X_n – значення незалежних змінних;

b_1, b_2, b_n – коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії;

n – порядковий номер предиктора, включеного в рівняння.

Побудова моделі логістичної регресії проводилась методом поетапного виключення прогностичних факторів з визначенням мінімального набору предикторів за оцінкою квадрата Нагелькерке. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Таким чином, розроблений дизайн дослідження, обраний методичний інструментарій й обсяги забезпечили розв'язання поставлених завдань, отримання достовірних результатів, покладених в основу наукового дослідження щодо з'ясування передумов, складових, патогенетичних механізмів, ранніх та віддалених наслідків неонатального інтегрального нейро-розвиткового догляду для передчасно народжених дітей.

РОЗДІЛ 3

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЛИВОСТЕЙ ВИХОДЖУВАННЯ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ЗА ДОПОМОГОЮ НЕЙРО-РОЗВИТКОВОГО ТА СТАНДАРТНОГО ДОГЛЯДУ

Ятрогенна дія високотехнологічних відділень має значний вплив на розвиток і перебіг багатьох патологічних станів в організмі незрілого передчасно народженого немовляти. Дана когорта дітей зустрічаються з великою кількістю негативних факторів, оскільки початок їхнього позаутробного життя проходить у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, де такі чинники, як світло, шум, високосучасні неінвазивні та інвазивні процедури, які забезпечують їх виживання, разом зі стресом, болем та відокремленням від матері різко впливають на весь незрілий організм, що призводить до ранніх і віддалених ускладнень [22, 63]. Нейро-розвитковий догляд – це підхід, який використовує низку медичних і сестринських втручань, спрямованих на зменшення стресу новонароджених дітей у відділеннях інтенсивної терапії, що в сукупності забезпечують оптимальний нервово-поведінковий розвиток немовляти [23, 56].

Відповідно до запланованих завдань роботи, спершу порівнювали вплив основних типів неонатального догляду на ранні неонатальні результати передчасно народжених немовлят. Так, ретроспективно проводилася порівняльна характеристика результатів виходжування передчасно народжених немовлят із використанням стандартного догляду, елементів нейро-розвиткового догляду та комплексного нейро-розвиткового догляду із програмою NIDCAP (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program - Індивідуальна програма розвитку догляду та оцінки новонароджених). Дослідження включало 119 передчасно народжених дітей, які народились в Тернопільському перинатальному центрі

та мали стандартний (загальноприйнятий) догляд з переважанням штучного вигодовування. Дані порівнювали з базою даних одного з Варшавських перинатальних центрів (Польща), до складу якої входило 110 немовлят з тим самим гестаційним віком, які у догляді мали елементи розвиткового догляду та виключно грудне вигодовування з білково-вітамінними фортифікаторами, а також із базою даних Тулузького неонатального центру (Франція), що включала 78 дітей, які виходжувалися із застосуванням комплексної програми нейро-розвиткового догляду для новонароджених.

3.1 Ефективність використання елементів нейро-розвиткового догляду для виходжування передчасно народжених дітей

Для порівняльної характеристики результатів виходжування передчасно народжених дітей залежно від типу догляду проаналізовано базу стандартизованих перинатальних та неонатальних даних Тернопільського перинатального центру (ТПЦ) – 119 передчасно народжених немовлят із гестаційним віком від 24 до 32 тижнів, народжених у 2016-2017 рр. та Варшавського перинатального центру (ВПЦ) – 110 передчасно народжених дітей із таким же гестаційним віком. Немовлята ТПЦ мали стандартний (загальноприйнятий) догляд з переважанням штучного вигодовування, новонароджені ВПЦ під час перебування у ВІТН мали елементи нейро-розвиткового догляду та виключно грудне вигодовування з білково-вітамінними фортифікаторами.

Всього за проаналізований період народилося 152 передчасно народжених немовлят із гестаційним віком від 24 до 32 тижнів у Тернопільському перинатальному центрі 130 дітей у Варшавському перинатальному центрі. Серед досліджуваних немовлят у Тернопільському регіоні було 83 (54,6 %) хлопчики і 69 (45,4 %) дівчаток. У ВПЦ – 61 (46,9 %)

хлопчик та 69 (53,1 %) дівчаток без достовірної різниці ($p=0,23$) між групами порівняння.

Гестаційний вік серед дітей ТПЦ складав – 30,0 [28,0; 31,0] тижнів гестації, у ВПЦ – 28,0 [26,0; 30,0], $p<0,001$. Варто відмітити, що у ВПЦ переважали немовлята, народжені до 28 тижнів гестації – 68 (52,3 %) (екстремально недоношені діти) порівняно з ТПЦ – 43 (28,3 %), $p=0,0001$. У Тернопільській групі найбільша частка немовлят народилася у терміні 32 тижні гестації ($p=0,003$), при цьому у Варшавській групі переважали немовлята 27-ми тижнів гестації ($p=0,006$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Розподіл передчасно народжених немовлят за гестаційним віком у Тернопільському та Варшавському перинатальних центрах

Гестаційний вік (тижні)	Тернопільський перинатальний центр, n=152	Варшавський перинатальний центр, n=130	p
	n (%)	n (%)	
22	1 (0,66)	2 (1,54)	0,596
23	2 (1,32)	6 (4,61)	0,149
24	2 (1,32)	6 (4,61)	0,149
25	9 (5,92)	6 (4,61)	0,791
26	10 (6,58)	14 (10,77)	0,284
27	7 (4,61)	19 (14,61)	0,006*
28	12 (7,89)	15 (11,54)	0,317
29	22 (14,47)	16 (12,31)	0,727
30	22 (14,47)	17 (13,08)	0,863
31	31 (20,39)	17 (13,08)	0,114
32	34 (22,37)	12 (9,23)	0,003*

Примітка. * – $p<0,05$.

Оцінка антенатальних факторів не виявила суттєвої різниці у патології вагітних серед спостережуваних груп. Пологи шляхом кесарського розтину для немовлят менше 32 тижнів гестації у Варшавському центрі склали 69,23 %, тоді як у ТПЦ – 34,86 %, $p < 0,001$. Суттєвої різниці щодо двійнят в обох перинатальних центрах не виявлено (табл. 3.2).

Щодо антропометричних показників, то маса тіла при народженні немовлят у ТПЦ становила 1370,0 [1050,0; 1705,0] г, у ВПЦ – 1190,0 [840,0; 1480,0] г, $p < 0,001$. Немовлята ТПЦ народжувалися з достовірно вищою масою при народженні відповідно гестаційного віку (центильні значення маси тіла 63,0 [42,0; 85,5] у ТПЦ проти 58,0 [22,0; 76,0] у ВПЦ, $p = 0,017$). Немовлята з екстремально низькою масою тіла при народженні (< 1000 г) становили 22,36 % у Варшавській групі та 22,30 % у Тернопільській групі, $p > 0,05$ (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Характеристика немовлят Тернопільського та Варшавського перинатальних центрів

Показник	Статистичний показник	ТПЦ, n=152	ВПЦ, n=130	p
1	2	3	4	5
<i>Материнські фактори</i>				
Прееклампсія, гестаційна гіпертензія	[n (%)]	23 (15,13)	16 (12,31)	0,604
Гестаційний діабет	[n (%)]	1 (0,66)	6 (4,31)	0,051
Захворювання щитоподібної залози	[n (%)]	18 (11,84)	9 (6,92)	0,223
<i>Вид пологів</i>				
Кесарський розтин	[n (%)]	53 (34,86)	90 (69,23)	0,001*

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5
<i>Характеристики маси тіла немовлят при народженні</i>				
Маса тіла при народженні, г	Me [Lq; Uq]	1370,0 [1050,0; 1705,0]	1190,0 [850,0; 1480,0]	0,000*
Маса тіла при народженні (центиль), %	Me [Lq; Uq]	63,0 [42,0; 85,5]	58,0 [22,0; 76,0]	0,017*
Мала маса щодо терміну гестації	[n (%)]	12 (7,89)	13 (10,0)	0,538
ЕНМТ при народженні	[n (%)]	34 (22,36)	29 (22,30)	0,016*
<i>Характеристика немовлят у ранньому неонатальному періоді</i>				
Оцінка по шкалі Апгар на 1-ій хв <7	[n (%)]	68 (44,74)	85 (65,38)	0,005*
Оцінка по шкалі Апгар на 5-ій хв < 7	[n (%)]	47 (30,92)	43 (33,08)	0,698
Первинна реанімація	[n (%)]	67 (44,08)	113 (86,92)	0,000*
Сурфактант-замісна терапія	[n (%)]	54 (35,52)	85 (65,38)	0,000*
Примітка. * – $p < 0,05$.				

Оцінка за шкалою Апгар менше 7 балів на 1-ій та 5-ій хвиликах відмічалася у 68 (44,74 %) та 47 (30,92 %) немовлят ТПЦ, у ВПЦ у 85 (65,38 %) та 43 (33,08 %) новонароджених відповідно ($p < 0,05$ та $p > 0,05$). Первинну реанімацію проводили у 44,08 % немовлят Тернопільської групи, тоді як у Варшавській – у 86,92 % ($p < 0,001$), при цьому значно більше немовлят у ТПЦ потребували реанімації з інтубацією у пологовій залі порівняно з ВПЦ (56,72 % проти 29,28 %, $p = 0,0005$). Замісну сурфактантну терапію було проведено 54 (35,52 %) передчасно народженим дітям у Тернопільському центрі та 85 (65,38 %) немовлятам у Варшавському

($p < 0,001$). Ентеральне харчування розпочинали в середньому на перший день життя в обох центрах.

Загальний рівень виживання серед немовлят Тернопільської групи склав 78,29 % (119 немовлят) порівняно з центром у Варшаві – 84,61 % (110 немовлят), $p = 0,221$. Варто відзначити, що серед екстремально недоношених показники виживання у ТПЦ були нижчими – 48,84 % (21 немовля) порівняно з ВПЦ – 75,0 % (51 немовля) ($p = 0,0076$), при цьому без достовірної різниці серед дуже недоношених немовлят в обох центрах – 89,09 % (98 немовлят) та 95,16 % (59 немовлят) відповідно ($p = 0,261$).

Оцінку та аналіз ранніх неонатальних наслідків, показників захворюваності проводили серед тих немовлят, які вижили, відповідно до їх гестаційного віку – екстремально недоношені діти з гестаційним віком менше 28 тижнів і дуже недоношені діти з гестаційним віком 29–32 тижні.

Порівняльна оцінка маси тіла при народженні екстремально недоношених немовлят у Тернопільському та Варшавському центрах (1050,0 [900,0; 1220,0] г та 980,0 [790,0; 1190,0] г відповідно, $p = 0,4206$) та дуже недоношених (1585,0 [1320,0; 1800,0] г та 1495,0 [1200,0; 1810,0] г відповідно, $p = 0,2802$) не виявила достовірно статистичної різниці.

Щодо гестаційного віку, то у ТПЦ та ВПЦ серед екстремально недоношених вік становив 28,0 [27,0; 28,0] і 27,0 [26,0; 28,0] тижнів відповідно, $p = 0,137$; серед дуже недоношених немовлят – 31,0 [30,0; 32,0] та 30,0 [30,0; 31,0] відповідно, $p = 0,0812$. Варто відмітити, що у Тернопільській популяції екстремально недоношені переважали новонароджених із терміном гестації 28 тижнів, тоді як у Варшавській групі – новонароджені з терміном гестації 24–27 тижнів. Щодо групи дуже недоношених, в Тернопільському центрі переважали немовлята з терміном гестації 31–32 тижні, у Варшавському центрі – немовлята з гестаційним віком 30–31 тиждень.

Захворюваність та неонатальні наслідки в екстремально та дуже недоношених немовлят у Тернопільському та Варшавському центрах представлено в таблиці 3.3.

Так, в Тернопільському центрі менша кількість екстремально недоношених немовлят отримувала сурфактант-замісну терапії у порівнянні із Варшавською групою, однак без статистично достовірної різниці, потреба у інвазивній вентиляційній підтримці у даній групі немовлят обох центрів була однаковою ($p > 0,05$). Щодо дуже недоношених новонароджених, то значно менша їх кількість у Тернопільському центрі порівняно з Варшавським центром отримувала сурфактантну терапію для лікування респіраторного дистрес-синдрому (РДС) (18,4 % проти 51,7 %, $p < 0,001$) та потребувала штучної вентиляції легень (31,6 % проти 50,0 %, $p < 0,05$).

Рівень неінвазивної вентиляційної підтримки в ТПЦ для екстремально недоношених складав 76,2 % і для дуже недоношених немовлят – 65,3 %, тоді як у ВПЦ – 100,0 % та 86,2 % відповідно, $p > 0,05$ для обох вікових груп. Водночас, 17,64 % екстремально недоношених і 6,9 % дуже недоношених немовлят у Варшавському центрі мали високочастотну осциляційну вентиляцію (НФО-терапію), і приблизно 3 % з них – терапію оксидом азоту (NO-терапію).

З однаковою частотою в обох центрах спостерігали бронхолегеневу дисплазію (БЛД), ретинопатію недоношених, анемію у передчасно народжених немовлят. Відкриту артеріальну протоку (ВАП) частіше діагностували у двох вікових групах Варшавського центру (14,3 % проти 39,2 % – в екстремально недоношених, $p = 0,052$ і 2,0 % проти 10,3 % – в дуже недоношених новонароджених, $p = 0,052$), що свідчить про необхідність покращення методів діагностики у Тернопільському центрі.

Ранній сепсис частіше виявляли у дуже недоношених дітей Тернопільського центру (33,7 %) порівняно з Варшавським (15,5 %) ($p > 0,05$).

Таблиця 3.3 – Захворюваність та неонатальні наслідки в екстремально та дуже недоношених немовлят ТПЦ та ВПЦ

Показник/неонатальний наслідок	Статистичний показник	Екстремально недоношені немовлята (ГВ < 28 тижнів)			Дуже недоношені немовлята (ГВ > 28 тижнів)		
		ТПЦ, n = 21	ВПЦ, n = 51	p	ТПЦ, n = 98	ВПЦ, n = 58	p
1	2	3	4	5	6	7	8
Сурфактант-замісна терапія	[n (%)]	13 (61,9)	43 (84,3)	0,059	18 (18,4)	30 (51,7)	0,000*
Механічна вентиляція	[n (%)]	12 (57,1)	38 (74,5)	0,168	31 (31,6)	29 (50,0)	0,027*
СРАР-терапія	[n (%)]	16 (76,2)	51 (100,0)	0,002*	64 (65,3)	50 (86,2)	0,005*
БЛД	[n (%)]	11 (52,4)	32 (62,7)	0,424	6 (6,12)	7 (12,1)	0,186
Ранній сепсис	[n (%)]	5 (23,8)	13 (25,5)	1,000	33 (33,7)	9 (15,5)	0,015*
Пізній сепсис	[n (%)]	16 (76,2)	18 (35,3)	0,002*	22 (22,4)	5 (8,6)	0,030*
НЕК	[n (%)]	1 (4,8)	4 (7,8)	1,000	21 (21,4)	1 (1,7)	0,000*
ВАП	[n (%)]	3 (14,3)	20 (39,2)	0,052	2 (2,0)	6 (10,3)	0,053
ВШК (I+II ст.)	[n (%)]	12 (57,1)	14 (27,4)	0,030*	28 (28,6)	9 (15,5)	0,080

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5	6	7	8
ВШК (III–IV ст.)	[n (%)]	2 (9,5)	5 (9,8)	1,000	2 (2,0)	2 (3,4)	0,628
Ретинопатія (≥ 3 ст.)	[n (%)]	13 (61,9)	24 (47,1)	0,305	24 (24,5)	9 (15,5)	0,226
Анемія	[n (%)]	20 (95,2)	47 (92,2)	1,000	56 (57,1)	43 (74,1)	0,039
Тривалість парентерального харчування, дні	Me [Lq; Uq]	21,0 [13,0; 32,0]	13,0 [9,0; 19,0]	0,005*	13,0 [8,0; 18,0]	8,0 [7,0; 13,0]	0,001*
Добовий приріст маси, г	Me [Lq; Uq]	18,4 [16,1; 21,3]	20,2 [16,5; 23,1]	0,388	18,8 [15,5; 22,5]	18,3 [15,9; 21,6]	0,924
Маса дитини на момент виписки (перцентиль), %	Me [Lq; Uq]	8,0 [4,0; 25,0]	20,0 [5,0; 52,0]	0,110	14,5 [5,0; 35,0]	18,0 [4,0; 47,0]	0,386
ПЗФР на момент виписки	[n (%)]	12 (57,1)	15 (29,4)	0,035*	37 (37,8)	17 (29,3)	0,302
Примітка. * – $p < 0,05$.							

У групі екстремально недоношених немовлят частота раннього сепсису статистично не відрізнялась у порівнюваних групах ($p=1,000$). Пізній сепсис в обох групах передчасно народжених немовлят Тернопільського центру діагностували частіше порівняно з ВПЦ (76,2 % проти 35,3 %, $p<0,05$ і 22,4 % проти 8,6 %, $p<0,05$).

Ще одним із небезпечних захворювань для життя передчасно народженої дитини є некротизуючий ентероколіт (НЕК), який достовірно частіше спостерігали у немовлят Тернопільського перинатального центру порівняно з пацієнтами Варшавської групи (21,4 % проти 1,7 %), $p=0,0003$. Тривалість парентерального харчування, як основної причини тривалого використання центральних катетерів, статистично більша в обох вікових групах передчасно народжених ТПЦ порівняно з центром у Варшаві ($p=0,005$ та $p=0,001$).

Внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК I–II ст.) діагностовано у 57,1 % екстремально недоношених дітей Тернопільського центру, що достовірно перевищувало показники у таких же пацієнтів ВПЦ (27,4 %), $p=0,029$, при цьому без значимої різниці щодо частоти ВШК (III–IV ст.) в порівнюваних центрах.

Варто відзначити, що 95,6 % передчасно народжених немовлят Варшавського перинатального центру отримували виключно грудне молоко (материнське, донорське), тоді як у Тернопільському центрі – лише 2,5 % дітей були на грудному вигодовуванні ($p<0,001$), 19,3 % – на змішаному годуванні (материнське молоко й адаптована суміш для передчасно народжених), решта – виключно на штучному вигодовуванні. На момент виписки зі стаціонару в 57,1 % екстремально недоношених дітей Тернопільського центру спостерігали постнатальну затримку фізичного розвитку (ПЗФР), у Варшавському центрі – у 29,4 % пацієнтів ($p=0,035$).

3.2 Ефективність використання нейро-розвиткового догляду з програмою NIDCAP для виходжування передчасно народжених дітей

Результати виходжування передчасно народжених дітей, які народилися у Тернопільському перинатальному центрі та отримували стандартний догляд (ТернПЦ група – 119 немовлят) також порівнювалися із даними Тулузького перинатального центру (Франція), де немовлята виходжувалися із застосуванням комплексного сімейно-орієнтованого нейро-розвиткового догляду з програмою NIDCAP та отримували грудне вигодовування з комплексними фортифікаторами (ТулПЦ група – 78 немовлят).

Гестаційний вік усіх немовлят був менше 32 тижнів гестації, розподіл по вікових групах не виявив достовірної різниці, однак середній гестаційний вік немовлят ТернПЦ-групи був дещо вищим (30,0 [29,0; 32,0]) тижнів у порівнянні з ТулПЦ-групою (29,5 [28,5; 31,0], $p=0,028$). Така ж сама тенденція спостерігалася і щодо маси при народженні, діти ТернПЦ-групи мали достовірно більшу масу при народженні (1480,0 [1200,0; 1800,0]) г порівняно із ТулПЦ-групою (1217,0 [1015,0; 1510,0]) г, $p=0,000$. Розподіл по масі тіла теж достовірно відрізнявся між групами. Серед немовлят Тернопільського регіону переважали діти із масою при народженні більше 1000-1500 г та більше 1500 г, частка дітей з екстремально низькою масою становила лише 10,92 %. У групі дітей Тулузького регіону переважали діти із масою 1000-1500 г, частки дітей з масою менше 1000 г та більше 1500 г були приблизно однаковими і становили 23,08 % та 25,64 % відповідно. Меншими були і показники окружності голови у даної когорти немовлят у порівнянні із Тернопільською групою. Варто відмітити, що серед немовлят ТулПЦ-групи достовірно частіше зустрічалися немовляти із малою масою щодо терміну гестації (21,8 % проти 5,9 %, $p=0,001$). Гендерних відмінностей серед обстежуваних дітей не спостерігалось. Особливості антропометричних

показників та вікових параметрів немовлят обох груп представлено у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 – Характеристика раннього неонатального періоду у немовлят Тернопільського та Тулузького перинатальних центрів

Показник	Статистичний показник	ТернПЦ-група, n = 119	ТулПЦ-група, n = 78	p
1	2	3	4	5
Гестаційний вік, тижні	Me [Lq; Uq]	30,0 [29,0; 32,0]	29,5 [28,5; 31,0]	0,028*
24-28	n (%)	21 (17,65)	12 (15,38)	0,846
29-32	n (%)	98 (82,35)	66 (84,61)	
Маса тіла при народженні, г	Me [Lq; Uq]	1480,0 [1200,0; 1800,0]	1217,0 [1015,0; 1510,0]	0,000*
< 1000	n (%)	14 (11,76)	24 (30,78)	0,002*
1000–1500	n (%)	51 (42,86)	34 (43,58)	1,000
≥ 1500	n (%)	54 (45,38)	20 (25,64)	0,006*
Маса тіла при народженні (центиль), %	Me [Lq; Uq]	66,0 [43,0; 86,0]	39,5 [12,0; 58,0]	0,000*
Мала маса тіла щодо терміну гестації	n (%)	7 (5,88)	17 (21,79)	0,001*
Довжина тіла при народженні, см	Me [Lq; Uq]	39,0 [36,0; 41,0]	38,0 [36,5; 40,0]	0,282
Довжина тіла при народженні (центиль), %	Me [Lq; Uq]	39,0 [19,0; 67,0]	34,0 [19,0; 68,0]	0,620

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5
ОГ при народженні, см	Me [Lq; Uq]	28,0 [27,0; 30,0]	27,0 [26,0; 28,0]	0,000*
ОГ при народженні (центиль), %	Me [Lq; Uq]	73,0 [48,0; 85,0]	38,0 [21,0; 69,0]	0,000*
Чоловіча стать	n (%)	66 (55,46)	53 (67,95)	0,101
Оцінка по шкалі Апгар на 5-ій хв < 7	n (%)	25 (21,0)	12 (15,38)	0,356
Первинна реанімація	n (%)	39 (32,77)	61 (78,21)	0,000*
Респіраторний дистрес-синдром	n (%)	45 (37,81)	42 (53,85)	0,029*
Ранній сепсис	n (%)	38 (31,93)	8 (10,26)	0,001*
Примітка. * – $p < 0,05$.				

Оцінка материнських та антенатальних факторів виявила, що вік матерів Тернопільської когорти був меншим порівняно з Тулузькими матерями (29 [25; 32] і 30 [27; 35] років; $p=0,026$), й вони рідше мали прояви кровотечі (2,5 % проти 17,9 %, $p < 0,001$) та інфекційної патології (21,9 % проти 37,2 %, $p=0,02$). Інші фактори спостерігалися без достовірної різниці між групами (табл. 3.5).

Щодо захворюваності в ранньому неонатальному періоді, то серед немовлят ТернПЦ-групи достовірно частіше зустрічалися випадки ранньої інфекції ($p=0,029$) та рідше – РДС у порівнянні із немовлятами ТулПЦ-групи ($p=0,011$) (див. табл. 3.4).

Таблиця 3.5 – Особливості антенатального анамнезу немовлят Тернопільського та Тулузького перинатальних центрів

Показник	Статистичний показник	ТернПЦ-група, n = 119	ТулПЦ-група, n = 78	p
Материнський вік, роки	Me [Lq; Uq]	29 [25; 32]	30 [27; 35]	0,026*
Вагітність				
1	n (%)	44 (36,97)	30 (38,46)	0,881
≥ 2	n (%)	75 (63,03)	48 (61,54)	
Пологи				
1	n (%)	54 (45,37)	37 (47,44)	0,884
≥ 2	n (%)	65 (54,62)	41 (52,56)	
Артеріальна гіпертензія, прееклампсія	n (%)	22 (18,48)	23 (29,49)	0,084
Гестаційний діабет	n (%)	1 (0,84)	3 (3,85)	0,303
Маткові кровотечі	n (%)	3 (2,52)	14 (17,95)	0,000*
Захворювання щитоподібної залози	n (%)	12 (10,08)	10 (12,82)	0,645
Порушення плацентарного кровообігу	n (%)	51 (42,86)	23 (29,49)	0,071
Материнські інфекції	n (%)	26 (21,85)	29 (37,18)	0,002*
ПРПО > 18 годин	n (%)	30 (25,21)	17 (21,79)	0,612
Багатоплідна вагітність	n (%)	36 (30,25)	25 (32,05)	0,875
Примітка. * – p<0,05.				

Враховуючи, що маса при народженні у немовлят обох груп значно відрізнялася, для подальшого порівняльного аналізу ранніх наслідків виходжування дітей кожної групи було розподілено на підгрупи відповідно до маси тіла (до 1000 гр та більше 1000 г). ТернПЦ-група включала 14 дітей із масою менше 1000 г (підгрупа ТернПЦ-1) та 105 дітей із масою більше 1000 г (підгрупа ТернПЦ-2), ТулПЦ-група – 24 (підгрупа ТулПЦ-1) та 54 (підгрупа ТулПЦ-2) дитини відповідно.

Гестаційний вік в ТернПЦ-1 підгрупі становив 27,0 [26,0; 29,0] тижнів і в ТулПЦ-1 – (28,0 [26,5; 29,0] тижнів), у ТернПЦ-2 і ТулПЦ-2 – 31,0 [29,0; 32,0] тижнів і 31,0 [29,0; 32,0] тижнів відповідно, без достовірних відмінностей. Антропометричні показники усіх підгруп представлені в таблиці 3.6.

Основні показники захворюваності та ранні наслідки досліджуваних груп наведено в таблиці 3.7. Пізній сепсис спостерігався рідше в ТулПЦ-1 підгрупі порівняно з ТернПЦ-1 ($p=0,039$), а харчова непереносимість спостерігалася рідше в ТулПЦ-2 ($p<0,001$). Частота перивентрикулярної лейкомаляції була меншою в ТулПЦ-1 порівняно з ТернПЦ-1 ($p=0,043$), ретинопатія недоношених тяжкого ступеня діагностувалася рідше в ТулПЦ-2 підгрупі порівняно з ТернПЦ-2 ($p=0,029$).

Використання нейро-розвиткового догляду у немовлят з екстремально низькою масою тіла знижує ризик виникнення пізнього сепсису у 6 разів (ВШ=0,167; 95 % ДІ 0,031-0,910, $p=0,038$), у немовлят з масою тіла більше 1000 г знижує ризик розвитку тяжкої ретинопатії у 10,8 разів (ВШ=0,093; 95 % ДІ 0,005-1,633, $p=0,104$).

Тривалість штучної вентиляції легень була значно нижчою в обох підгрупах Тулузької когорти, $p=0,043$ та $p<0,001$.

Таблиця 3.6 – Антропометричні та гендерні характеристики досліджуваних підгруп немовлят залежно від маси тіла при народженні

Показник	Статистичний показник	Передчасно народжені немовлята з вагою < 1000 г		p	Передчасно народжені немовлята з вагою > 1000 г		p
		ТернПЦ-1 n = 14	ТулПЦ-1 n = 24		ТернПЦ-2 n = 105	ТулПЦ-2 n = 54	
Гестаційний вік, тижні	Me [Lq; Uq]	27.0 [26.0; 29.0]	28.0 [26.5; 29.0]	0.639	31.0 [29.0; 32.0]	31.0 [29.0; 32.0]	0.886
Маса тіла при народженні, г	Me [Lq; Uq]	850.0 [760.0; 980.0]	857.5 [637.5; 995.0]	0.820	1550.0 [1300.0; 1800.0]	1347.0 [1210.0; 1590.0]	0.002*
Маса тіла при народженні (центиль), %	Me [Lq; Uq]	34.5 [11.0; 53.0]	8.5 [4.0; 39.0]	0.193	70.0 [47.0; 87.0]	48.5 [28.0; 64.0]	0.000*
Мала маса щодо терміну гестації	n (%)	3 (21.43)	10 (41.67)	0.294	4 (3.81)	7 (12.96)	0.046*
Довжина тіла при народженні, см	Me [Lq; Uq]	33.05 [33.0; 35.0]	36.0 [33.0; 37.0]	0.030*	40.0 [37.0; 41.0]	40.0 [37.5; 40.5]	0.726
Довжина тіла при народженні (центиль), %	Me [Lq; Uq]	18.0 [4.0; 52.0]	39.0 [14.0; 71.0]	0.142	40.0 [24.0; 69.0]	31.5 [21.0; 64.0]	0.329
ОГ при народженні, см	Me [Lq; Uq]	25.0 [24.0; 26.0]	25.0 [23.5; 26.0]	0.875	29.0 [27.0; 30.0]	27.8 [27.0; 28.5]	0.004*
ОГ при народженні (центиль), %	Me [Lq; Uq]	53.0 [16.0; 93.0]	28.0 [10.0; 59.0]	0.415	73.0 [51.0; 84.0]	42.0 [29.0; 70.0]	0.000*
Чоловіча стать	n (%)	7 (50.00)	15 (62.59)	0.511	59 (56.19)	38 (70.37)	0.089
Примітка. * – p<0,05.							

Таблиця 3.7 – Порівняння результатів виходжування передчасно народжених дітей обох досліджуваних когорт

Показник	Статистичний показник	Передчасно народжені немовлята з вагою < 1000 г		p	Передчасно народжені немовлята з вагою > 1000 г		p
		ТернПЦ-1 n = 14	ТулПЦ-1 n = 24		ТернПЦ-2 n = 105	ТулПЦ-2 n = 54	
1	2	3	4	5	6	7	8
Тривалість у ВІТН, дні	Me [Lq;Uq]	20.0 [11.0; 47.0]	24.0 [13.0; 47.0]	0.900	6.0 [4.0; 13.0]	7.0 [5.0; 10.0]	0.291
Тривалість вентиляції, дні	Me [Lq;Uq]	11.0 [7.0; 51.0]	5.0 [4.0; 31.0]	0.043*	9.5 [7.0; 14.0]	3.0 [2.0; 6.0]	0.000*
Тривалість антибіотикотерапії, дні	Me [Lq;Uq]	43.5 [33.0; 69.0]	19.00 [10.0; 28.0]	0.000*	20.5 [13.0; 28.0]	9.5 [6.5; 12.5]	0.000*
Тривалість парентерального харчування, дні	Me [Lq;Uq]	26.0 [23.0; 35.0]	22.5 [15.0; 36.5]	0.220	13.0 [9.0; 17.0]	9.0 [6.0; 15.0]	0.038*
Маса при виписці (перцентиль), %	Me [Lq;Uq]	2.0 [1.0; 5.0]	7.5 [2.5; 21.0]	0.099	15.0 [6.0; 35.0]	18.5 [8.0; 33.0]	0.444

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5	6	7	8
Добовий приріст ваги, г	Me [Lq;Uq]	17.00 [14.78; 20.38]	21.78 [18.97; 23.80]	0.004*	18.95 [15.63; 22.50]	21.57 [17.44; 25.33]	0.011*
Механічна вентиляція	n (%)	11 (78.57)	19 (79.17)	1.000	32 (30.48)	15 (27.78)	0.855
CPAP-терапія	n (%)	10 (71.43)	24 (100.00)	0.014*	70 (66.70)	53 (98.15)	0.000*
БЛД	n (%)	8 (57.14)	10 (41.67)	0.503	9 (8.57)	8 (14.81)	0.280
ВШК III-IV ст.	n (%)	1 (7.14)	0	0.368	3 (2.86)	2 (3.70)	1.000
ПВЛ	n (%)	3 (21.43)	0	0.043*	4 (3.81)	2 (3.70)	1.000
РПН (≥III ст.)	n (%)	3 (21.43)	2 (8.33)	0.337	9 (8.57)	0	0.029*
Пізній сепсис	n (%)	12 (85.71)	12 (50.00)	0.039*	24 (22.86)	11 (20.37)	0.841

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5	6	7	8
Порушення харчової толерантності	n (%)	4 (28.57)	2 (8.33)	0.167	18 (17.43)	0	0.000*
ЗПФР на момент виписки (маса < 10-ого центиля)	n (%)	12 (85.71)	13 (54.16)	0.077	37 (35.24)	16 (29.63)	0.594
Маса тіла на момент виписки < 3-го перцентиля	n (%)	8 (57.14)	7 (29.17)	0.168	15 (14.29)	1 (1.85)	0.012*
Виключно грудне вигодовування на момент виписки	n (%)	1 (7.14)	10 (41.67)	0.030*	23 (21.90)	20 (37.04)	0.058

Тривалість антибактеріальної терапії була вірогідно меншою теж в ТулПЦ-1 та ТулПЦ-2 підгрупах ($p < 0,001$ для обох показників), тривалість парентерального харчування була меншою лише в ТулПЦ-2 підгрупі ($p = 0,038$).

Затримка постнатального фізичного розвитку (маса при виписці < 10 -го перцентиля) спостерігалася у 85,7 % у ТернПЦ-1 та 54,16% у ТулПЦ-1 підгрупах ($p = 0,077$), а також у 35,24% і 29,63% у ТернПЦ-2 та ТулПЦ-2 відповідно ($p = 0,594$). Маса при виписці менше 3-ого перцентиля достовірно частіше спостерігалася в ТернПЦ-2 ($p = 0,012$). З'ясовано, що використання розвиткового догляду для передчасно народжених немовлят з дуже низькою масою тіла при народженні зменшує ризик виникнення тяжкої затримки постнатального фізичного розвитку у 9 разів (ВШ=0,113; 95 % ДІ 0,015-0,882, $p = 0,037$) Добовий приріст ваги був вищим у немовлят обох підгруп Тулузької когорти ($p = 0,004$ і $p = 0,011$).

Частота виключно грудного вигодовування при виписці була вищою у ТулПЦ-1 (7,1 % проти 41,7 %, $p = 0,030$); у ТулПЦ-2 становила 37,0 % проти 27,9 % у відповідній Тернопільській групі ($p = 0,058$). Встановлено, що застосування нейро-розвиткового догляду підвищує частоту виключного грудного вигодовування у 2,1 рази (ВШ=2,097; 95 % ДІ 1,02-4,310, $p = 0,044$)

Висновки до розділу 3.

Порівняльний аналіз анте- та інтранальних факторів ризику у екстремально та дуже недоношених немовлят Тернопільського та Варшавського перинатальних центрів показав, що частка пологів шляхом кесарського розтину була достовірно нижчою у Тернопільському центрі (34,86 % у ТПЦ проти 69,23 % у ВПЦ, $p < 0,001$). Маса тіла при народженні відповідно до гестаційного віку була достовірно вищою у малюків ТПЦ порівняно з ВПЦ (центильні значення маси тіла 63,0 [42,0; 85,5] та 58,0 [22,0; 76,0] відповідно, $p = 0,017$).

Рівень виживання екстремально недоношених немовлят у Варшавському перинатальному центрі достовірно вищий за показники у регіональному центрі (75,0 % проти 48,84 %, $p=0,008$). Таким чином, незважаючи на переважання Варшавському перинатальному центрі дітей з екстремально та дуже малою масою тіла, рівень їх виживання достовірно відрізнявся від Тернопільського центру.

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

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] проти 8,0 [7,0; 13,0], $p=0,001$).

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.

Порівняльний аналіз анте- та інтранальних факторів ризику у екстремально та дуже недоношених немовлят Тернопільського та Тулузького перинатальних центрів показав, що вік матерів Тернопільської когорти був меншим порівняно з Тулузькими матерями (29 [25; 32] проти 30 [27; 35] років, $p=0,026$), вони рідше мали прояви маткових кровотеч (2,52 % проти 17,95 %, $p<0,001$) та інфекцій (21,9 % проти 37,2 %, $p=0,002$).

У немовлят Тернопільського перинатального центру порівняно з Тулузьким достовірно нижчим були маса тіла при народженні відповідно до терміну гестації (центильні значення маси тіла 66,0 [43,0; 86,0] та 39,5 [12,0; 58,0] відповідно, $p < 0,001$) та окружність голови відповідно до терміну гестації (центильні значення 73,0 [48,0; 85,0] та 38,0 [21,0; 69,0] відповідно, $p < 0,001$). Серед немовлят Тернопільського перинатального центру достовірно рідше зустрічалися немовлята із малою масою щодо терміну гестації (5,88 % проти 21,79 %, $p = 0,001$).

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 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 й антибактеріальної терапії, та сприяє грудному вигодовуванню.

Основні результати розділу опубліковано у наукових працях автора [292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299].

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОНТАКТУ ШКІРИ ДО ШКІРИ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ

Для вивчення клінічної ефективності контакту шкіра до шкіри проведено дослідження, що включало 78 передчасно народжених немовлят із гестаційним віком ≤ 32 тижнів. Було обстежено 26 екстремально недоношених немовлят, серед них 18 (69,23 %) хлопчиків та 8 (30,77 %) дівчаток, та 52 дуже недоношених дітей – 37 (71,15 %) хлопчиків та 15 (28,85 %) дівчаток. Антенатальні фактори ризику (вік матері, соматичний стан та шкідливі звички матері, захворювання, пов'язані з вагітністю, такі як прееклампсія, еклампсія, гестаційна гіпертензія та гестаційний діабет, застосування антенатальних стероїдів) та особливості інтранатального анамнезу (вид пологів, причини термінового кесаревого розтину, застосування анестезії) у обстежених дітей представлені у таблиці 4.1

Таблиця 4.1 – Антенатальні та інтранатальні фактори у досліджуваній популяції немовлят

Показник	Статистичний показник	Екстремально недоношені діти, n=26	Дуже недоношені діти, n=52
1	2	3	4
Вік матері, роки	Me [Lq; Uq]	29,0 [27,0; 34,0]	30,0 [28,0;34,5]
Багатоплідна вагітність	n (%)	8 (30,77)	22 (42,30)
Шкідливі звички під час вагітності	n (%)	8 (30,77)	12 (23,08)
Антенатальне спостереження	n (%)	25 (96,15)	51 (98,08)

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4
Гестаційна гіпертензія, прееклампсія/еклампсія	n (%)	5 (19,23)	19 (36,54)
Гестаційний діабет	n (%)	1 (3,85)	3 (5,77)
Материнська інфекція у III триместрі	n (%)	6 (23,08)	17 (32,69)
Аntenатальні стероїди	n (%)	24 (92,31)	46 (88,46)
Загроза передчасних пологів	n (%)	18 (69,23)	31 (59,62)
Причини передчасних пологів:			
<i>ПРПО</i>	n (%)	5 (19,23)	13 (25,0)
<i>Гестаційна гіпертензія, прееклампсія/еклампсія</i>	n (%)	5 (19,23)	19 (36,54)
<i>Порушення кровообігу плода</i>	n (%)	2 (7,69)	2 (3,85)
<i>Метрорагія</i>	n (%)	3 (11,54)	9 (17,30)
<i>Вид пологів:</i>			
<i>природні</i>	n (%)	8 (30,77)	12 (23,08)
<i>кесарський розтин</i>	n (%)	18 (69,23)	40 (76,92)
Анестезія:			
<i>без анестезії</i>	n (%)	3 (11,53)	3 (5,77)
<i>перидуральна</i>	n (%)	5 (19,23)	13 (25,0)
<i>рахі-анестезія</i>	n (%)	12 (46,15)	26 (50,0)
<i>загальна анестезія</i>	n (%)	6 (23,08)	10 (19,23)

Всі екстремально недоношені діти та 36 дуже недоношених немовлят (69,23 %) після пологів потребували АВ-кроків первинної реанімації.

Інтубації з подальшою механічною вентиляцією потребували 21 (80,77 %) та 20 (38,46 %) немовлят відповідних вікових груп.

Показники за шкалою Апгар менше 7 балів на 1-ій та 5-ій хвилині відмічалися у 13 (50,0 %) й 6 (23,08 %) екстремально недоношених немовлят та 15 (28,85 %) й 3 (5,77 %) дуже недоношених немовлят. Антропометричні показники при народженні (маса тіла, довжина та окружність голови) представлені в табл. 4.2. Ентеральне харчування розпочато в середньому на перший день життя у всіх новонароджених. Усі діти з перших годин життя отримували парентеральне харчування. Клінічна характеристика немовлят у ранньому неонатальному періоді представлена у таблиці 4.2

Таблиця 4.2 – Клінічна характеристика немовлят досліджуваних груп

Показник	Статистичний показник	Екстремально недоношені діти, n=26	Дуже недоношені діти, n=52
1	2	3	4
Маса при народженні, г	Me [Lq; Uq]	952,5 [745; 1130]	1237,0 [1042,0 1495,0]
Маса при народженні (центиль), %	Me [Lq; Uq]	33,5 [5; 64]	30,5 [7,5; 53,5]
Довжина при народженні, см	Me [Lq; Uq]	37 [34,5; 38]	38,5 [36,5; 40,0]
ОГ при народженні, см	Me [Lq; Uq]	25,2 [24,25; 26,25]	27,0 [26,0; 28,0]
Мала маса щодо гестаційного віку	n (%)	8 (30,77)	13 (25,0)
Первинна реанімація з вентиляцією	n (%)	21 (80,77)	20 (38,46)

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4
РДС	n (%)	21 (80,77)	26 (50,0)
Вроджена бактеріальна інфекція	n (%)	2 (7,69)	6 (11,54)
Сурфактант-замісна терапія	n (%)	21 (80,77)	26 (50,0)
ВАП	n (%)	9 (34,61)	7 (13,46)

Аналіз ефективності КШШ залежно від його особливостей проводили для двох вікових груп окремо. Залежно від терміну початку КШШ екстремально недоношених новонароджених було розділено на дві групи – у групу 1 (КШШ було розпочато на першому тижні життя) увійшло 15 (57,69 %) немовлят, у групу 2 (КШШ розпочато після 7-го дня життя) – 11 (42,31 %). Відповідно до регулярності КШШ – група А (проводився регулярно – щодня), до якої входили 16 (61,54 %) немовлят, та група В (КШШ був нерегулярним – раз на два-три дні) – 10 (38,46 %). Відповідно до тривалості КШШ, діти були розділені на групи – група І (КШШ тривав більше 3 годин/добу) включала 10 немовлят (38,46 %) та група ІІ (КШШ менше 3 годин/добу) – 16 (61,54 %).

Ранній початок контакту шкіра до шкіри асоціюється з меншою частотою пізнього сепсису, холестазу та бронхолегеневої дисплазії у екстремально недоношених новонароджених.

Виявлено, що частота бронхолегеневої дисплазії у дітей групи 1 була значно нижчою порівняно з групою 2 ($p=0,015$). У групі 1 випадків холестазу не було, у групі 2 виявлено 4 випадки захворювання (36,4 %) холестазом ($p<0,05$). Випадки пізнього сепсису спостерігались значно рідше у дітей групи 1 у порівнянні з групою 2 ($p=0,049$). Встановлено, що ранній КШШ 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; $p=0,043$). Відсутні значні відмінності у випадках виникнення некротизуючого ентероколіту, відсотку дітей, що мали грудне вигодовування при виписці, тривалості парентерального харчування між досліджуваними групами, $p>0,05$ (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Порівняльна клінічна характеристика екстремально недоношених новонароджених залежно від періоду початку контакту шкіра до шкіри

Показник	Статистичний показник	Група 1, n=15		Група 2, n=11		p	ВШ (95 % ДІ, p)
		3	4	5	6		
БЛД	n (%)	3	20,0	8	72,7	0,015*	0,09 (0,02–0,59); $p=0,011^*$
Пізній сепсис	n (%)	6	40,0	9	81,8	0,049*	0,15 (0,02–0,94); $p=0,043^*$
НЕК	n (%)	0	0,0	2	18,2	0,169	-
Синдром холестазу	n (%)	0	0,0	4	36,4	0,022*	-
Грудне вигодовування на виписці	n (%)	8	53,3	3	27,3	0,246	3,05 (0,57–16,19); $p=0,191$
Тривалість парентерального харчування, дні	Me [Lq; Uq]	17,0 [14,0; 24,5]		27,0 [14,3; 44,0]		0,121	

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8
Добова прибавка маси тіла, г	Me [Lq; Uq]	22,67 [19,84; 26,14]		19,63 [17,91; 22,30]		0,073	
Примітка 1. * p < 0,05. Примітка 2. 95 % ДІ – 95 % довірчий інтервал, p – для відношення шансів.							

Регулярний контакт шкіра до шкіри асоціюється з меншою частотою пізнього сепсису у екстремально недоношених новонароджених.

Пізній сепсис достовірно рідше спостерігався у дітей групи А у порівнянні з групою В (p=0,014). Доведено, що регулярний контакт шкіра до шкіри знижує ризик виникнення пізнього сепсису в екстремально недоношених немовлят у 14,3 рази (ВШ=0,07; 95 % ДІ 0,01-0,67; p=0,021). Вплив регулярності контакту шкіра до шкіри на тривалість грудного вигодовування був значним, але не статистично значущим (p=0,075). Відсутні значні відмінності у випадках виникнення некротизуючого ентероколіту, бронхолегеневої дисплазії, синдрому холестазу та тривалості парентерально харчування між досліджуваними групами, p>0,05 (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Порівняльна клінічна характеристика екстремально недоношених новонароджених залежно від регулярності контакту шкіра до шкіри

Показник	Статистичний показник	Група А, n=16		Група В, n=10		p	ВШ (95 % ДІ, p)
		3	4	5	6		
1	2	3	4	5	6	7	8
БЛД	n (%)	6	37,5	5	50,0	0,689	0,82 (0,34-8,26) p=0,532

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5	6	7	8
Пізній сепсис	n (%)	6	37,5	9	90,0	0,014*	0,07 (0,01-0,67) p=0,021*
НЕК	n (%)	1	6,25	1	10,0	1,0	0,60 (0,03-10,82) p=0,729
Синдром холестазу	n (%)	1	6,25	3	30,0	0,264	0,16 (0,01-1,78) p=0,134
Грудне вигодовування при виписці	n (%)	9	56,3	2	20,0	0,109	5,14 (0,82-32,30) p=0,081
Тривалість парентерального харчування, дні	Me [Lq; Uq]	17,5 [14,0; 28,5]	22,5 [14,0; 41,0]			0,101	
Добова прибавка маси тіла, г	Me [Lq; Uq]	22,46 [19,49; 26,09]	20,38 [17,00; 22,51]			0,113	
Примітка 1. * p < 0,05. Примітка 2. 95 % ДІ – 95 % довірчий інтервал, p – для відношення шансів.							

Тривалий контакт шкіра до шкіри асоціюється з меншою частотою пізнього сепсису та тривалим грудним вигодовуванням у екстремально недоношених новонароджених.

Випадки пізнього сепсису спостерігались значно рідше у немовлят групи I у порівнянні із групою II (p=0,043). Відсоток дітей, які отримували грудне вигодовування на момент виписки із стаціонару значно переважав у немовлят групи I у порівнянні з групою II (p=0,043). Встановлено, що

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 екстремально недоношених немовлят. У досліджуваних групах не виявлено суттєвих відмінностей у частоті виникнення бронхолегеневої дисплазії, некротизуючого ентероколіту, синдрому холестазу, тривалості парентерального харчування та добового приросту маси тіла, $p>0,05$ (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Порівняльна клінічна характеристика екстремально недоношених новонароджених залежно від тривалості контакту шкіра до шкіри

Показник	Статистичний показник	Група I, n=10		Група II, n=16		p	ВШ (95 % ДІ, p)
		3	4	5	6		
1	2	3	4	5	6	7	8
БЛД	n (%)	3	30,0	8	50,0	0,428	0,43 (0,08-2,28) $p=0,320$
Пізній сепсис	n (%)	3	30,0	12	75,0	0,043*	0,14 (0,02-0,83) $p=0,031^*$
НЕК	n (%)	0	0,0	2	12,5	0,508	-
Синдром холестазу	n (%)	0	0,0	4	25,0	0,136	-
Грудне вигодовування при виписці	n (%)	7	70,0	4	25,0	0,043*	7,00 (1,20-40,83) $p=0,031^*$

Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4	5	6
Тривалість парентерального харчування, дні	Me [Lq; Uq]	17,0 [13,0; 25,0]	20,5 [14,5; 36,5]	0,098	
Добова прибавка маси тіла, г	Me [Lq; Uq]	23,03 [20,48; 26,81]	20,18 [18,58; 23,07]	0,140	
Примітка 1. * $p < 0,05$. Примітка 2. 95 % ДІ – 95 % довірчий інтервал, p – для відношення шансів.					

Залежно від терміну початку контакту шкіра до шкіри дуже недоношених новонароджених було розділено на дві групи – у групу 1 (КШШ було розпочато на першому тижні життя) увійшло 39 (75,0 %) немовлят, у групу 2 (КШШ розпочато після 7-го дня життя) – 13 (25,0 %). Відповідно до регулярності контакту шкіра до шкіри – група А (проводився регулярно – щодня), до якої входили 36 (69,23 %) немовлят, та група В (КШШ був нерегулярним – раз на два-три дні) – 16 (30,77 %). Відповідно до тривалості контакту шкіра до шкіри, діти були розділені на групи – група І (КШШ тривав більше 3 годин/добу) включала 22 немовлят (42,31 %) та група ІІ (КШШ менше 3 годин/добу) – 30 (57,69 %).

Ранній початок контакту шкіра до шкіри асоціюється з меншою частотою пізнього сепсису, некротизуючого ентероколіту, синдрому холестазу, бронхолегеневої дисплазії, та меншою тривалістю парентерального харчування у дуже недоношених новонароджених.

Виявлено, що частота бронхолегеневої дисплазії та пізнього сепсису у дітей групи 1 була значно нижчою порівняно з групою 2 ($p < 0,000$ та $p = 0,01$ відповідно). Встановлено, 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; $p=0,016$).

У групі 1 випадків холестазу та некротизуючого ентероколіту не було, у групі 2 виявлено по 2 випадки даних захворювань ($p=0,0123$ для обох показників). Тривалість парентерального харчування була меншою у дітей групи 1 у порівнянні з групою 2 ($p=0,008$). Відсутні значні відмінності у відсотку дітей, що мали грудне вигодовування при виписці та у добовій прибавці маси тіла між досліджуваними групами, $p>0,05$ (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Порівняльна клінічна характеристика дуже недоношених новонароджених залежно від періоду початку контакту шкіра до шкіри

Показник	Статистичний показник	Група 1, n=39		Група 2, n=13		p	ВШ (95 % ДІ, p)
		3	4	5	6		
БЛД	n (%)	2	5,1	6	46,2	0,000*	0,06 (0,01-0,38) $p=0,003^*$
Пізній сепсис	n (%)	5	12,8	6	46,2	0,010*	0,17 (0,04-0,72) $p=0,016^*$
НЕК	n (%)	0	0	2	15,4	0,012*	
Синдром холестазу	n (%)	0	0	2	15,4	0,012*	

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4	5	6	7	8
Грудне виго- довування при виписці	n (%)	21	53,9	5	38,5	0,336	1,87 (0,52-6,73) p=0,340
Тривалість парентераль- ного харчу- вання, дні	Me [Lq; Uq]	10,0 [6,0; 16,0]	15,0 [12,0; 26,0]			0,008*	
Добова прибавка маси тіла, г	Me [Lq; Uq]	22,0 [18,42; 25,33]	19,88 [16,68; 23,95]			0,397	
Примітка 1. * p < 0,05. Примітка 2. 95 % ДІ – 95 % довірчий інтервал, p – для відношення шансів.							

Регулярний контакт шкіра до шкіри асоціюється з тривалим грудним вигодовуванням у дуже недоношених новонароджених.

Немовлята, які мали регулярно контакт шкіра до шкіри достовірно частіше отримували грудне вигодовування на момент виписки із стаціонару (p=0,016); ймовірність тривалого грудного вигодовування у них зростає у 4,7 разів (ВШ=4,71; 95% ДІ 1,26-17,56; p=0,021). Відсутні значні відмінності у випадках виникнення некротизуючого ентероколіту, бронхолегеневої дисплазії та синдрому холестазу, тривалості парентерально харчування, прибавки маси тіла між досліджуваними групами, p>0,05 (табл. 4.7).

Тривалий контакт шкіра до шкіри асоціюється з меншою частотою пізнього сепсису та тривалим грудним вигодовуванням у дуже недоношених новонароджених.

Пізній сепсис значно рідше зустрічався у немовлят групи І, у яких тривалість щоденного контакту шкіра до шкіри перевищувала 3 години на

день, порівняно з новонародженими групи II, у яких контакт шкіра до шкіри тривав менше 3 годин на добу ($p=0,012$).

Таблиця 4.7– Порівняльна клінічна характеристика дуже недоношених новонароджених залежно від регулярності контакту шкіра до шкіри

Показник	Статистичний показник	Група А, n=36		Група В, n=16		p	ВШ (95 % ДІ, p)
		3	4	5	6		
1	2	3	4	5	6	7	8
БЛД	n (%)	6	16,7	2	12,5	0,700	1,40 (0,25-7,83) p=0,702
Пізній сепсис	n (%)	5	13,9	6	37,5	0,054	0,27 (0,07-1,07) p=0,063
НЕК	n (%)	1	2,8	1	6,3	0,601	0,43 (0,03-7,31) p=0,558
Холестаза	n (%)	1	2,8	1	6,3	0,601	0,43 (0,03-7,31) p=0,558
Грудне вигодовування при виписці	n (%)	22	61,1	4	25,0	0,016*	4,71 (1,26-17,56) p=0,021*
Тривалість парентерального харчування, дні	Me [Lq; Uq]	12,5 [7,0; 18,0]		9,5 [7,5; 19,5]		0,781	

Продовження таблиці 4.7

1	2	3	4	5	6	7	8
Добова прибавка маси тіла, г	Me [Lq; Uq]	21,75 [18,80; 25,17]		21,30 [15,74; 24,92]		0,627	
Примітка 1. * $p < 0,05$. Примітка 2. 95 % ДІ – 95 % довірчий інтервал, p – для відношення шансів.							

Частота грудного вигодовування при виписці була значно вищою у групі І порівняно з групою І ($p=0,025$). Встановлено, що тривалий контакт шкіра до шкіри у дуже недоношених немовлят 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; $p=0,028$) у дуже недоношених немовлят. Не було виявлено суттєвих відмінностей у частоті виникнення бронхолегеневої дисплазії, некротизуючого ентероколіту, синдрому холестазу, тривалості парентерального харчування, прибавки маси тіла між досліджуваними групами ($p>0,05$), (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Порівняльна клінічна характеристика дуже недоношених новонароджених залежно від тривалості контакту шкіра до шкіри

Показник	Статистичний показник	Група І, n=22		Група ІІ, n=30		p	ВШ (95 % ДІ, p)
1	2	3		4		5	6
БЛД	n (%)	4	18,2	4	13,3	0,632	1,44 (0,32-6,54) $p=0,633$

Продовження таблиці 4.8

1	2	3		4		5	6
Пізній сепсис	n (%)	1	4,5	10	33,3	0,012*	0,09 (0,01-0,81) p=0,032*
НЕК	n (%)	0	0	2	6,7	0,217	-
Синдром холестазу	n (%)	0	0	2	6,7	0,217	-
Грудне вигодування при виписці	n (%)	15	68,2	11	36,7	0,025*	3,70 (1,16-11,86) p=0,028*
Тривалість парентерального харчування, дні	Me [Lq; Uq]	12,0 [7,0;15,0]		12,0 [7,0; 19,0]		0,752	
Добова прибавка маси тіла, г	Me [Lq; Uq]	21,75 [18,67; 25,33]		21,30 [18,10; 24,56]		0,759	
Примітка 1. * p <0,05; Примітка 2. 95 % ДІ – 95 % довірчий інтервал, p – для відношення шансів.							

Як у екстремально недоношених новонароджених, так і у дуже недоношених немовлят ранній, регулярний та тривалий КШШ достовірно асоціюється із меншою частотою пізнього сепсису.

Для того, щоб проаналізувати фактори, які впливають на виникнення пізнього сепсису був проведений множинний логістичний регресійний аналіз. Наявність пізнього сепсису (y=1) та його відсутність (y=0) були обрані як бінарні залежні змінні (y). Незалежними змінними були обрані як кількісні (гестаційний вік (ГВ), маса тіла при народженні, тривалість лікування у ВІТН, тривалість вентиляції, тривалість парентерального

харчування), так і якісні характеристики (стать дитини), що потенційно впливають на пізній сепсис. Тривалий контакт шкіра-до-шкіри більше 3 годин на день, який потенційно має позитивний вплив на профілактику пізніх інфекцій у недоношених дітей, також був включений в аналіз як незалежна якісна характеристика. Чоловіча стать була позначена як «1», жіноча – «0»; контакт шкіра-до-шкіри більше 3 годин на день кодувався як "1", менша його тривалість менше 3 годин – "0".

Множинний логістичний регресійний аналіз показав фактори, які є найбільш важливими для виникнення пізнього сепсису, зокрема, це тривалість парентерального харчування (чим більше тривалість, тим більше ймовірності виникнення сепсису) і контакт шкіра-до-шкіри більше 3-х годин на день, як фактор запобігання (табл. 4.9). Інші фактори, що вивчались, не показали значущих показників.

Таблиця 4.9 – Статистичні характеристики множинної логістичної регресії факторів, потенційно здатних вплинути на виникнення пізнього сепсису в досліджуваній популяції.

	Коефіцієнт логістичної регресії	Стандартна похибка	Показник тесту Вальда	p
Константа	4,441	1,447	9,414	0,002
Тривалість парентерального харчування	-0,244	0,0855	8,169	0,004
Контакт шкіра до шкіри більше 3-х годин на день	2,542	1,248	4,152	0,042
Примітка. * – статистично достовірні результати				

За результатами аналізу було створено рівняння множинної регресії:

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

Приклади розрахунку ймовірності пізнього сепсису у дуже недоношених дітей:

Приклад 1. Немовля чоловічої статі, гестаційний вік 30 тижнів, вагітність II, пологи II, маса при народженні 1310 г (46 перцентиль), народилося шляхом кесарського розтину. Вік матері – 29 років. Оцінка за шкалою Апгар 7/10 балів. Тривалість лікування у ВІТН – 4 дні, загальна тривалість перебування в стаціонарі – 48 днів. У дитини був РДС, проведена сурфактантна терапія, тривалість штучної вентиляції легенів – 1 день, потім СРАР-терапія. Ентеральне годування розпочали на 0-й день, парентеральне харчування тривало 26 днів. Під час перебування в стаціонарі у немовляти був нерегулярний контакт шкіра до шкіри із тривалістю менше 3 годин на добу.

Для цього немовляти було створено рівняння множинної регресії:

$$z = 4,441 - (0,244 \times \text{тривалість парентерального харчування}) + (2,542 \times \text{КШШ більше 3 годин/добу})$$

$$z = 4,441 - (0,244 \times 26) + (2,542 \times 0)$$

$$z = -1,9$$

Ймовірність виникнення пізнього сепсису у цього немовляти:

$$P = 1/(1+e^{-1,9})=0,870.$$

Таким чином, ймовірність пізнього сепсису становить 0,870 або 87,0 %. Під час стаціонарного лікування у хворого виник пізній сепсис з клінічними проявами та бактеріологічно підтвердженими даними.

Приклад 2. Немовля чоловічої статі, вагітність III, пологи III, гестаційний вік 29 тижнів, маса при народженні 1960 г (99 перцентиль), пологи природнім шляхом. Вік матері – 33 роки. Оцінка за шкалою Апгар 1/5, дитині було проведено ABCD-кроки первинної реанімації. Тривалість

лікування у ВІТН – 5 днів, загальна тривалість перебування в стаціонарі – 56 днів. У дитини був респіраторний дистрес-синдром, проведена сурфактантна терапія, тривалість штучної вентиляції легень – 2 доби, потім СРАР-терапія. У немовляти мала місце БЛД легкого ступеня. Ентеральне харчування розпочато з 1-ї доби, тривалість парентерального харчування – 22 дні. Під час перебування в стаціонарі дитина мала щоденний контакт шкіра до шкіри тривалістю понад 3 години/добу.

Рівняння множинної регресії для цього немовляти:

$$z = 4,441 - (0,244 \times \text{тривалість парентерального харчування}) + (2,542 \times \text{КШШ більше 3 годин/добу})$$

$$z = 4,441 - (0,244 \times 22) + (2,542 \times 1)$$

$$z = 1,6$$

Імовірність виникнення пізнього сепсису цього немовляти:

$$P = 1/(1+e^{1,6})=0,17 (17,0 \%).$$

Під час перебування в стаціонарі у цього пацієнта не було випадків пізнього сепсису.

Інша модель логістичної регресії була побудована для аналізу факторів, які можуть мати вплив на пролонгацію грудного вигодовування при виписці. Наявність грудного вигодовування на момент виписки з лікарні ($y=1$) та його відсутність (вигодовування сумішшю) ($y=0$) були обрані як бінарні залежні змінні (y). Як незалежні змінні обрано кількісні та якісні характеристики, які як сприяють, так і негативно впливають на продовження грудного вигодовування. Кількісні фактори: гестаційний вік, маса при народженні, вік матері, тривалість лікування у ВІТН, тривалість парентерального харчування. Якісні характеристики: стать дитини, вид ентерального вигодовування в стаціонарі (материнське чи донорське молоко) та тривалість контакту шкіра до шкіри більше 3 годин на добу, що позитивно впливає на підтримку грудного вигодовування. Чоловіча стать кодувалася як «1», жіноча – «0», годування в стаціонарі молоком матері – «1», донорським молоком – «0»;

контакт шкіра до шкіри більше 3 годин на добу – «1», контакт шкіра до шкіри менше 3 годин – «0».

Поєднання тривалості лікування у відділенні інтенсивної терапії, типу ентерального вигодовування (грудне молоко, адаптована суміш) в стаціонарі та віку матері було визначено як фактори, які мали найважливіший вплив на продовження грудного вигодовування (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 – Статистичні характеристики множинної логістичної регресії факторів, які потенційно можуть впливати на пролонгацію грудного вигодовування у екстремально та дуже недоношених немовлят

	Коефіцієнт логістичної регресії	Стандартна похибка	Показник тесту Вальда	p
Константа	13,658	5,233	6,814	0,009
Тривалість лікування у ВІТН	0,119	0,049	5,691	0,017
Тип вигодовування у лікарні	-6,358	1,794	12,556	<0,001
Вік матері	-0,370	0,156	5,582	0,018
Примітка. * – статистично достовірні результати.				

Зокрема, тривале перебування немовляти у ВІТН знижує ймовірність грудного вигодовування, в той час вигодовування дитини грудним молоком під час перебування у стаціонарі та більший вік матері підвищують відсоток грудного вигодовування на момент виписки із стаціонару. Інші досліджувані фактори не показали значущих показників.

За результатами аналізу було створено рівняння множинної регресії:

$$z = 13.658 + (0.119 \times \text{тривалість лікування у ВІТН}) - (6.358 \times \text{тип ентерального харчування у лікарні}) - (0.370 \times \text{вік матері})$$

Приклади розрахунку ймовірності грудного вигодовування при виписці наступні:

Приклад 1. Дівчинка, гестаційний вік 29+1, вагітність III, пологи II, маса тіла при народженні 1290 г (72-й центиль), кесарів розтин з приводу кровотечі у матері. Вік матері – 34 роки. Оцінка за шкалою Апгар 10/10. Тривалість лікування у ВІТН – 8 днів, загальна тривалість перебування в стаціонарі – 55 днів. У дитини був респіраторний дистрес-синдром, проведена сурфактант-замісна терапія, тривалість штучної вентиляції легень – 5 днів, СРАР-терапія. Під час перебування в стаціонарі дитина вигодовувалася молоком матері, з першої доби розпочато ентеральне харчування, тривалість парентерального харчування – 13 днів. Під час перебування в стаціонарі дитина мала щоденний контакт шкіра до шкіри більше 3 год/добу

Рівняння множинної регресії для цього немовляти:

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

$$z = 13,658 + (0,119 \times 8) - (6,358 \times 1) - (0,370 \times 34)$$

$$z = -4,3$$

Імовірність грудного вигодовування при виписці для цього немовляти:

$$P = 1/(1+e^{-4,3})=0,987 \text{ (98,7 \%)}.$$

При виписці (55-й день життя) дитина перебувала на виключно грудному вигодовуванні.

Приклад 2. Дівчинка, гестаційний вік 31+0, вагітність VI, пологи V, маса тіла при народженні 1220 г (17-й центиль), кесарів розтин з приводу кровотечі у матері. Вік матері – 30 років. Оцінка за шкалою Апгар 8/8. Тривалість лікування у ВІТН – 11 днів, загальна тривалість перебування в стаціонарі – 38 днів. У дитини був респіраторний дистрес-синдром, проведена сурфактант-замісна терапія, тривалість штучної вентиляції легень – 1 день, СРАР-терапія. Під час перебування в стаціонарі дитину годували донорським молоком, з першого дня розпочали ентеральне харчування, тривалість парентерального харчування – 10 днів. Під час лікування в

стаціонарі у немовляти контакт шкіра до шкіри тривав менше 3 годин на добу.

Рівняння множинної регресії:

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

$$z = 13,658 + (0,119 \times 11) - (6,358 \times 0) - (0,370 \times 30)$$

$$z = 3,9$$

Імовірність грудного вигодовування при виписці для цього немовляти:

$$P = 1/(1+e^{3,9})=0,019 (1,9 \%).$$

На момент виписки (38-а доба життя) дитина була на штучному вигодовуванні.

Висновки до розділу 4.

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 разів (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 ВІТН 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 та ймовірність грудного вигодовування на момент виписки з лікарні у передчасно народжених немовлят.

Основні результати розділу опубліковано у наукових працях автора [300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307].

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА Й КОРЕКЦІЯ СТРЕСУ ТА БОЛЮ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

5.1 Клінічна характеристика обстежуваних передчасно народжених немовлят

Передчасно народжені діти – це особлива когорта новонароджених із функціональною незрілістю, мультисистемними порушеннями та високою захворюваністю, які потребують тривалого лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН). Перебування у ВІТН, що супроводжуються численними надмірними стимулами, болючими процедурами та відокремлення від батьків призводить до високого ризику хронічного стресу. Для оцінки стресу й болю та їх корекції у передчасно народжених дітей проведено проспективне клініко-лабораторне обстеження 140 немовлят менше 34 тижнів гестації які знаходились на лікуванні у ВІТН.

Було обстежено 19 екстремально недоношених немовлят (13,6 %), 72 дуже недоношених (51,4 %) та 49 помірно недоношених новонароджених (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 %, $p < 0,001$), рис. 5.1. 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.

Середній вік матерів у обстежуваних немовлят становив $(29,5 \pm 5,5)$ років, без достовірної різниці залежно від гестаційного віку дітей ($p = 0,25$). Оцінюючи фактори ризику антенатального та інтранатального періодів в екстремально, дуже та помірно недоношених немовлят, не виявлено суттєвої різниці серед груп порівняння, за винятком гестаційної

гіпертензії та прееклампсії, що суттєво переважали в антенатальному анамнезі помірно недоношених дітей, та анемії, що частіше зустрічалася у матерів екстремально та дуже недоношених новонароджених (табл. 5.1).

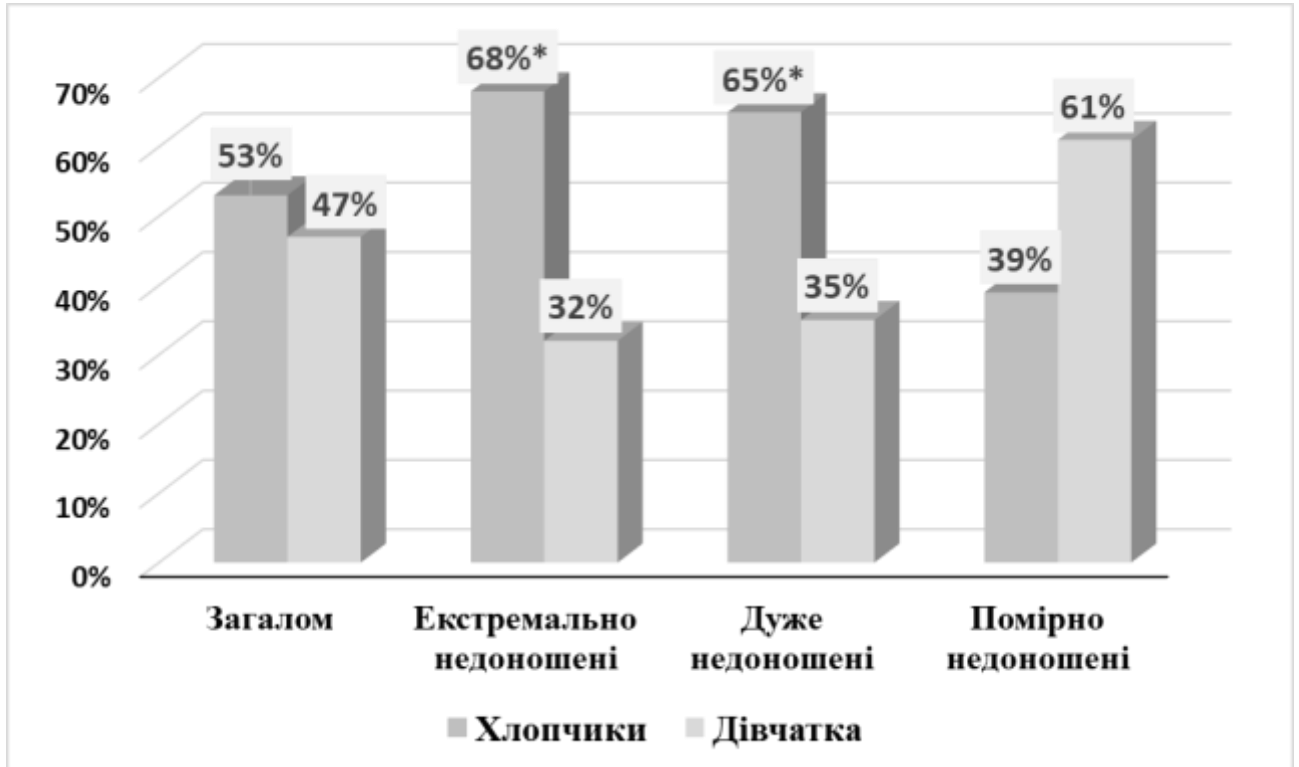


Рисунок 5.1 – Гендерний розподіл передчасно народжених дітей, включених у дослідження

Примітка. * – $p < 0,05$.

Щодо способу народження, переважна більшість – 101 (72,14 %) дитина, народилась шляхом кесарського розтину, без достовірної відмінності у частоті природніх та оперативних пологів у групах дітей з різним гестаційним віком (рис. 5.2, табл. 5.1).

Показники за шкалою Апгар менше 7 балів на 1-й та 5-й хвилині 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.

Середня маса тіла при народженні в обстежуваних новонароджених становила – $(1591,46 \pm 439,51)$ грамів, довжина – $(39,96 \pm 4,25)$ см,

окружність голови (ОГ) – $(28,92 \pm 2,37)$ см. Малими щодо терміну гестації народилося 14 (10 %) немовлят. Антропометричні показники обстежуваних дітей залежно від гестаційного віку представлені в таблиці 5.2.



Примітка. * - $p < 0,05$

Рисунок 5.2 – Спосіб народження передчасно народжених дітей, включених у дослідження

Таблиця 5.1 – Антенатальні та інтранатальні фактори у спостережуваній популяції немовлят

Показник	Статистичний показник	Екстремально недоношені діти (24-28 т.), n=19	Дуже недоношені діти (29-32 т.), n=72	Помірно недоношені діти (33-34 т.), n=49	р для критерію χ^2 Пірсона
1	2	3	4	5	6
Одноплідна вагітність	n (%)	15 (78,95)	42 (58,33)	29 (59,18)	$\chi^2=2,86$; p=0,239
Багатоплідна вагітність	n (%)	4 (21,05)	30 (41,67)	20 (40,82)	

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6
Гестаційна гіпертензія, преєклампсія	n (%)	4 (21,05)	13 (18,06)	24 (48,98)	$\chi^2=14,18$; $p<0,001^*$
Інфекція сечовивідних шляхів	n (%)	2 (10,53)	8 (11,11)	11 (22,45)	$\chi^2=3,28$; $p=0,193$
Гінекологічні інфекції	n (%)	2 (10,53)	1 (1,39)	3 (6,12)	$\chi^2=3,68$; $p=0,159$
Дисфункція плаценти	n (%)	11 (57,89)	46 (63,89)	36 (73,47)	$\chi^2=1,92$; $p=0,383$
Багатовіддя	n (%)	2 (10,53)	15 (20,83)	12 (24,49)	$\chi^2=2,86$; $p=0,239$
Соматична патологія	n (%)	9 (47,37)	32 (44,44)	19 (38,78)	$\chi^2=0,56$; $p=0,753$
Анемія	n (%)	9 (47,37)	34 (47,22)	12 (24,49)	$\chi^2=6,92$; $p=0,0,31^*$
Кровотеча	n (%)	5 (26,32)	12 (16,67)	10 (20,41)	$\chi^2=0,96$; $p=0,618$
<i>Вид пологів:</i>					
природні	n (%)	7 (36,84)	20 (27,78)	12(24,49)	$\chi^2=1,04$; $p=0,594$
кесарський розтин	n (%)	12 (63,16)	52 (72,22)	37 (75,51)	
Примітка 1. p – достовірність χ^2 Пірсона. Примітка 2. * – статистично достовірні результати.					

Ентеральне харчування розпочато в середньому на перший день життя у всіх новонароджених. Усі діти з перших годин життя отримували парентеральне харчування. Щодо ентерального харчування, у

спостережуваних групах передчасно народжених немовлят суттєво переважало штучне вигодовування – як серед екстремально, так і дуже й помірно недоношених (табл. 5.3).

У всіх обстежуваних немовлят діагностовано дихальні розлади різного ступеня. Так, у екстремально недоношених немовлят достовірно переважали тяжкі дихальні розлади, у дуже недоношених – помірні та тяжкі, у помірно недоношених немовлят – помірні дихальні розлади. Замісна сурфактантна терапія була проведена 43 (30,71 %) новонародженим. Штучної вентиляції легень потребували 45 дітей, з достовірним переважанням у групі екстремально недоношених немовлят ($p < 0,001$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок тривалості ШВЛ із гестаційним віком немовлят ($r = -0,61$; $p < 0,001$), рис. 5.3.

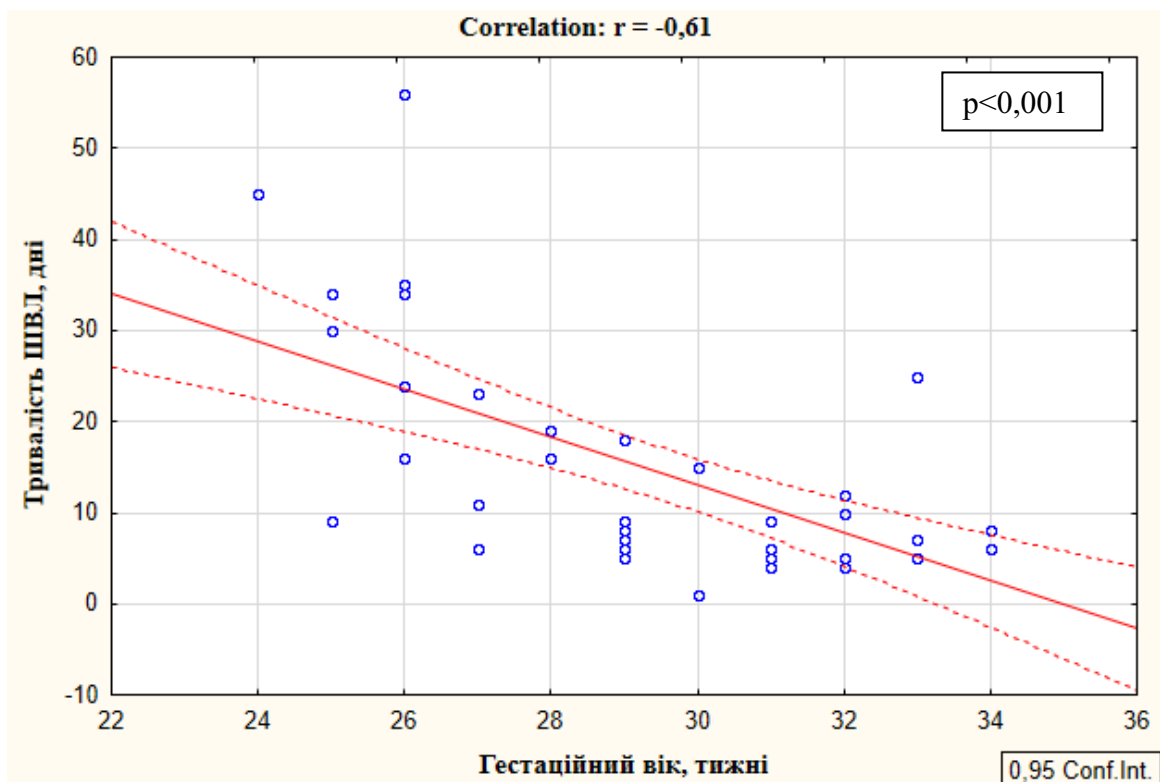


Рисунок 5.3 – Кореляційний зв'язок між тривалістю ШВЛ та гестаційним віком передчасно народжених немовлят

Таблиця 5.2 – Антропометричні показники дітей при народженні та на момент виписки із стаціонару залежно від їх гестаційного віку

Показник		Статистичний показник	Екстремально недоношені діти, n=19	Дуже недоношені діти, n=72	Помірно недоношені діти, n=49	p
1	2	3	4	5	6	7
Маса тіла при народженні	г	Mean ± SD	917,37 ± 207,14	1559,72 ± 281,42	1899,49 ± 384,58	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
	центилі	Mean ± SD	53,68 ± 27,93	59,17 ± 25,43	44,31 ± 29,51	p ₁₋₂ =0,715 p ₁₋₃ =0,410 p ₂₋₃ =0,009*
Довжина при народженні	см	Mean ± SD	33,47 ± 3,5	39,5 ± 3,0	43,2 ± 2,5	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
	центилі	Mean ± SD	42,11 ± 29,86	40,29 ± 24,31	42,35 ± 26,69	p ₁₋₂ =0,916 p ₁₋₃ =0,999 p ₂₋₃ =0,905

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5	6	7
ОГ при народженні	см	Mean \pm SD	25,4 \pm 1,6	29,0 \pm 2,0	30,2 \pm 1,6	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ =0,004* p ₂₋₃ <0,001*
	центилі	Mean \pm SD	78,81 \pm 24,79	64,24 \pm 24,95	48,38 \pm 25,05	p ₁₋₂ =0,791 p ₁₋₃ =0,006 p ₂₋₃ =0,001
Маса тіла при виписці	г	Mean \pm SD	2464,57 \pm 81,05	2374,47 \pm 407,78	2489,82 \pm 347,69	p ₁₋₂ =0,778 p ₁₋₃ =0,981 p ₂₋₃ =0,395
	центилі	Me [Lq; Uq]	30,46 \pm 26,16	38,45 \pm 23,31	23,95 \pm 18,61	p ₁₋₂ =0,463 p ₁₋₃ =0,618 p ₂₋₃ =0,004*
Добовий приріст маси, г		Me [Lq; Uq]	20,64 \pm 5,84	22,85 \pm 4,90	21,37 \pm 7,25	p ₁₋₂ =0,426 p ₁₋₃ =0,917 p ₂₋₃ =0,422

Примітка. * – статистично достовірні результати (p<0,05).

У структурі захворюваності передчасно народжених немовлят, залучених до проспективного дослідження, в ранньому неонатальному періоді домінували респіраторний дистрес-синдром (71,43 %), ранній неонатальний сепсис (23,57 %), внутрішньо-шлункові крововиливи (23,57 %), гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (22,14 %). Судомний синдром діагностовано у 26 немовлят (18,6 %). У пізньому неонатальному періоді в структурі захворюваності переважали: некротизуючий ентероколіт (20,71 %), пізній неонатальний сепсис (17,85 %), бронхолегенева дисплазія (10,00 %), ретинопатія ≥ 3 ст. (10,00 %). Дана патологія достовірно частіше спостерігалася у екстремально недоношених новонароджених. Клінічна характеристика передчасно народжених дітей, залучених до проспективного дослідження, залежно від терміну гестації наведена у таблиці 5.3.

Показники маси тіла у обстежуваних немовлят на момент виписки зі стаціонару засвідчили про постнатальну затримку фізичного розвитку у групі обстежених дітей. Так, маса тіла на момент виписки менше 10 центиля відмічалася у 5 немовлят (26,31 %) групи екстремально недоношених, у 7 дітей (9,72 %) групи дуже недоношених та 14 (28,57 %) помірно недоношених новонароджених. На момент виписки із стаціонару у екстремально та дуже недоношених дітей переважало штучне вигодовування (78,95 % та 55,56 % відповідно), у помірно недоношених – штучне та змішане (48,98 % та 38,78 %).

5.2 Рівень стресу у передчасно народжених немовлят у відділенні інтенсивної терапії новонароджених та його корекція за допомогою контакту шкіра-до-шкіри

Оцінка хронічного стресу передчасно народжених немовлят, що перебували у ВІТН проводилася за допомогою визначення рівня стресового гормону кортизолу у слині та сечі та антистресових гормонів окситоцину та мелатоніну у сечі.

Таблиця 5.3 – Клінічна характеристика немовлят досліджуваних груп

Показник	Статистичний показник	Екстремально недоношені діти, n=19	Дуже недоношені діти, n=72	Помірно недоношені діти, n=49	p
1	2	3	4	5	6
Оцінка по шкалі Апгар на 5-ій хв < 7	n (%)	10 (52,63)	11 (15,28)	0	$\chi^2=29,75$; p<0,001*
Первинна реанімація	n (%)	18 (94,74)	41 (56,94)	13 (26,53)	$\chi^2=27,30$; p<0,001*
Потреба в інтубації при первинній реанімації	n (%)	9 (47,37)	2 (2,86)	0	$\chi^2=46,14$; p<0,001*
Сурфактант-замісна терапія	n (%)	18 (94,74)	24 (35,29)	1 (2,08)	$\chi^2=54,58$; p<0,001*
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)	
РДС	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 (помірна+тяжка)	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*
ВШК (I+II ст.)	n (%)	9 (47,37)	9 (12,50)	12 (24,49)	$\chi^2=11,27$; p=0,004*
ВШК (III–IV ст.)	n (%)	2 (10,53)	1 (1,39)	0	$\chi^2=7,64$; p=0,022*

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5	6
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 I+II ст.	n (%)	6 (31,58)	11 (15,28)	1 (2,04)	$\chi^2=11,44$; p=0,003*
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*
Вигодовування:					$\chi^2=4,88$; p=0,299
<i>грудне</i>	n (%)	1 (5,26)	3 (4,17)	0	
<i>штучне</i>	n (%)	16 (84,21)	51 (70,83)	34 (69,39)	
<i>змішане</i>	n (%)	2 (10,53)	18 (25,00)	15 (30,61)	
Вигодовування на момент виписки					
<i>грудне</i>	n (%)	3 (15,79)	16 (22,22)	6 (12,24)	$\chi^2=10,56$; p=0,032*
<i>штучне</i>		15 (78,95)	40 (55,56)	24 (48,98)	
<i>змішане</i>	n (%)	1 (5,26)	16 (22,22)	19 (38,78)	
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.					

Рівень кортизолу в слині немовлят становив 0,331 [0,150; 0,801] мкг/дл. Він був значно вищим у екстремально недоношених немовлят порівняно з тими, хто народився після 28 тижнів гестації (0,734 [0,187; 2,010] мкг/дл проти 0,298 [0,135; 0,689] мкг/дл, $p=0,019$), зокрема, відмічається достовірна різниця концентрації кортизолу у слині між екстремально недоношеними немовлятами (24–28 тижнів) і немовлятами з терміном гестації 33-34 тижні, $p=0,033$ (табл. 5.4, рис. 5.4). Розподіл концентрації кортизолу у слині залежно від гестаційного віку наведено на рис. 5.5. Доведено зворотній кореляційний зв'язок рівня кортизолу у слині із гестаційним віком ($r=-0,32$; $p=0,017$), рис. 5.6.

Таблиця 5.4 – Показники стресу у передчасно народжених немовлят залежно від гестаційного віку

Показник	ГВ 24-28 тижнів (n=19)	ГВ 29-32 тижні (n=72)	ГВ 33-34 тижні (n=49)	Критерій Краскела- Уолліса	p
1	2	3	4	5	6
Кортизол у слині, мкг/дл	0,734 (0,187; 2,010)	0,325 (0,161; 0,801)	0,246 (0,111; 0,585)	H=6,44; $p=0,040^*$	$p_{1-2}=0,142$ $p_{1-3}=0,033^*$ $p_{2-3}=0,986$
Кортизол у сечі, нг/мл	48,35 (40,66; 149,00)	30,23 (15,39; 61,94)	18,09 (15,06; 31,32)	H=6,81; $p=0,033^*$	$p_{1-2}=0,069$ $p_{1-3}=0,034^*$ $p_{2-3}=1,000$
8-епі-прос- тагландин у сечі, пг/мл	42,20 (41,74; 55,95)	33,41 (23,96; 45,58)	36,65 (32,77; 44,12)	H=4,45; $p=0,108$	$p_{1-2}=0,105$ $p_{1-3}=0,361$ $p_{2-3}=1,000$

Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4	5	6
Окситоцин у сечі, пг/мл	39,09 (30,55; 52,52)	39,96 (28,78; 62,50)	34,14 (22,35; 61,19)	H=0,20; p=0,904	p ₁₋₂ =1,000 p ₁₋₃ =1,000 p ₂₋₃ =1,000
Мелатонін у сечі, нг/мл	2,98 (1,88; 4,00)	3,95 (2,44; 5,68)	4,74 (2,79; 8,00)	H=6,59; p=0,037*	p ₁₋₂ =0,250 p ₁₋₃ =0,034* p ₂₋₃ =0,501
Примітка . * – статистично значущі результати.					

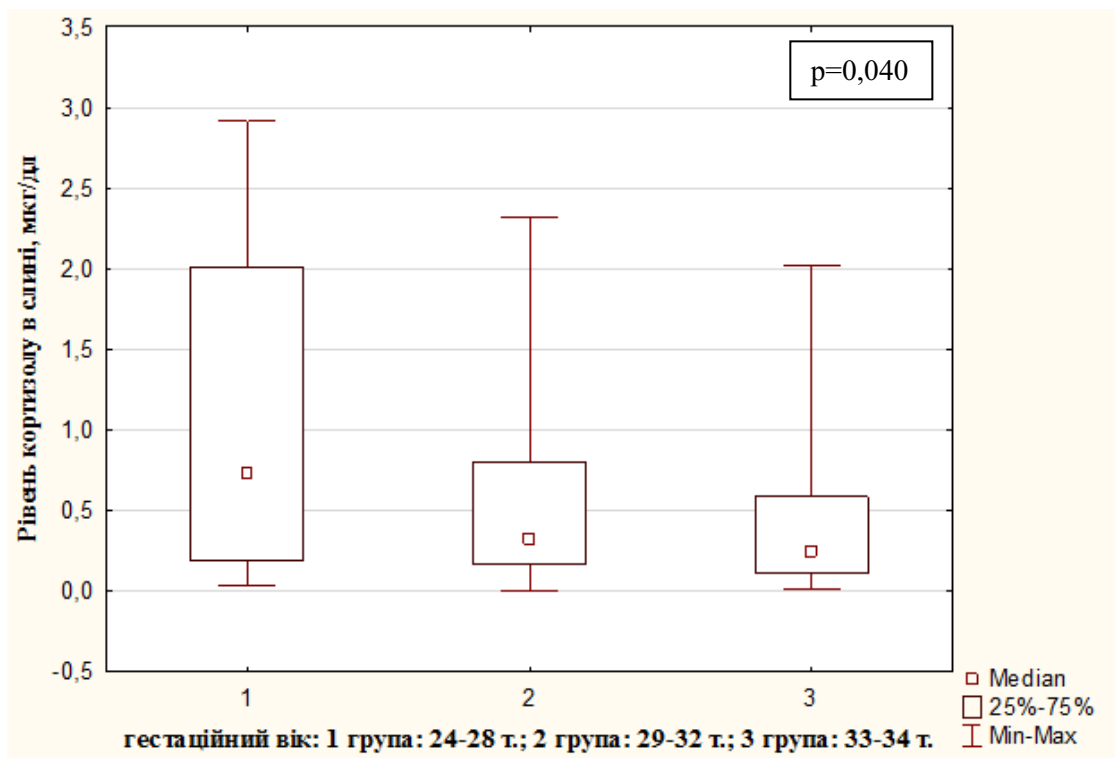


Рисунок 5.4 – Рівень кортизолу у слині залежно від гестаційного віку у передчасно народжених немовлят

Різниці у концентрації кортизолу залежно від маси тіла при народженні не виявлено (H=2,09; p=0,350). Так, рівень кортизолу у слині немовлят з екстремально низькою масою тіла становив (0,819 [0,103; 2,010] мкг/дл), у

новонароджених з дуже низькою та низькою масою тіла 0,351 [0,161; 0,798] мкг/дл та 0,284 [0,136; 0,657] мкг/дл відповідно.

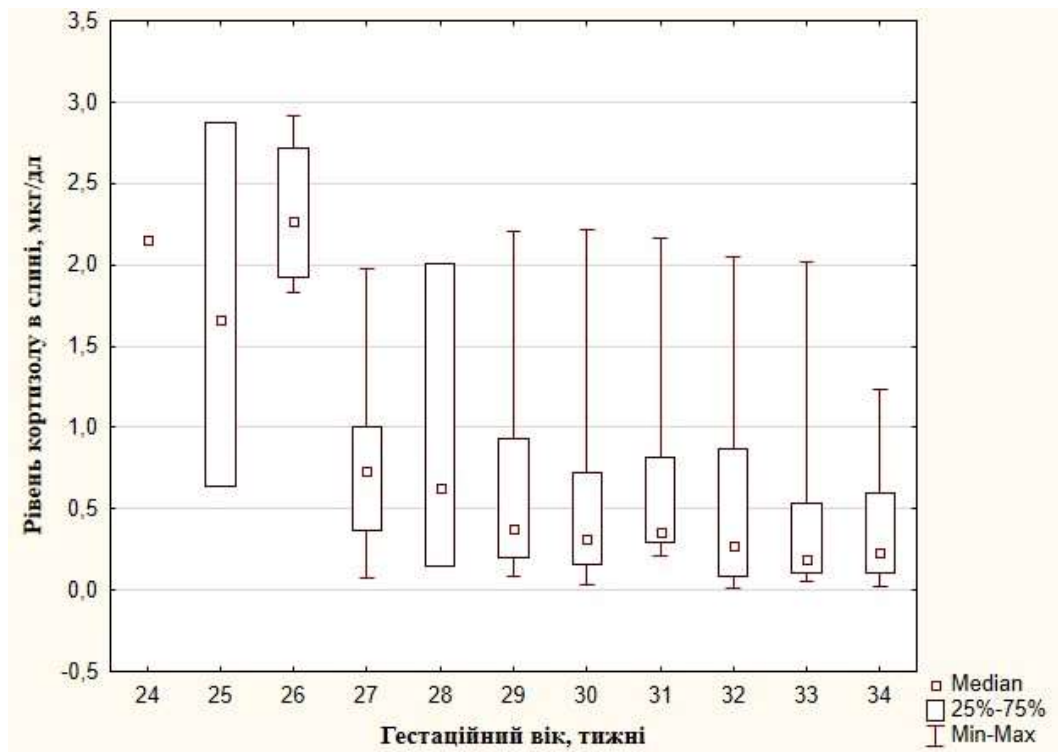


Рисунок 5.5 – Розподіл концентрації кортизолу у слині залежно від гестаційного віку у передчасно народжених немовлят

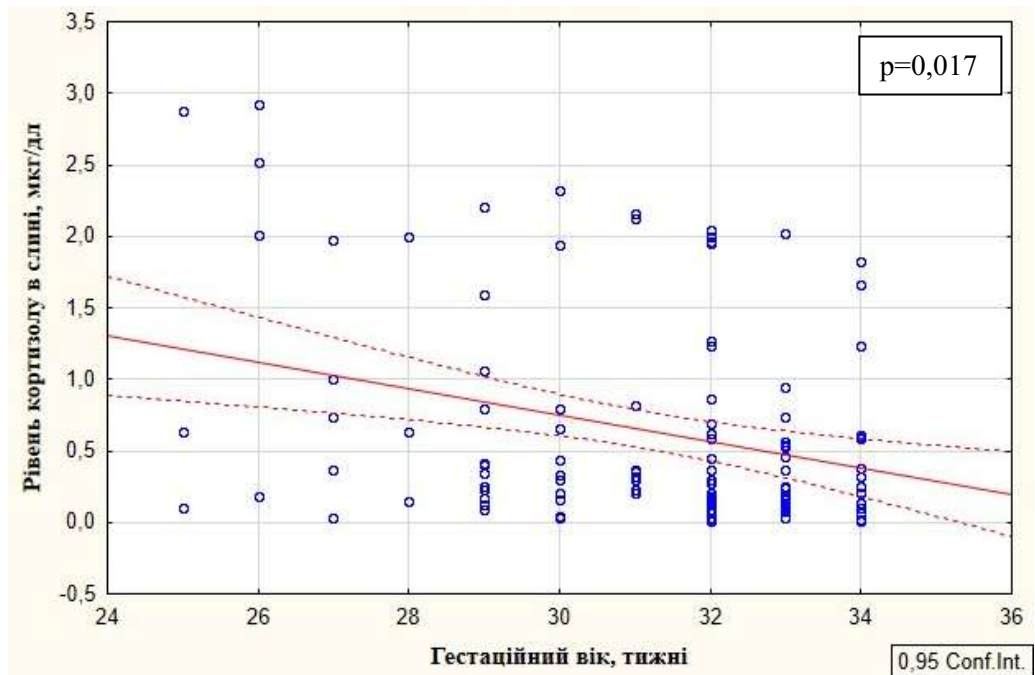


Рисунок 5.6 – Кореляційний зв'язок між рівнем кортизолу у слині та гестаційним віком передчасно народжених немовлят.

Рівень кортизолу у слині був вищим у немовлят, які мали показники за шкалою Апгар нижче 7 балів на 5-ій хвилині ($p=0,004$) та корелював з результатами оцінки за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилинах ($r=-0,23$; $p=0,011$ і $r=-0,29$; $p=0,002$), рис. 5.7.

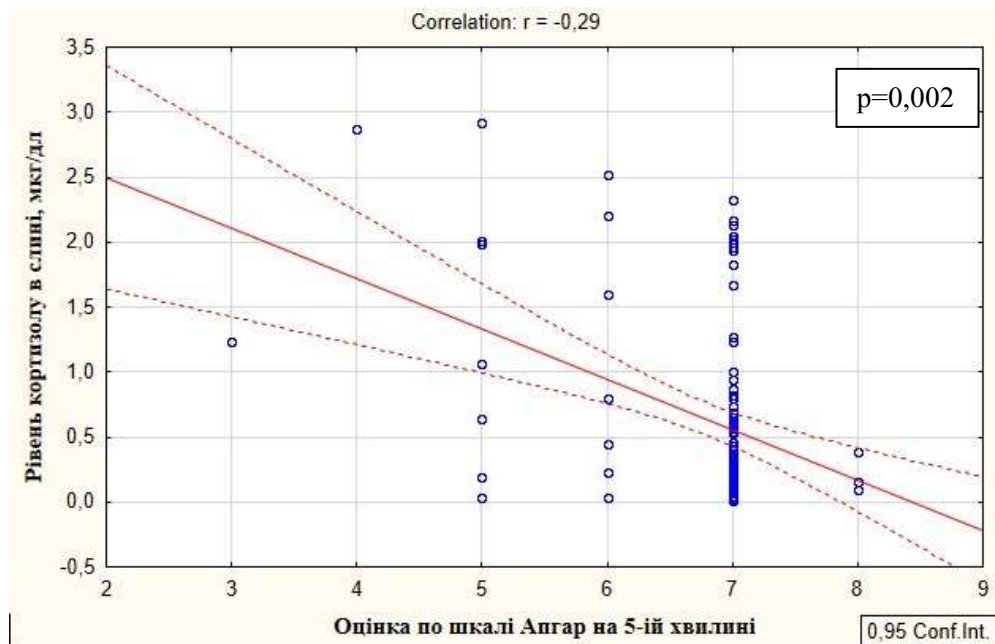
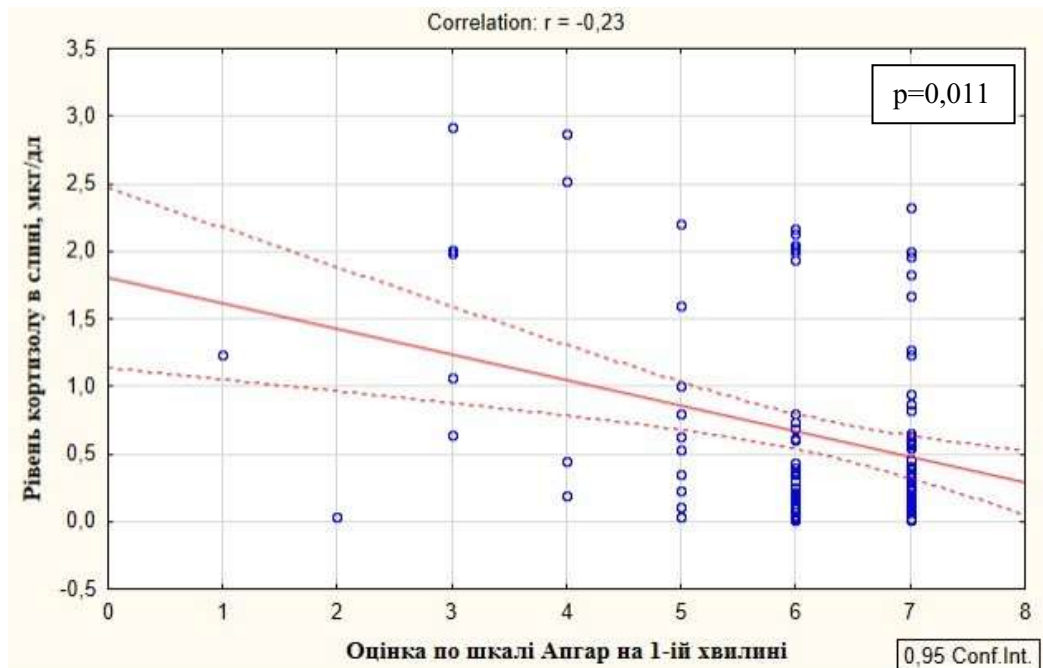


Рисунок 5.7 – Кореляційні зв'язки між рівнем кортизолу у слині та показниками шкали Апгар на 1-й та 5-й хвилинах

У новонароджених, яким проводилась штучна вентиляція легень (ШВЛ), рівень кортизолу у слині був достовірно вищим (0,587 [0,227; 1,240]) мкг/дл порівняно з немовлятами, які не потребували інвазивної вентиляційної підтримки (0,252 [0,126; 0,657]) мкг/дл, $p=0,019$; і позитивно корелював з тривалістю ШВЛ ($r=0,44$; $p=0,011$), рис. 5.8.

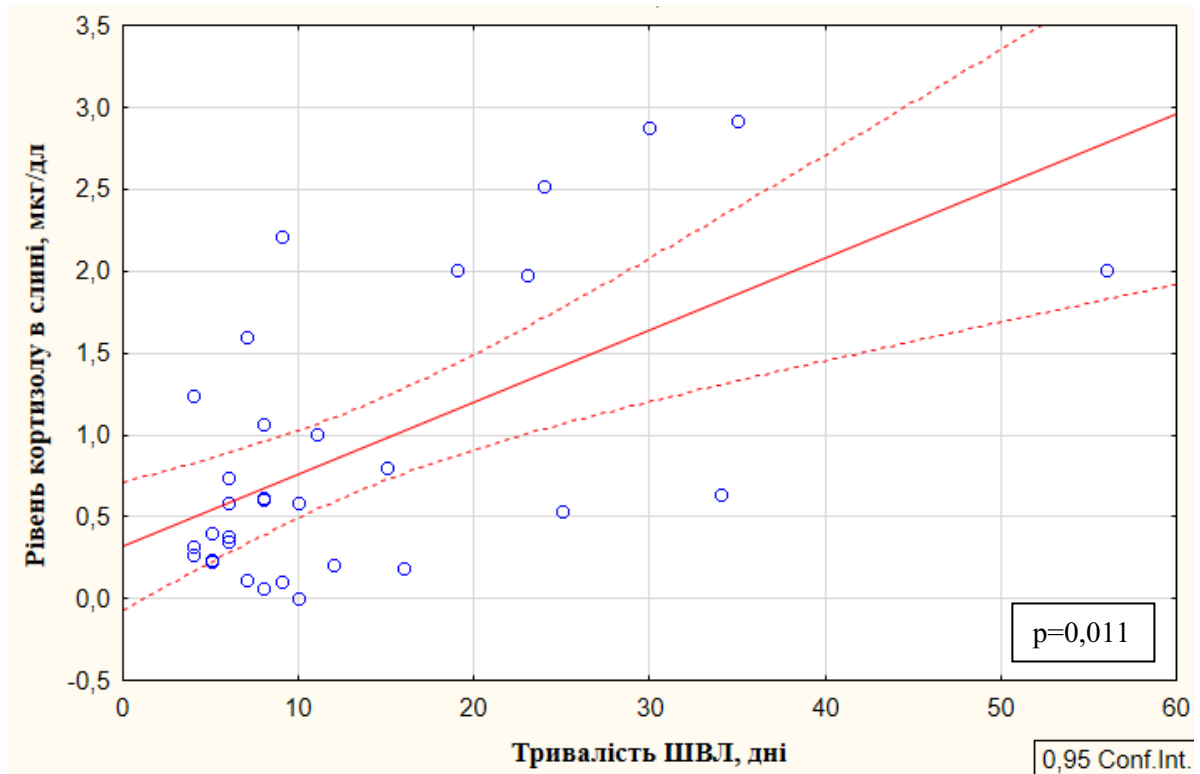


Рисунок 5.8 – Кореляційний зв'язок між рівнем кортизолу в слині передчасно народжених немовлят та тривалістю ШВЛ

Не було різниці у рівні кортизолу в слині залежно від статі ($p=0,331$), способу розродження ($p=0,336$), наявності респіраторного дистрес-синдрому ($p=0,421$), раннього неонатального сепсису ($p=0,103$), судомного синдрому ($p=0,084$), внутрішньо-шлуночкового крововиливу ($p=0,147$). Однак, спостерігалася достовірна різниця у рівні кортизолу у слині залежно від ступеня дихальних розладів ($N=10,79$; $p=0,004$); дані показники представлені у табл. 5.5 та на рис. 5.9.

Таблиця 5.5 – Показники стресу у передчасно народжених немовлят залежно від важкості дихальних розладів

Показник	Легкі дихальні розлади (n=18)	Помірні дихальні розлади (n=77)	Тяжкі дихальні розлади (n=45)	Критерій Краскела-Уолліса	p
Кортизол у слині, мкг/дл	0,146 (0,066; 0,217)	0,298 (0,150; 0,736)	0,587 (0,234; 1,151)	H=10,79; p=0,004*	p ₁₋₂ =0,101 p ₁₋₃ =0,004* p ₂₋₃ =0,157
Кортизол у сечі, нг/мл	17,88 (10,59; 31,25)	19,37 (11,78; 34,75)	55,14 (32,83; 134,00)	H=5,26; p=0,048*	p ₁₋₂ =0,958 p ₁₋₃ =0,047* p ₂₋₃ =0,068
8-епі-прос-тагландин у сечі, пг/мл	32,77 (23,38; 48,43)	36,65 (27,71; 44,79)	41,19 (35,88; 47,82)	H=1,58; p=0,477	p ₁₋₂ =1,000 p ₁₋₃ =1,000 p ₂₋₃ =0,789
Окситоцин у сечі, пг/мл	37,51 (29,50; 55,20)	37,84 (28,45; 49,00)	40,82 (27,19; 62,50)	H=0,32; p=0,853	p ₁₋₂ =1,000 p ₁₋₃ =1,000 p ₂₋₃ =1,000
Мелатонін у сечі, нг/мл	4,74 (2,79; 5,91)	4,01 (2,44; 6,15)	3,15 (2,45; 6,06)	H=1,58; p=0,453	p ₁₋₂ =1,000 p ₁₋₃ =0,974 p ₂₋₃ =0,785
Примітка . * – статистично значущі результати.					

Показники рівня кортизолу у слині залежно від неонатальної захворюваності представлені у таблиці 5.6.

Рівень кортизолу у сечі в обстежуваній групі немовлят становив 31,53 [16,29; 57,21] нг/мл. Аналогічно показникам кортизолу у слині, відмічалася достовірною різниця концентрації кортизолу у сечі залежно від гестаційного віку (H=6,81; p=0,033). Зокрема, екстремально недоношені діти мали значно

вищі показники кортизолу у сечі у порівнянні із немовлятами, які народилися у терміні 33-34 тижні гестації (табл. 5.4; рис. 5.10). Доведено зворотній кореляційний зв'язок рівня кортизолу у сечі із гестаційним віком ($r=-0,30$; $p=0,049$).

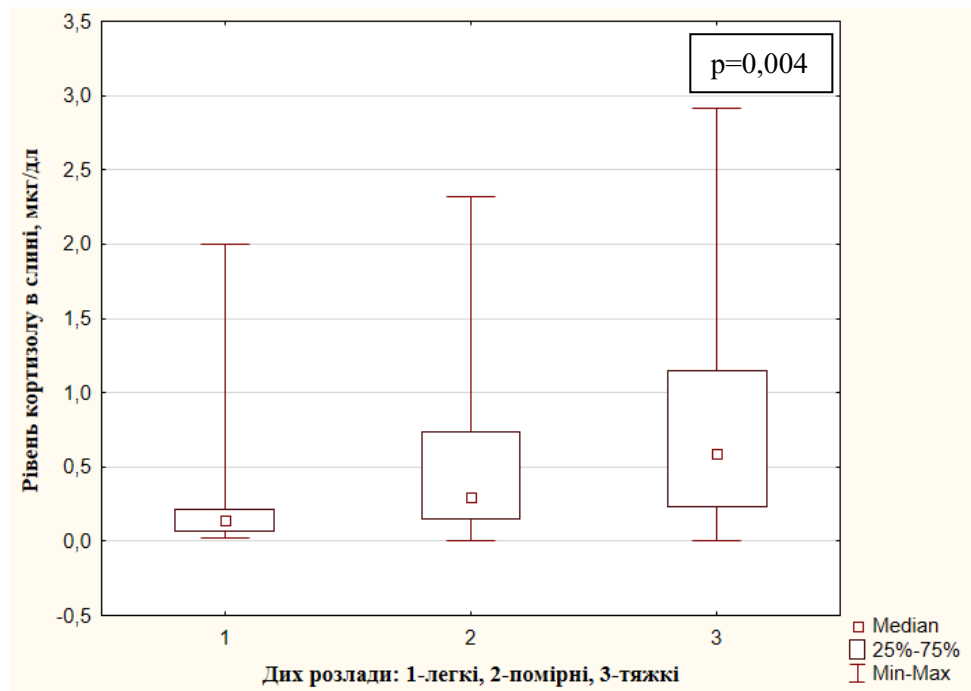


Рисунок 5.9 – Рівень кортизолу у слині передчасно народжених немовлят залежно від тяжкості дихальних розладів

Виявлено також достовірну різницю концентрації кортизолу у сечі залежно від маси тіла дитини при народженні ($N=6,19$; $p=0,04$). Так, рівень кортизолу у сечі немовлят з екстремально низькою масою тіла (48,35 [40,67; 149,00] нг/мл) був достовірно вищим у порівнянні із новонародженими з низькою масою тіла (26,13 [15,39; 52,49] нг/мл), $p=0,042$.

Встановлено, що рівень кортизолу у сечі був вищим у немовлят, які мали показники за шкалою Апгар нижче 7 балів на 1-ій та 5-ій хвилині ($p=0,037$ та $p=0,001$) та корелював з результатами оцінки за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилині ($r=-0,47$; $p=0,002$ і $r=-0,53$; $p<0,001$).

Таблиця 5.6 – Показники гормонального стресу у передчасно народжених немовлят залежно від захворюваності

Нозологія		Кортизон у слині, мкг/дл		Кортизол у сечі, нг/мл		Окситоцин у сечі, пг/мл		Мелатонін у сечі, нг/мл		8-епі-простаглан- дин в сечі, пг/мл	
		Me (Lq; Uq)	p	Me (Lq; Uq)	p	Me (Lq; Uq)	p	Me (Lq; Uq)	p	Me (Lq; Uq)	p
1		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
РДС	+	0,351 (0,143; 0,835)	0,421	35,34 (17,89; 52,49)	0,419	38,20 (29,05; 56,04)	0,934	3,93 (2,35; 4,86)	0,048	38,90 (28,50; 47,52)	0,499
	-	0,264 (0,156; 0,736)		25,72 (16,19; 69,85)		39,34 (25,80; 60,28)		4,50 (3,09; 6,72)		35,75 (28,81; 41,98)	
Ранній сепсис	+	0,672 (0,183; 1,633)	0,103	33,38 (16,40; 77,07)	0,403	37,10 (21,29; 56,04)	0,430	3,15 (2,44; 6,06)	0,236	40,65 (35,35; 42,20)	0,780
	-	0,296 (0,150; 0,637)		30,69 (16,19; 40,66)		38,20 (29,50; 55,20)		4,17 (2,57; 6,13)		36,65 (27,71; 47,52)	

Продовження таблиці 5.6

1		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Судом- ний синдром	+	0,623 (0,222; 1,032)	0,084	40,66 (30,23; 81,65)	0,056	43,31 (28,36; 58,24)	0,684	3,26 (2,46; 6,06)	0,375	41,20 (36,65; 46,61)	0,577
	-	0,296 (0,135; 0,734)		28,54 (13,93; 48,35)		37,48 (28,78; 55,20)		4,02 (2,41; 6,15)		36,39 (28,39; 45,58)	
ВШК	+	0,595 (0,210; 1,119)	0,147	44,50 (16,19; 77,07)	0,353	34,98 (28,79; 44,94)	0,439	3,09 (1,91; 5,61)	0,243	41,74 (35,63; 46,61)	0,315
	-	0,276 (0,135; 0,736)		30,01 (16,40; 52,49)		40,82 (28,61; 62,91)		3,98 (2,57; 6,17)		36,65 (27,45; 46,37)	

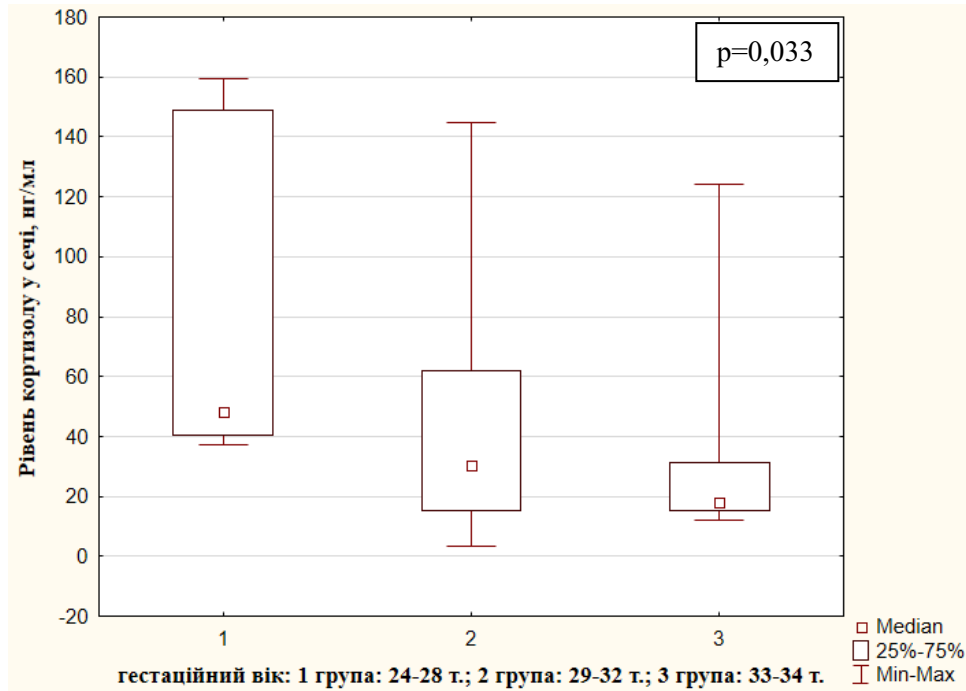


Рисунок 5.10 – Рівень кортизолу у сечі залежно від гестаційного віку у передчасно народжених немовлят

У новонароджених, яким проводилась ШВЛ, рівень кортизолу у сечі був достовірно вищим (61,94 [35,44; 143,90]) нг/мл порівняно з немовлятами, які не потребували інвазивної вентиляційної підтримки (18,97 [11,95; 34,26]) нг/мл, $p < 0,001$.

Не було різниці у рівні кортизолу в сечі залежно від статі ($p = 0,615$), способу розродження ($p = 0,756$), наявності респіраторного дистрес-синдрому ($p = 0,419$), раннього неонатального сепсису ($p = 0,403$), судомного синдрому ($p = 0,056$), внутрішньо-шлуночкового крововиливу ($p = 0,353$), (див. табл. 5.6). Спостерігалася достовірна різниця концентрації кортизолу у сечі залежно від ступеня дихальних розладів ($N = 5,26$; $p = 0,048$), (див. табл. 5.5).

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.

Для оцінки рівня окисного стресу визначено рівень прооксиданта 8-епі-простагландину обстежуваних немовлят. Рівень 8-епі-простагландину в сечі немовлят становив 37,55 [28,50; 46,37] пг/мл. Він був значно вищим у екстремально недоношених немовлят порівняно з тими, хто народився після 28 тижнів гестації (42,20 [41,74; 55,95] пг/мл проти 36,14 [27,71; 44,79] пг/мл, $p=0,047$), табл. 5.4. Не виявлено різниці у концентрації 8-епі-простагландину залежно від маси тіла при народженні ($N=4,05$; $p=0,132$), статі ($p=0,357$), способу розродження ($p=0,456$), наявності респіраторного дистрес-синдрому ($p=0,499$), раннього неонатального сепсису ($p=0,780$), судомного синдрому ($p=0,577$), внутрішньо-шлуночкового крововиливу ($p=0,315$), ступеня дихальних розладів ($N=1,48$; $p=0,477$). Показники рівня 8-епі-простагландину залежно від неонатальної захворюваності представлені у таблиці 5.6.

Також вивчено особливості маркерів, що володіють 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 окситоцину у сечі передчасно народжених немовлят становив 38,20 [28,78; 56,04] пг/мл, мелатоніну 3,92 [2,46; 6,08] нг/мл. Встановлено, що показники окситоцину не залежали від гестаційного віку дітей досліджуваної групи ($N=0,20$; $p=0,904$), табл. 5.4, в той час як рівень мелатоніну був значно нижчим у екстремально недоношених немовлят порівняно з тими, хто народився у терміні 33-34 тижні гестації ($p=0,026$), (див. табл. 5.4). Доведено також позитивний кореляційний зв'язок між рівнем мелатоніну у сечі та гестаційним віком передчасно народжених немовлят ($r=0,23$; $p=0,012$), рис. 5.11. Розподіл концентрації окситоцину та мелатоніну залежно від гестаційного віку наведено на рис. 5.12 та рис. 5.13.

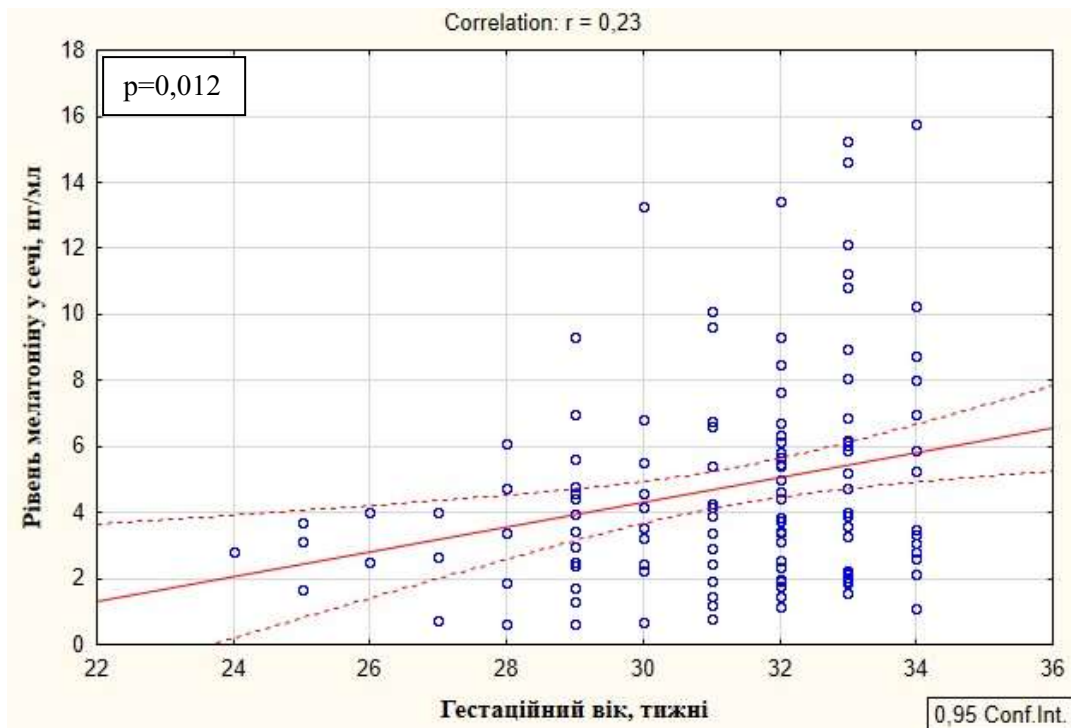


Рисунок 5.11 – Кореляційний зв'язок між рівнем мелатоніну у сечі та гестаційним віком передчасно народжених немовлят

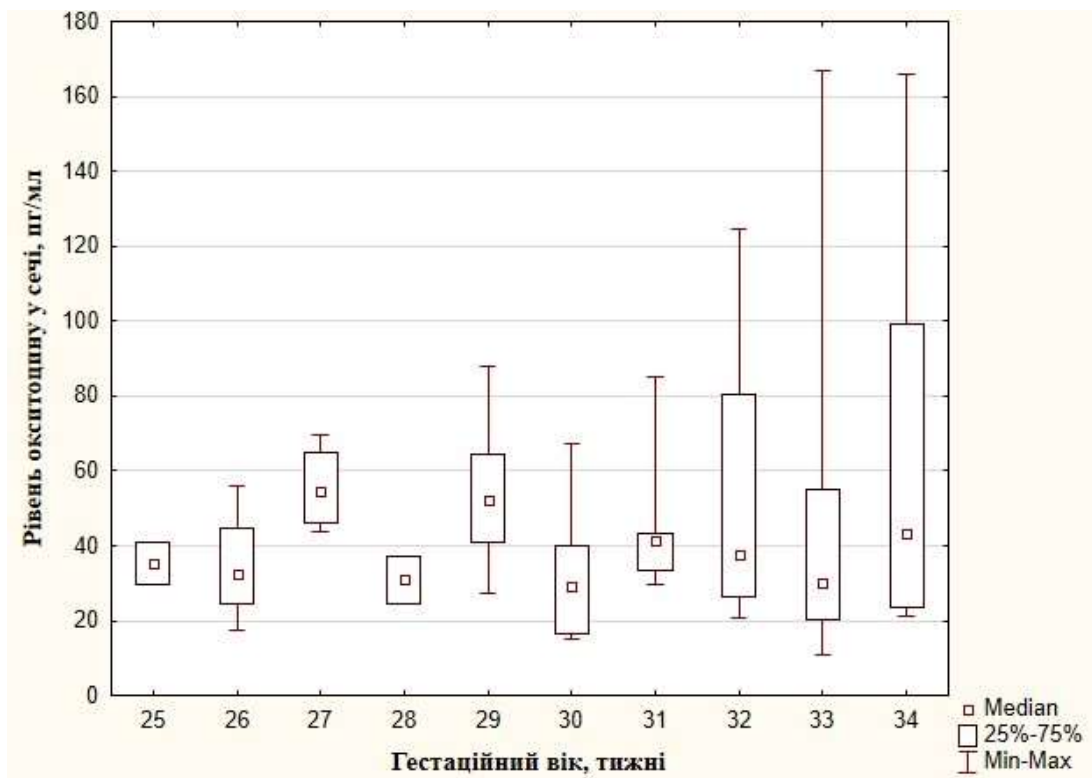


Рисунок 5.12 – Розподіл концентрації окситоцину у сечі залежно від гестаційного віку у передчасно народжених немовлят

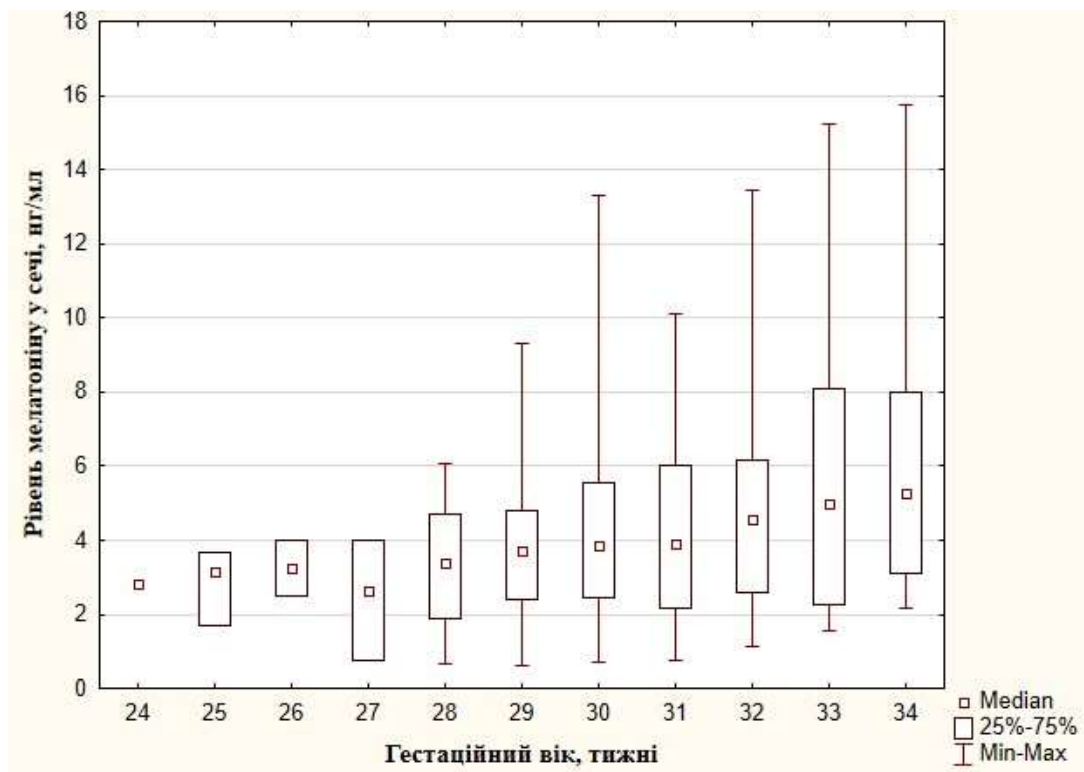


Рисунок 5.13 – Розподіл концентрації мелатоніну у сечі залежно від гестаційного віку у передчасно народжених немовлят

Не було виявлено достовірної різниці концентрації мелатоніну в сечі між немовлятами з екстремально низькою масою тіла при народженні (3,21 [1,69; 4,00] нг/мл), дуже низькою масою (4,03 [2,44; 6,23] нг/мл) та з низькою масою (4,16 [2,25; 6,15] нг/мл), $N=4,15$; $p=0,125$. Показники окситоцину теж не залежали від маси тіла при народженні й становили 36,89 [29,29; 52,52] пг/мл, 40,81 [32,74; 64,62] пг/мл та 33,21 [26,18; 53,53] пг/мл відповідно, $N=1,23$; $p=0,541$.

Показники окситоцину та мелатоніну залежно від статі достовірно не відрізнялися ($p=0,716$ та $p=0,085$ відповідно). Виявлено позитивні кореляційні зв'язки між рівнем мелатоніну в сечі та показниками за шкалою Апгар на 1-ій ($r=0,27$; $p=0,002$) та 5-ій хвилині ($r=0,32$; $p<0,001$), рис. 5.14. Взаємозв'язку між рівнем окситоцину та показниками за шкалою

Апгар на 1-ій та 5-ій хвилинах не спостерігалось ($p=0,762$ та $p=0,977$ відповідно).

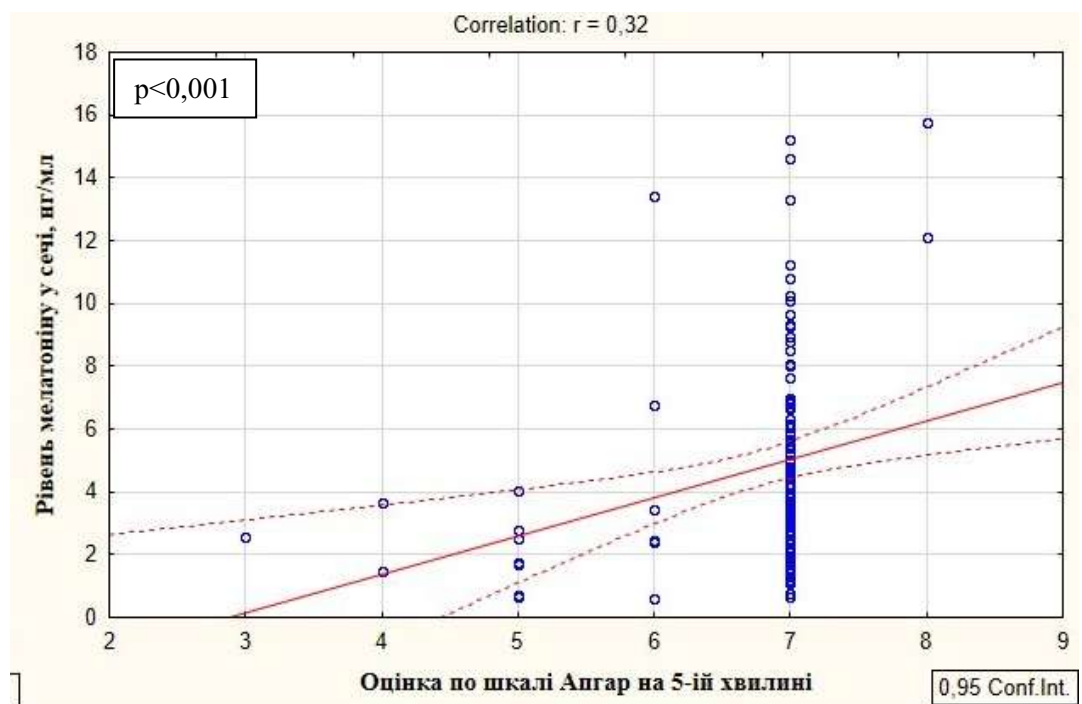
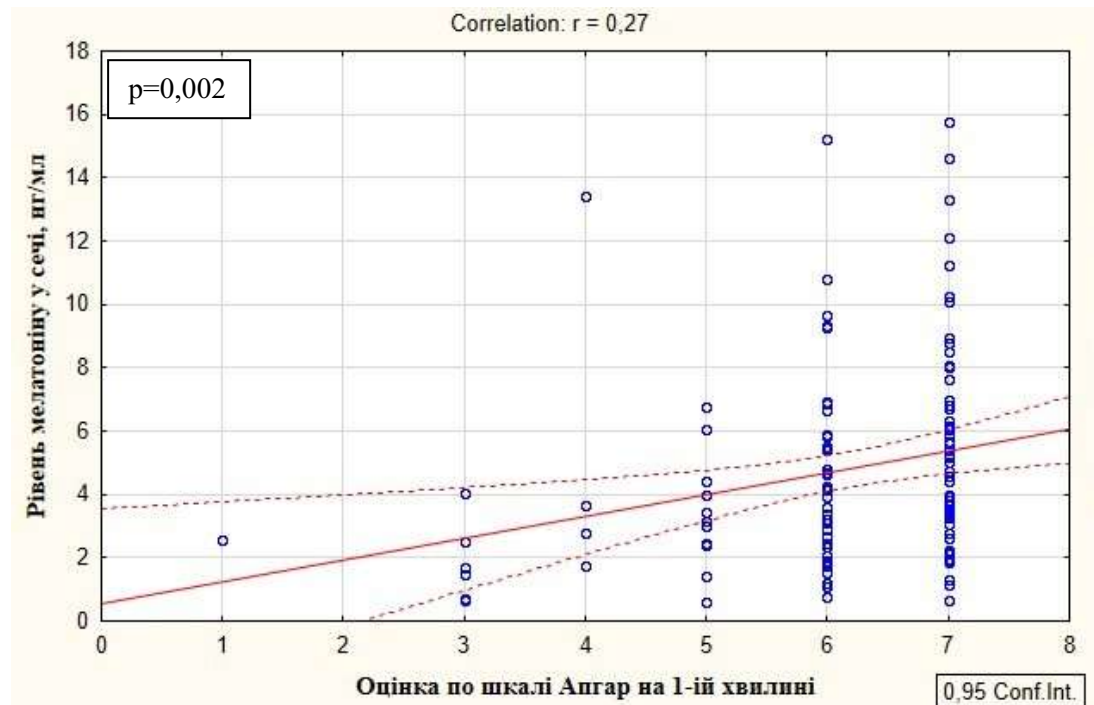


Рисунок 5.14 – Кореляційні зв'язки між рівнем кортизолу у слині та показниками шкали Апгар на 1-ій та 5-ій хвилинах

Не було взаємозв'язку між концентрацією окситоцину та мелатоніну із способом розродження ($p=0,446$ та $p=0,378$), раннього сепсису ($p=0,430$ та $p=0,236$), судомного синдрому ($p=0,684$ та $p=0,375$), ВШК ($p=0,439$ та $p=0,243$), (див. табл. 5.6). Показники мелатоніну у немовлят, які мали респіраторний дистрес синдром були нижчими ($p=0,048$), показники окситоцину не відрізнялися ($p=0,934$). Не виявлено різниці у концентрації даних гормонів залежно від ступеня тяжкості дихальних розладів ($H=0,32$; $p=0,853$ для окситоцину $H=1,58$; $p=0,453$ для мелатоніну) та потреби дитини у ШВЛ ($p=0,858$ та $0,258$ відповідно). Однак, виявлено зворотній кореляційний зв'язок помірної сили між рівнем мелатоніну та тривалістю ШВЛ у немовлят, які потребували інвазивної вентиляційної підтримки ($r=-0,39$; $p=0,014$).

Враховуючи, що рівень мелатоніну в сечі варіює залежно від різних факторів, була проведена множинна регресія (табл. 5.7). Результати нашого дослідження показали, що гестаційний вік був найбільш значущим предиктором рівня мелатоніну в сечі у недоношених дітей ($B=0,507$; $p=0,001$).

Таблиця 5.7 – Модель множинної регресії для прогнозування рівня мелатоніну

	Коефіцієнт логістичної регресії	Стандартна похибка	Показник тесту Вальда	p
Константа	-10,889	5,108	-2,132	0,035*
Гестаційний вік	0,507	0,152	3,333	0,001*
Показник шкали Апгар на 5-ій хв. менше 7	-0,029	0,681	-0,042	0,966
РДС	-0,275	0,767	-0,359	0,720

В ході дослідження проведено оцінку предикторів несприятливих наслідків у досліджуваної когорти немовлят шляхом оцінки рівня мелатоніну в сечі у ранньому неонатальному періоді. У 44 немовлят у пізньому неонатальному періоді спостерігалися несприятливі результати: у 18 новонароджених (17,3 %) – пізній сепсис, у 18 (17,3 %) – ретинопатія передчасно народжених, у 10 (9,6 %) – БЛД, у 20 (19,2 %) – НЕК, 16 (15,4 %) – мали поєднання 2-3 захворювань. Усі немовлята з пізніми несприятливими наслідками були включені в основну групу даної частини дослідження. Шістдесят немовлят (57,7 %) не мали несприятливих наслідків у пізньому неонатальному періоді, тому їх розглядали як контрольну групу у даному фрагменті роботи. Концентрація мелатоніну в сечі у новонароджених з різними несприятливими пізніми наслідками представлена в таблиці 5.8.

Таблиця 5.8 – Рівень мелатоніну у передчасно народжених немовлят залежно від захворювань у пізньому неонатальному періоді

Пізні несприятливі наслідки		Рівень мелатоніну, пг/мл	p
Пізній сепсис	+ (n=18)	2.73 (0.77; 4.00)	0.002*
	- (n=86)	4.30 (2.44; 6.76)	
Ретинопатія передчасно народжених	+ (n=18)	2.44 (1.69; 4.80)	0.005*
	- (n=86)	4.09 (2.48; 6.70)	
Бронхолегенева дисплазія	+ (n=10)	2.22 (1.09; 3.40)	0.006*
	- (n=94)	4.09 (2.41; 6.63)	
Некротизуючий ентероколіт	+ (n=20)	3.43 (2.77; 8.07)	0.448
	- (n=84)	3.92 (2.10; 6.11)	
Примітка. * – статистично значущий результат.			

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). Тим не менш, така ж (3,79 нг/мл) концентрація мелатоніну в сечі має погану діагностичну здатність у прогнозуванні некротичного ентероколіту (AUC=0,508; P=0,912) (табл. 5.9, рис. 5.15).

Таблиця 5.9 – Взаємозв'язок між рівнем мелатоніну та ризиком виникнення віддалених наслідків у передчасно народжених немовлят

Показник	БЛД	Ретинопатія передчасно народжених	Пізній сепсис	НЕК
Площа під ROC-кривою (AUC)	0.766	0.709	0.734	0.445
95 % ДІ AUC	0.633–0.899	0.585–0.834	0.618–0.851	0.304–0.587
p	0.006*	0.005*	0.002*	0.448
Cut-off point	2.72	3.15	3.71	3.71
Чутливість	0.70	0.67	0.72	0.55
Специфічність	0.70	0.69	0.58	0.55
Примітка. * – статистично значущий результат.				

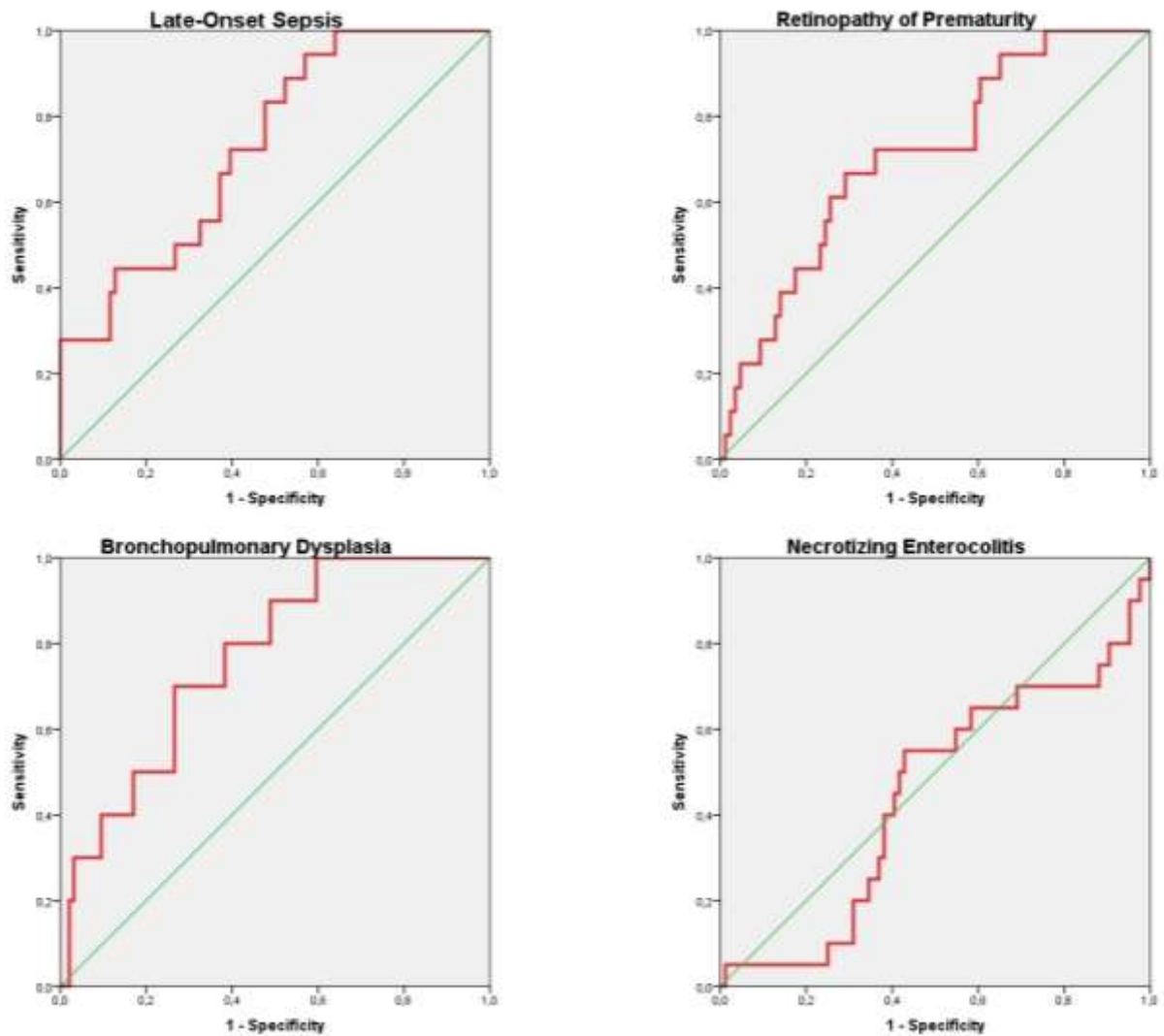


Рисунок 5.15 – ROC-аналіз впливу рівня мелатоніну у сечі у ранньому неонатальному періоді на виникнення несприятливих наслідків у пізньому неонатальному періоді

Вивчаючи кореляційні зв'язки між стресовими та антистресовими маркерами у передчасно народжених немовлят встановлено позитивний кореляційний зв'язок між показниками антистресових маркерів окситоцину та мелатоніну у сечі ($r=0,25$; $p=0,049$) та зворотній кореляційний зв'язок між рівнем мелатоніну у сечі та стресовим гормоном кортизолом у слині ($r=-0,35$; $p<0,001$), рис. 5.16 та рис. 5.17.

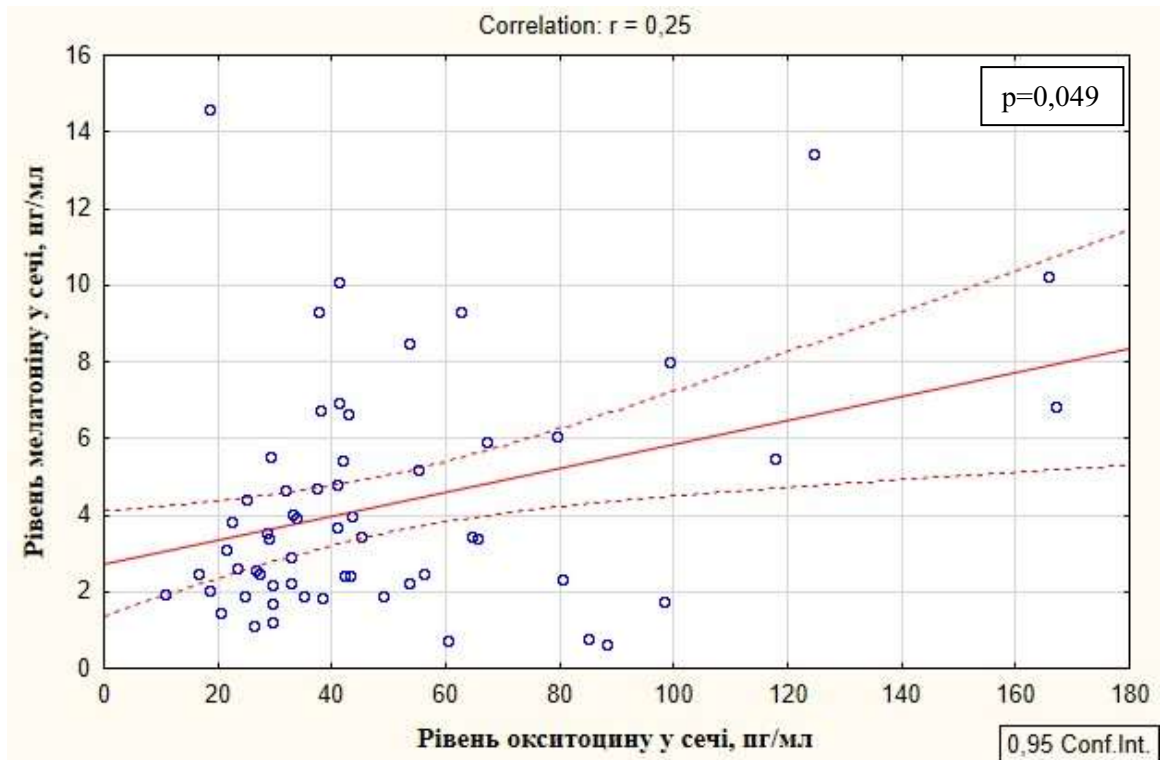


Рисунок 5.16 – Кореляційний зв'язок між рівнем мелатоніну та окситоцину у сечі передчасно народжених немовлят

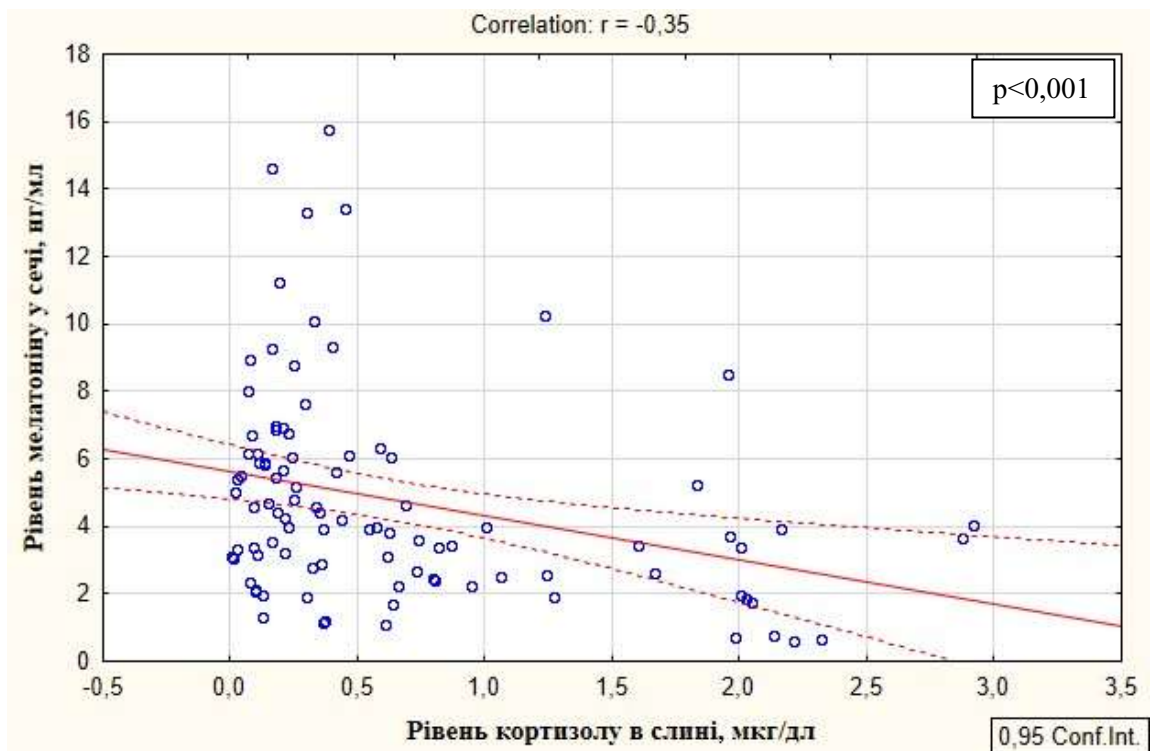


Рисунок 5.17 – Кореляційний зв'язок між рівнем мелатоніну у сечі та кортизолу у слині передчасно народжених немовлят

Контакт шкіра до шкіри немовляти із матір'ю та динаміка показників стресу у передчасно народжених дітей

Доведено значне зниження рівня кортизолу в слині немовлят після контакту шкіра до шкіри (0,330 [0,150; 0,800] мкг/дл до інтервенції проти (0,122 [0,068;0,223] мкг/дл) після інтервенції, $p<0,001$, (рис. 5.18). Аналогічні зміни відбувалися з рівнем кортизолу у сечі після контакту шкіра до шкіри (31,53 [16,29; 57,22] нг/мл) проти (24,21 [9,96; 30,60] нг/мл), $p=0,007$ (рис. 5.19). Тільки у 10 (7,14 %) немовлят спостерігалось підвищення рівня кортизолу після даної інтервенції.

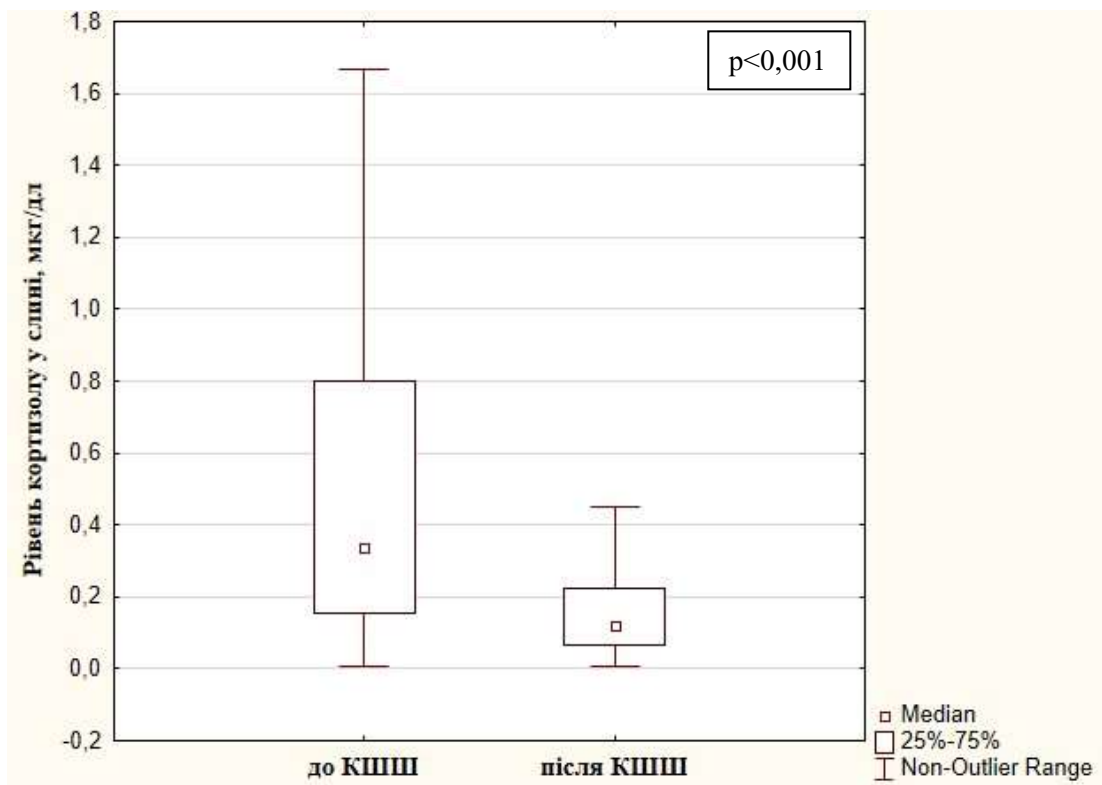


Рисунок 5.18 – Рівень кортизолу у слині передчасно народжених немовлят до та після контакту шкіра до шкіри

Одночасно із зниженням рівня кортизолу відмічалось достовірне зростання антистресових маркерів у передчасно народжених немовлят після контакту шкіра до шкіри немовляти із матір'ю. Так, рівень

окситоцину збільшився до 57,00 [36,55; 88,49] пг/мл після контакту шкіра до шкіри у порівнянні з вихідним рівнем (38,20 [28,78; 56,04] пг/мл, $p=0,008$ (рис. 5.20), рівень мелатоніну збільшився до 5,48 [3,41; 9,09] нг/мл після контакту шкіра до шкіри у порівнянні з вихідним показником (3,92 [2,46; 6,08] нг/мл), $p<0,001$ (рис. 5.21). Після контакту шкіра до шкіри рівень окситоцину знижувався у 15 дітей (10,7%), мелатоніну – у 14 дітей (10 %).

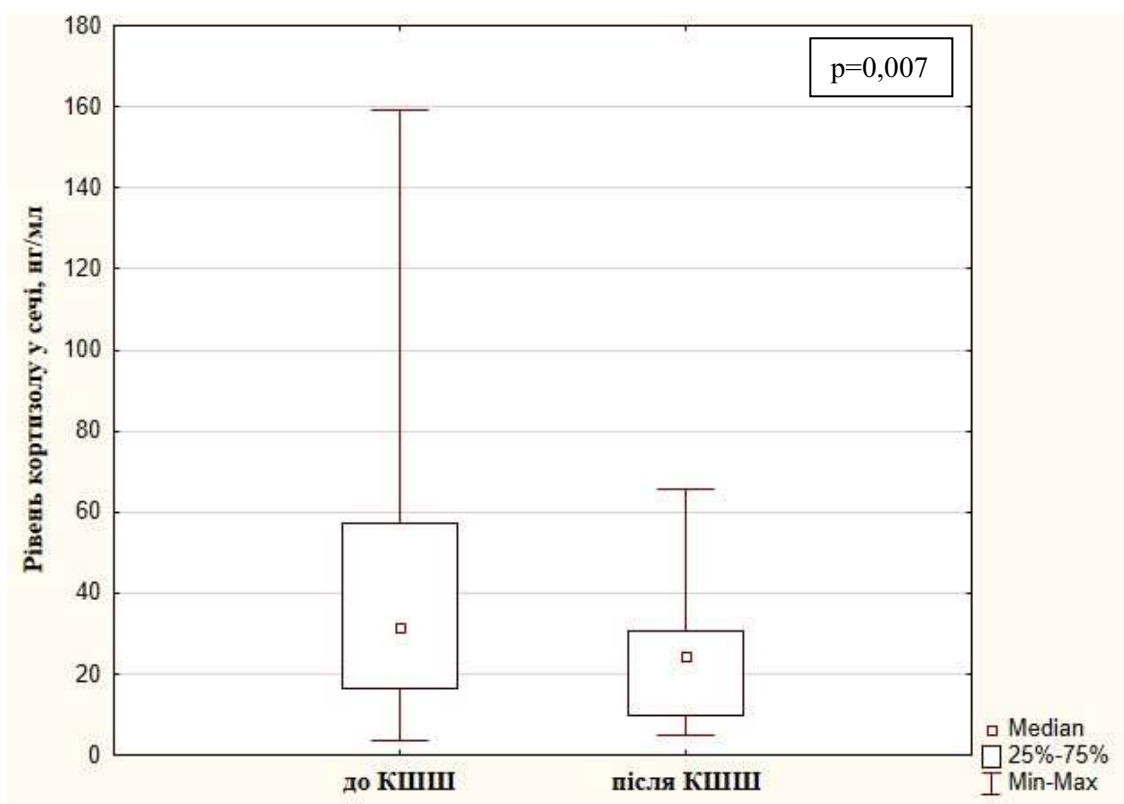


Рисунок 5.19 – Рівень кортизолу у сечі передчасно народжених немовлят до та після контакту шкіра до шкіри

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. 5.22.

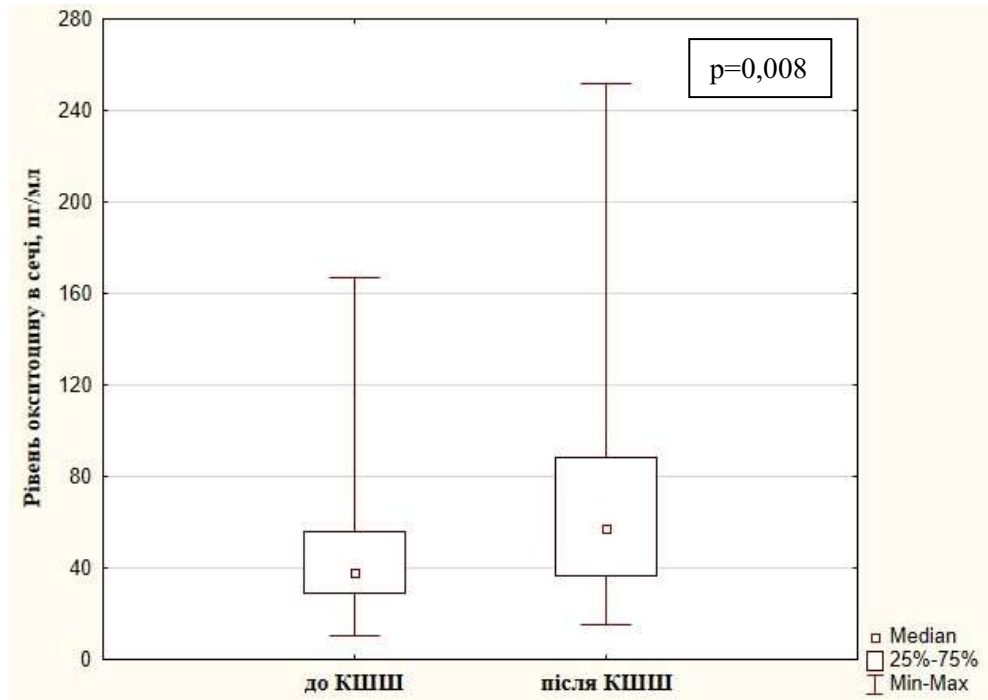


Рисунок 5.20 – Рівень окситоцину у сечі передчасно народжених немовлят до та після КШШ

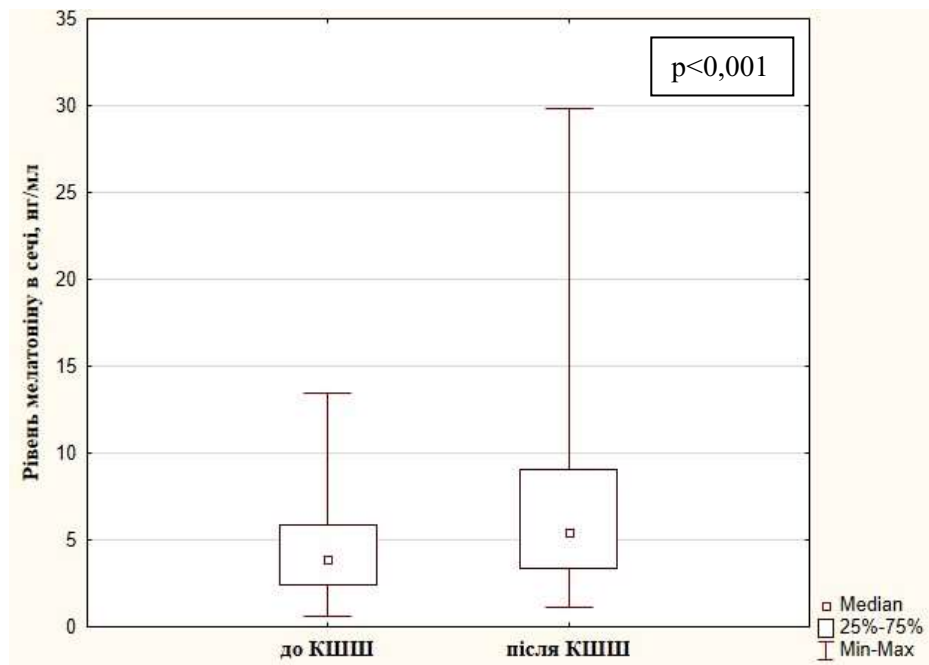


Рисунок 5.21 – Рівень мелатоніну у сечі передчасно народжених немовлят до та після КШШ

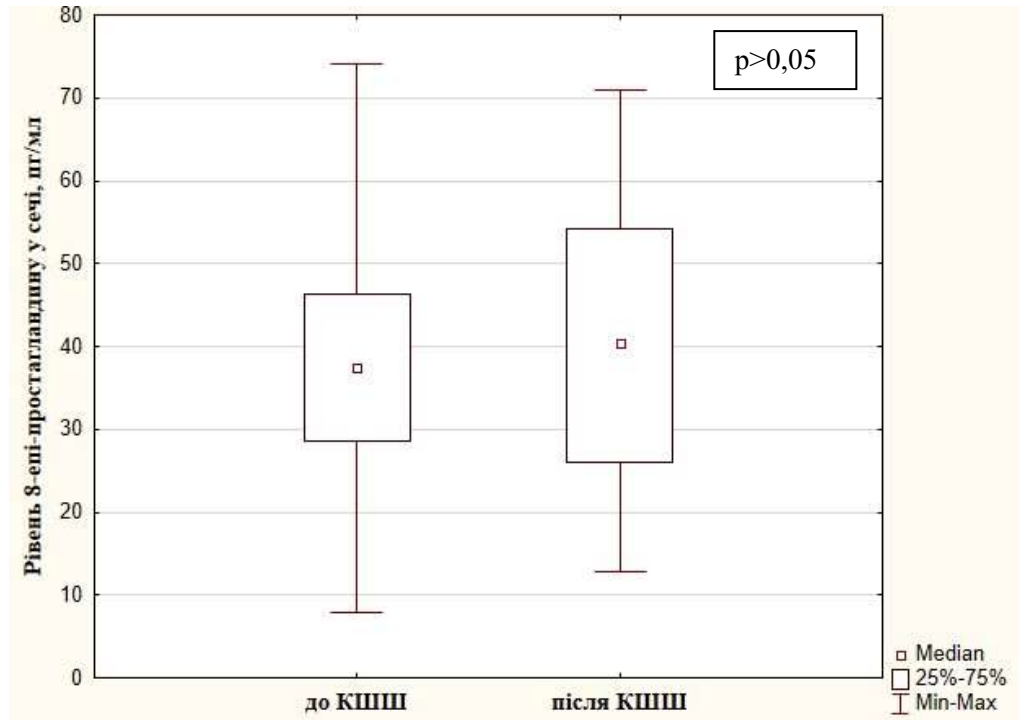


Рисунок 5.22 – Рівень 8-епі-простагландину у сечі передчасно народжених немовлят до та після КШШ

Виявлено, що активне зниження рівня кортизолу після контакту шкіра до шкіри спостерігалось у передчасно народжених немовлят із меншим гестаційним віком. Так, у екстремально недоношених немовлят показники кортизолу після даної інтервенції знижувалися у 10,3 рази, у дуже недоношених – у 5,5 рази, у немовлят з гестаційним віком 33-34 тижні – у 2,8 рази ($N=6,77$; $p=0,034$), рис. 5.23. Інтенсивніше зниження кортизолу після контакту шкіра до шкіри відмічалось у хлопчиків порівняно з дівчатками (у 4,2 та 1,7 рази відповідно) $p=0,021$, рис. 5.24.

Динаміка показників окситоцину до та після контакту шкіра до шкіри не асоціювалася із гестаційним віком немовлят та статтю ($p>0,05$ для обох показників), рис. 5.25 та 5.26. Рівень мелатоніну інтенсивніше зростав у хлопчиків порівняно з дівчатками ($p=0,049$), рис. 5.27, залежності від гестаційного віку не спостерігалось ($p>0,05$), рис. 5.28.

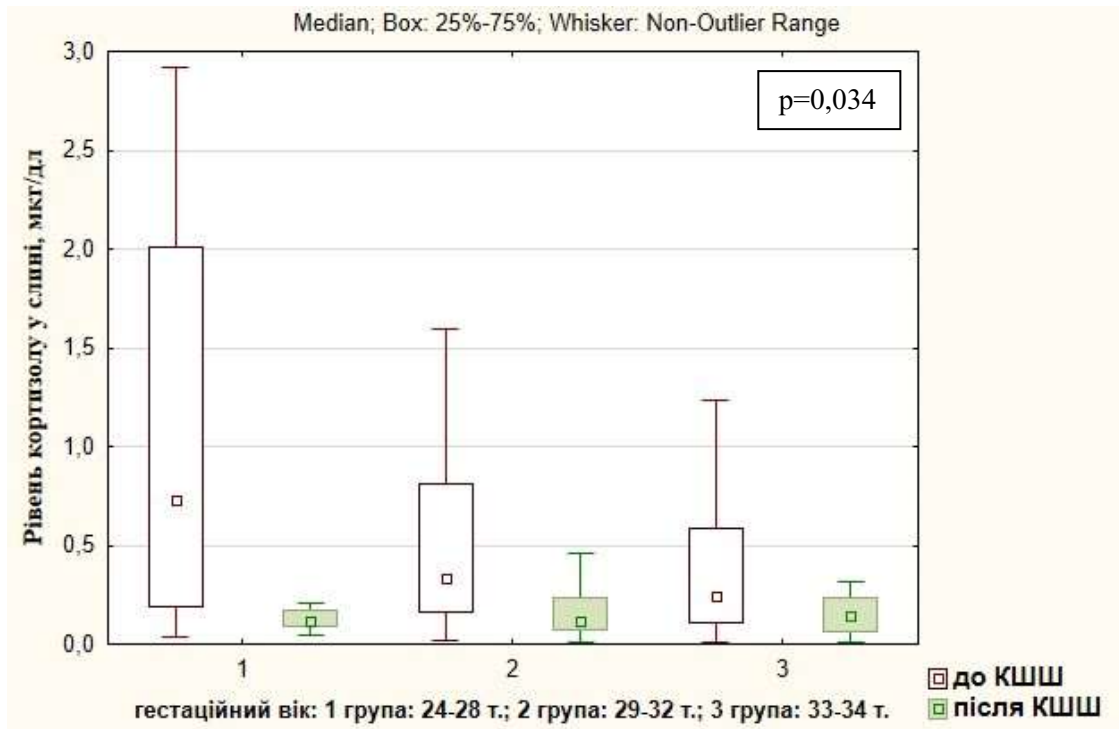


Рисунок 5.23 – Рівень кортизолу у слині передчасно народжених немовлят різного гестаційного віку до та після контакту шкіра до шкіри

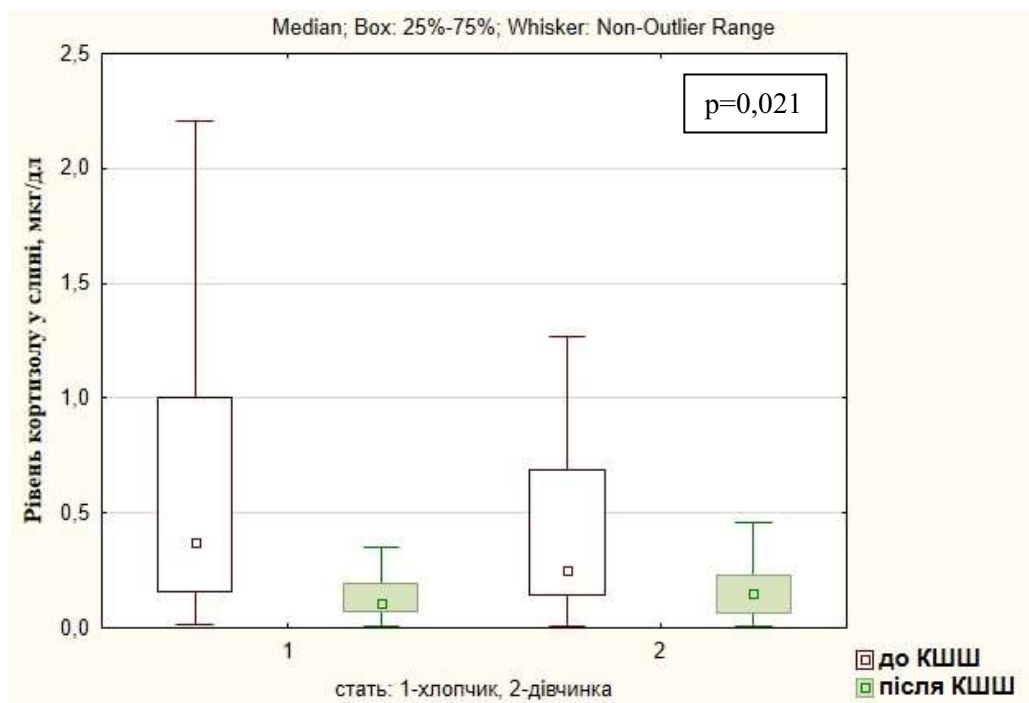


Рисунок 5.24 – Рівень кортизолу у слині передчасно народжених немовлят до та після контакту шкіра до шкіри залежного від статі

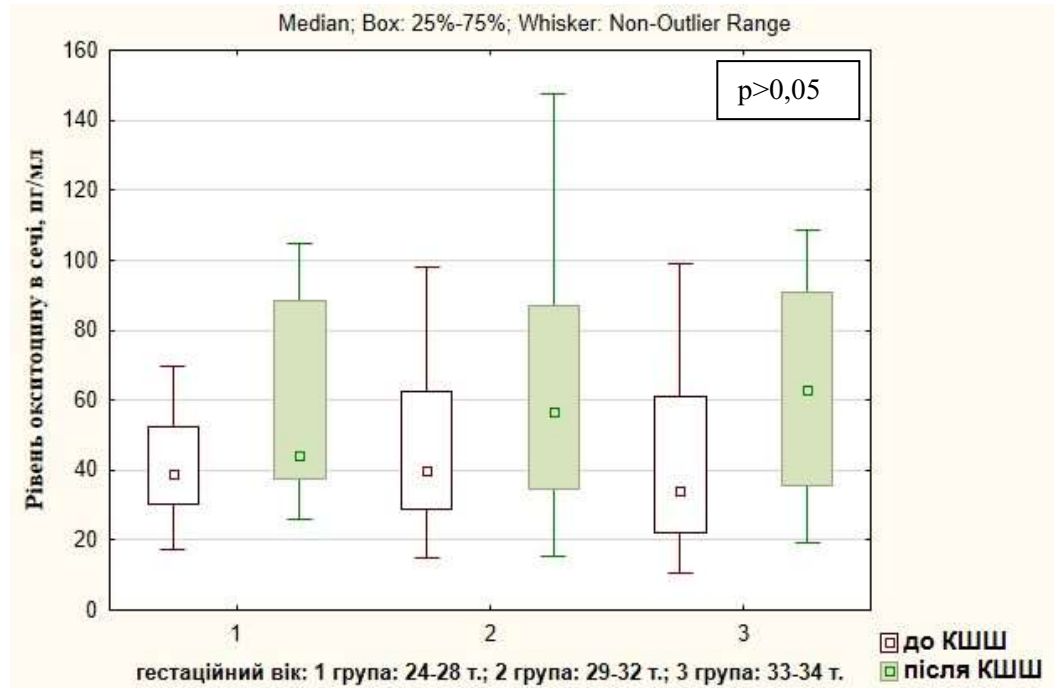


Рисунок 5.25 – Рівень окситоцину у сечі передчасно народжених немовлят різного гестаційного віку до та після контакту шкіра до шкіри

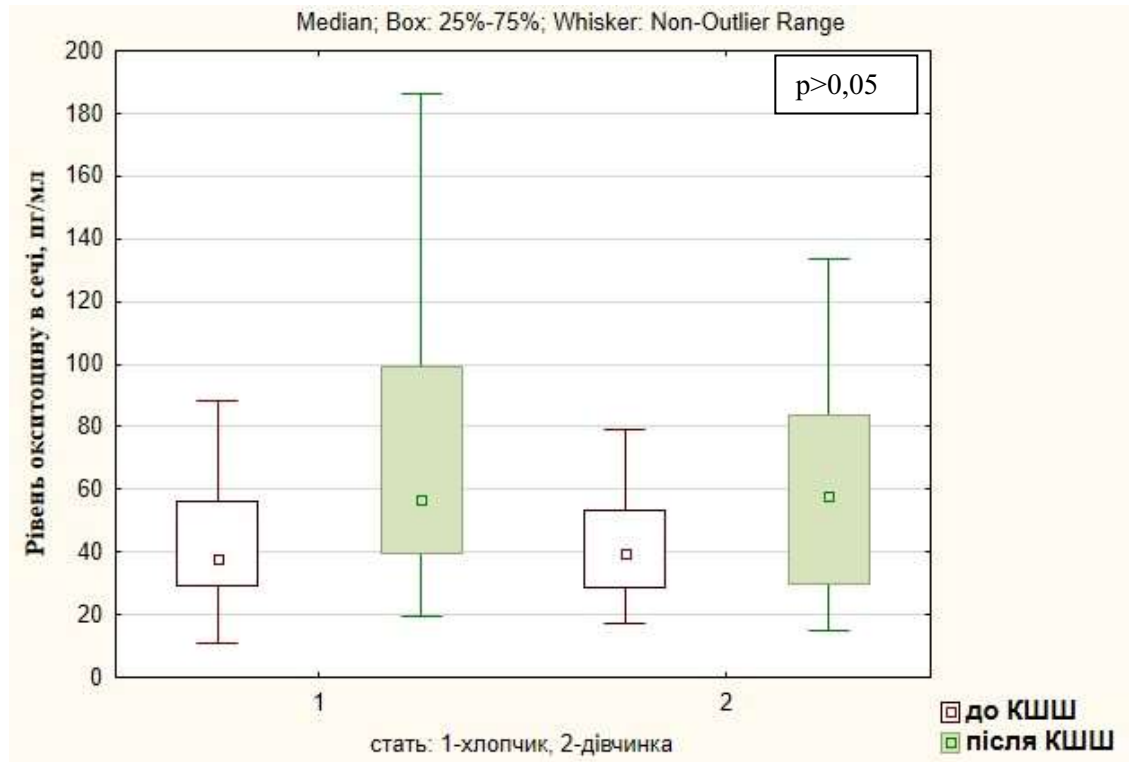


Рисунок 5.26 – Рівень окситоцину у сечі передчасно народжених немовлят до та після контакту шкіра до шкіри залежного від статі

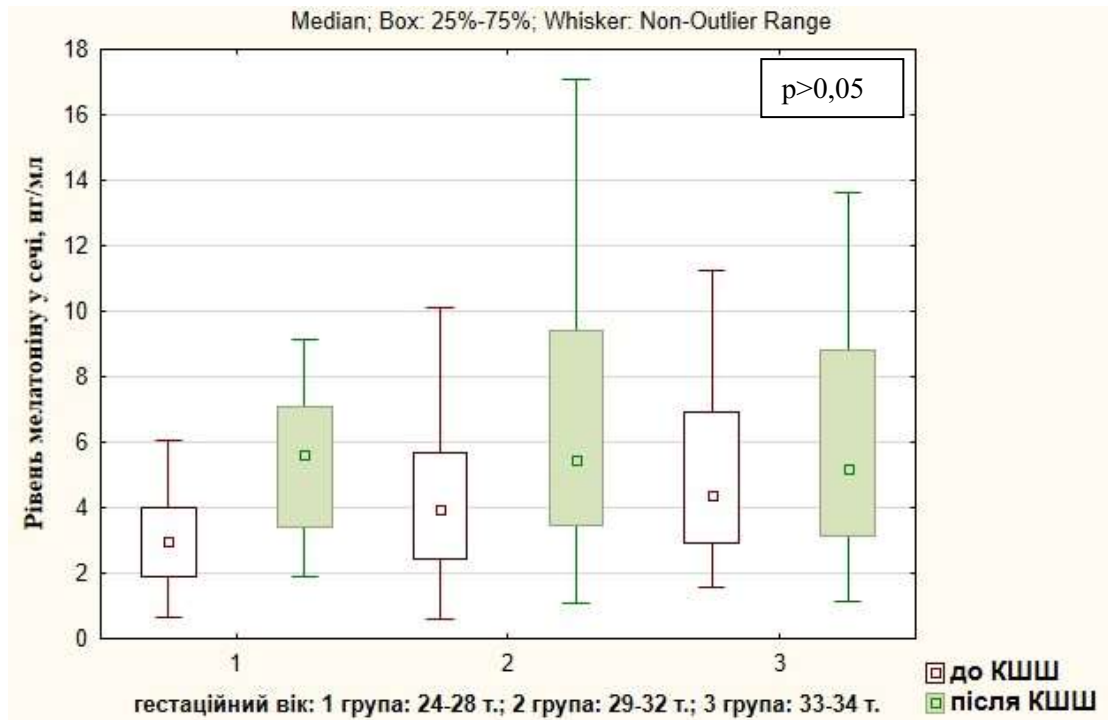


Рисунок 5.27 – Рівень мелатоніну у сечі передчасно народжених немовлят різного гестаційного віку до та після контакту шкіра до шкіри

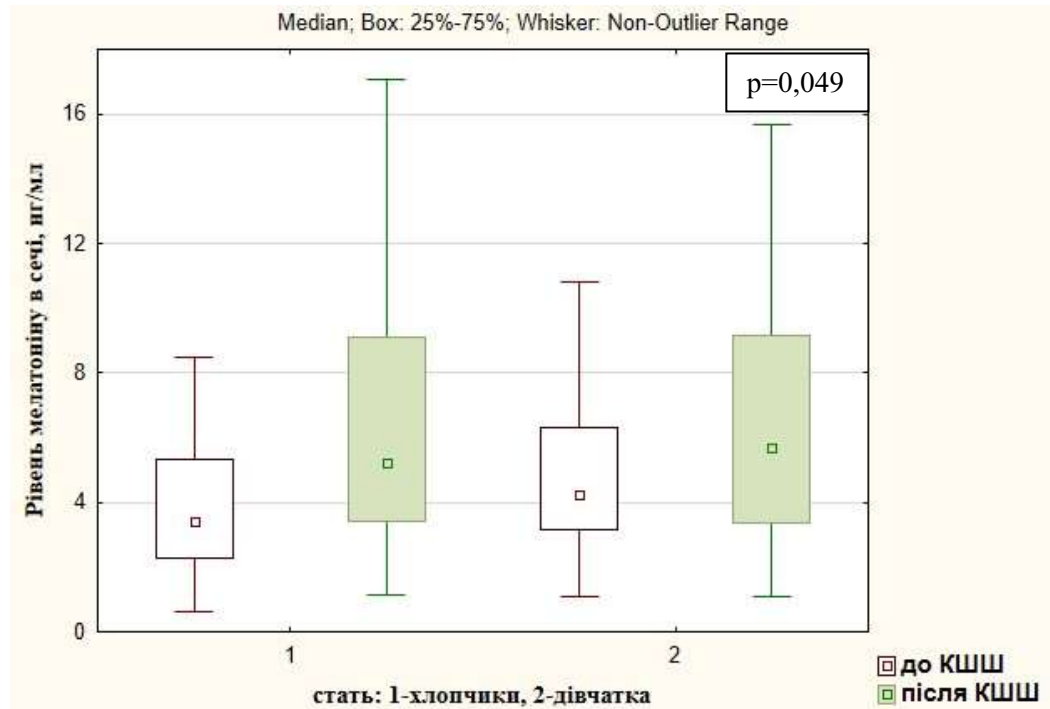


Рисунок 5.28 – Рівень мелатоніну у сечі передчасно народжених немовлят до та після контакту шкіра до шкіри залежного від статі

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.

Рівень кортизолу та мелатоніну у передчасно народжених немовлят достовірно корелював із гестаційним віком. Естремально недоношені малюки мали значно вищі показники кортизолу та значно нижчі показники мелатоніну у порівнянні з немовлятами інших гестаційних вікових категорій.

5.3 Вивчення клінічних і лабораторних показників болю у передчасно народжених дітей, їх корекція

Дослідження болю та його менеджменту у передчасно народжених немовлят включало оцінку клінічних особливостей та поведінкових проявів болю, і його лабораторних маркерів. Інтенсивність хронічного болю у передчасно народжених немовлят визначали за допомогою шкали EDIN (*Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né* – шкала неонатального болю та дискомфорту), що включає 5 поведінкових індикаторів тривалого болю: мімічна активність, рухи тіла, якість сну, якість контакту з медичним персоналом та стан комфорту. Кожен показник оцінюється від 0 до 3, а шкала EDIN є сумою п'яти пунктів; тобто підсумкова оцінка коливається від 0 до 15. Оцінка EDIN > 6 свідчить про наявність клінічно вираженого болю.

Для лабораторної оцінки болю та ефективності його корекції визначали рівень допаміну, серотоніну, β -ендорфіну у сечі до (базовий рівень) та після перебування дитини із матір'ю, частих контактів шкіра-до-шкіри немовляти із матір'ю.

За результатами клінічної оцінки болю у передчасно народжених немовлят виявлено, що у 55,5 % дітей показник шкали EDIN (Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né – шкала неонатального болю та дискомфорту) був вище 6 балів, що свідчить про інтенсивний хронічний біль у ВІТН. Середнє значення загального показника болю за шкалою EDIN серед усіх немовлят – 6,0 [5,0; 7,0] балів. Найбільш частою і вираженою клінічною ознакою болю були зміна виразу обличчя та порушений контакт немовляти із медичним персоналом.

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 недоношених новонароджених (5,0 [4,0; 6,0] балів), $N=13,24$; $p=0,001$. Дещо вищі показники шкали болю спостерігалися у хлопчиків (6,0 [5,0; 7,0] балів) у порівнянні з дівчатками (5,0 [5,0; 7,0] балів), однак достовірної статистичної різниці не виявлено ($p=0,152$). Інтенсивніший біль відмічався у немовлят із судомним синдромом ($p=0,003$). Дещо вищі показники болю спостерігалися у немовлят, що потребували інвазивної вентиляційної підтримки (6,0 [6,0; 7,0] балів проти 5,0 [5,0; 7,0] балів), у порівнянні з тими, хто її не потребував, однак без достовірної різниці ($p=0,067$). Варто зазначити, що частина дітей, що перебували на ШВЛ отримували седативну терапію.

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 становив 132,20 [104,80; 183,70] пг/мл. Він був значно вищим у дітей, яким проводилася ШВЛ порівняно з тими,

які не потребували інвазивної вентиляційної підтримки (164,60 [110,00; 253,70] пг/мл проти 123,20 [98,65; 158,70] пг/мл), $p=0,030$. Спостерігалася достовірна різниця у рівні допаміну залежно від ступеня дихальних розладів ($H=5,84$; $p=0,049$). Встановлено, що високі рівні допаміну асоціювалися із тяжкими дихальними розладами у передчасно народжених немовлят, дані показники представлені у таблиці 5.10 та на рисунку 5.29. Показники допаміну у сечі залежно від неонатальної захворюваності представлені у таблиці 5.11.

Виявлено, що показники допаміну були значно нижчі у двійнят у порівнянні із немовлятами, що народилися від одноплідної вагітності (113,70 [78,75; 164,70] пг/мл проти 145,10 [111,80; 208,50] пг/мл, $p=0,017$ (рис. 5.30). Не було різниці у рівні допаміну у сечі залежно від статі ($p=0,331$), способу розродження ($p=0,424$).

Таблиця 5.10 – Маркери болю та стресу у передчасно народжених немовлят залежно від тяжкості дихальних розладів

Показник	Легкі дихальні розлади (n=18)	Помірні дихальні розлади (n=77)	Тяжкі дихальні розлади (n=45)	Критерій Краскела-Уолліса	p
Допамін у сечі, пг/мл	118,00 (110,40; 185,00)	124,35 (95,26; 156,95)	164,60 (110,90; 264,65)	$H=5,84$; $p=0,049^*$	$p_{1-2}=1,000$ $p_{1-3}=1,000$ $p_{2-3}=0,047^*$
Ендорфін у сечі, пг/мл	37,10 (15,75; 52,10)	28,96 (20,74; 46,77)	35,15 (19,66; 59,05)	$H=0,04$; $p=0,978$	$p_{1-2}=1,000$ $p_{1-3}=1,000$ $p_{2-3}=1,000$
Серотонін у сечі, нг/мл	42,46 (12,38; 57,85)	23,17 (18,22; 31,65)	23,23 (14,41; 33,32)	$H=0,85$; $p=0,654$	$p_{1-2}=1,000$ $p_{1-3}=1,000$ $p_{2-3}=1,000$
Примітка . * – статистично значущі результати.					

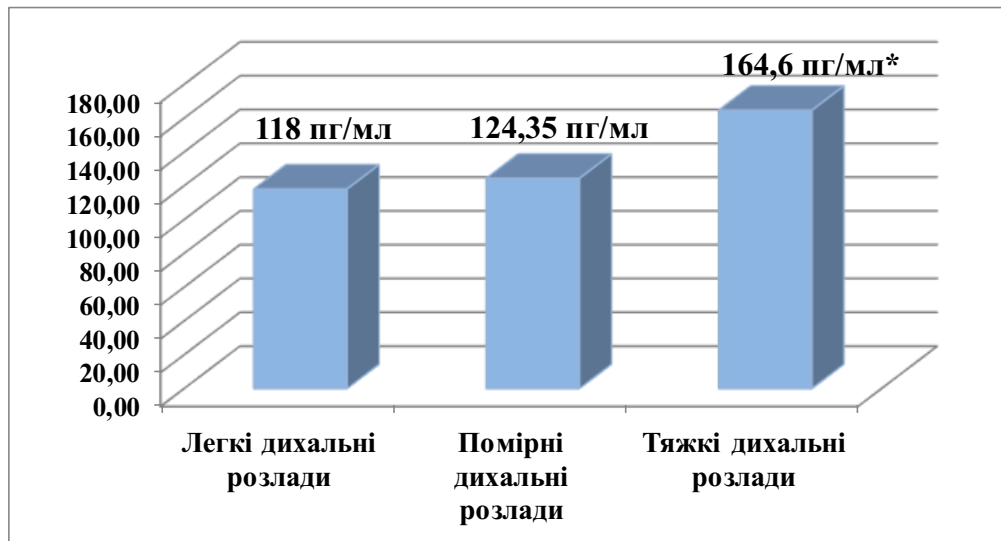


Рисунок 5.29 – Показники допаміну у сечі передчасно народжених немовлят залежно від ступеня дихальних розладів

Примітка . * – статистично значущі результати.

Рівень β -ендорфіну у сечі передчасно народжених немовлят становив 29,87 [20,61; 46,94] пг/мл. Встановлено, що показники β -ендорфіну не залежали від гестаційного віку дітей ($N=2,06$; $p=0,357$, табл. 5.12) та маси тіла при народженні ($N=4,42$; $p=0,106$). Однак, виявлено, що рівень β -ендорфіну був значно вищим у двійнят у порівнянні із немовлятами, які народилися від одноплідної вагітності (38,30 [21,97; 59,61] пг/мл проти 27,80 [19,66; 39,16] пг/мл, $p=0,046$ (рис. 5.30).

Встановлено, що рівень β -ендорфіну був значно нижчим у дітей із судомним синдромом (24,88 (15,61; 35,15) пг/мл проти 32,80 (21,97; 54,78), $p=0,039$) (табл. 5.11). Не було різниці залежно від статі ($p=0,650$), способу розродження ($p=0,136$), потреби у ШВЛ ($p=0,780$). Показники ендорфіну залежно від неонатальної захворюваності представлені у таблиці 5.11.

Показники допаміну залежно від гестаційного віку та маси тіла при народженні достовірно не відрізнялися ($N=3,44$; $p=0,179$ та $N=0,26$; $p=0,877$). Рівні допаміну у сечі немовлят різного гестаційного віку представлені у таблиці 5.12.

Таблиця 5.11 – Показники болю у передчасно народжених немовлят залежно від захворюваності

Нозологія		Допамін у сечі, пг/мл		Ендорфін у сечі, пг/мл		Серотонін у сечі, нг/мл	
		Me (Lq; Uq)	p	Me (Lq; Uq)	p	Me (Lq; Uq)	p
РДС	+	125,50 (104,80; 165,30)	0,209	28,99 (20,47; 45,79)	0,607	22,30 (15,13; 30,15)	0,188
	-	156,55 (91,87; 269,30)		30,09 (21,50; 52,10)		27,19 (16,13; 44,48)	
Ранній сепсис	+	124,90 (91,43; 209,50)	0,994	32,04 (17,27; 65,31)	0,715	16,81 (14,41; 33,32)	0,509
	-	132,20 (107,20; 183,70)		29,87 (21,12; 45,19)		23,75 (18,22; 32,08)	
Судомний синдром	+	164,85 (107,40; 264,65)	0,174	24,88 (15,61; 35,15)	0,039*	22,18 (13,82; 29,55)	0,239
	-	127,70 (101,60; 165,10)		32,80 (21,97; 54,78)		25,50 (17,41; 34,72)	
ВШК	+	136,10 (105,10; 253,70)	0,497	28,88 (21,50; 37,10)	0,664	22,30 (17,41; 29,70)	0,910
	-	128,25 (101,60; 170,00)		30,60 (20,47; 47,11)		24,03 (16,13; 32,19)	

Примітка . * – статистично значущі результати.

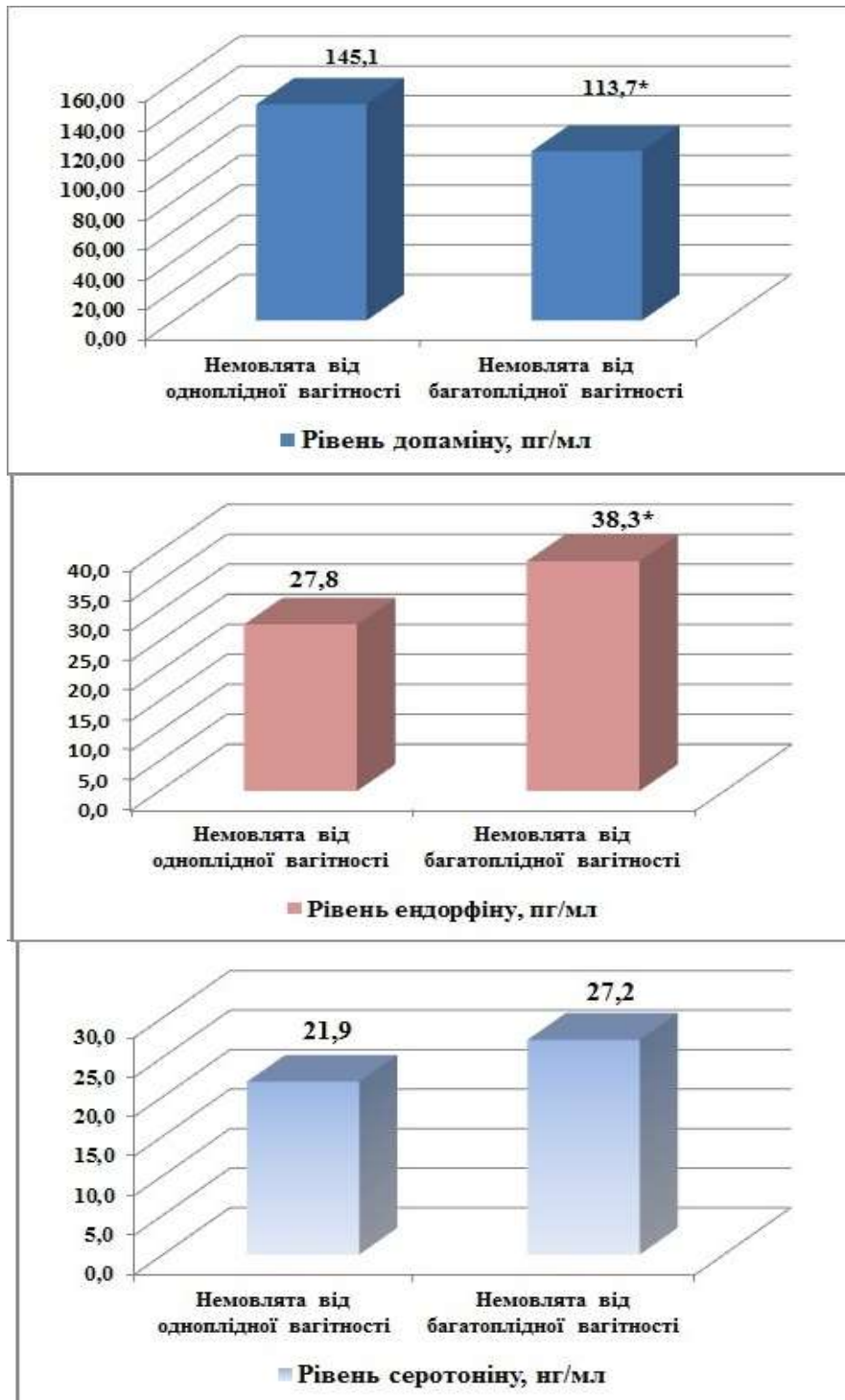


Рисунок 5.30 – Показники рівня допаміну, β -ендорфіну та серотоніну у сечі двійнят та немовлят, які народилися від одноплідної вагітності

Примітка . * – статистично значущі результати.

Рівень серотоніну у сечі передчасно народжених немовлят становив 23,49 [16,13; 32,19] пг/мл. Показники даного маркера не відрізнялися серед

немовлят різного гестаційного віку ($H=0,68$; $p=0,712$, табл. 5.12) та не залежали від маси тіла при народженні ($H=0,21$; $p=0,901$). Встановлено, що немовлята народженні шляхом кесарського розтину мали значно вищі показники серотоніну у порівнянні з тими, хто народився природнім шляхом (25,62 [18,87; 38,53] нг/мл проти 17,41 [13,36; 27,89] нг/мл, $p=0,017$).

Таблиця 5.12 – Маркери болю та стресу у передчасно народжених немовлят залежно від гестаційного віку

Показник	ГВ 24-28 тижнів (n=19)	ГВ 29-32 тижні (n=72)	ГВ 33-34 тижні (n=49)	Критерій Краскела- Уолліса	p
Допамін у сечі, пг/мл	136,10 (111,80; 163,90)	121,80 (91,43; 165,20)	159,55 (112,50; 238,90)	$H=3,44$; $p=0,179$	$p_{1-2}=1,000$ $p_{1-3}=1,000$ $p_{2-3}=0,216$
β -ендорфін у сечі, пг/мл	26,48 (14,23; 44,60)	32,80 (21,99; 50,95)	23,80 (18,94; 37,81)	$H=2,06$; $p=0,357$	$p_{1-2}=1,000$ $p_{1-3}=1,000$ $p_{2-3}=0,594$
Серотонін у сечі, нг/мл	22,7 (14,77; 26,73)	24,03 (17,55; 32,08)	18,76 (14,26; 36,31)	$H=0,68$; $p=0,712$	$p_{1-2}=1,000$ $p_{1-3}=1,000$ $p_{2-3}=1,000$
Примітка . * – статистично значущі результати.					

Рівень серотоніну був дещо вищим у двійнят у порівнянні із немовлятами, які народилися від одноплідної вагітності (27,19 [18,87; 41,75] нг/мл проти 21,98 [14,41; 29,70] нг/мл), однак статистичної достовірності не встановлено ($p=0,073$), рис. 5,30; також даний маркер був дещо вищим у дівчаток (27,54 [19,58; 34,72] нг/мл порівняно з хлопчиками (21,79 [14,05; 28,82] нг/мл, $p=0,054$). Показники серотоніну у сечі залежно від неонатальної захворюваності достовірно не відрізнялися ($p>0,05$) (табл. 5.11).

Дослідженням не встановлено наявності взаємозв'язку між рівнями допаміну та серотоніну ($r=-0,29$; $p=0,334$) та допаміну та β -ендорфіну ($r=-0,20$; $p=0,483$) у дітей, яким було проведено ШВЛ. Однак, слід підкреслити, що рівні серотоніну та β -ендорфіну були взаємопов'язаними ($r=0,68$; $p<0,001$) у дітей, які потребували механічної вентиляції (рис. 5.31).

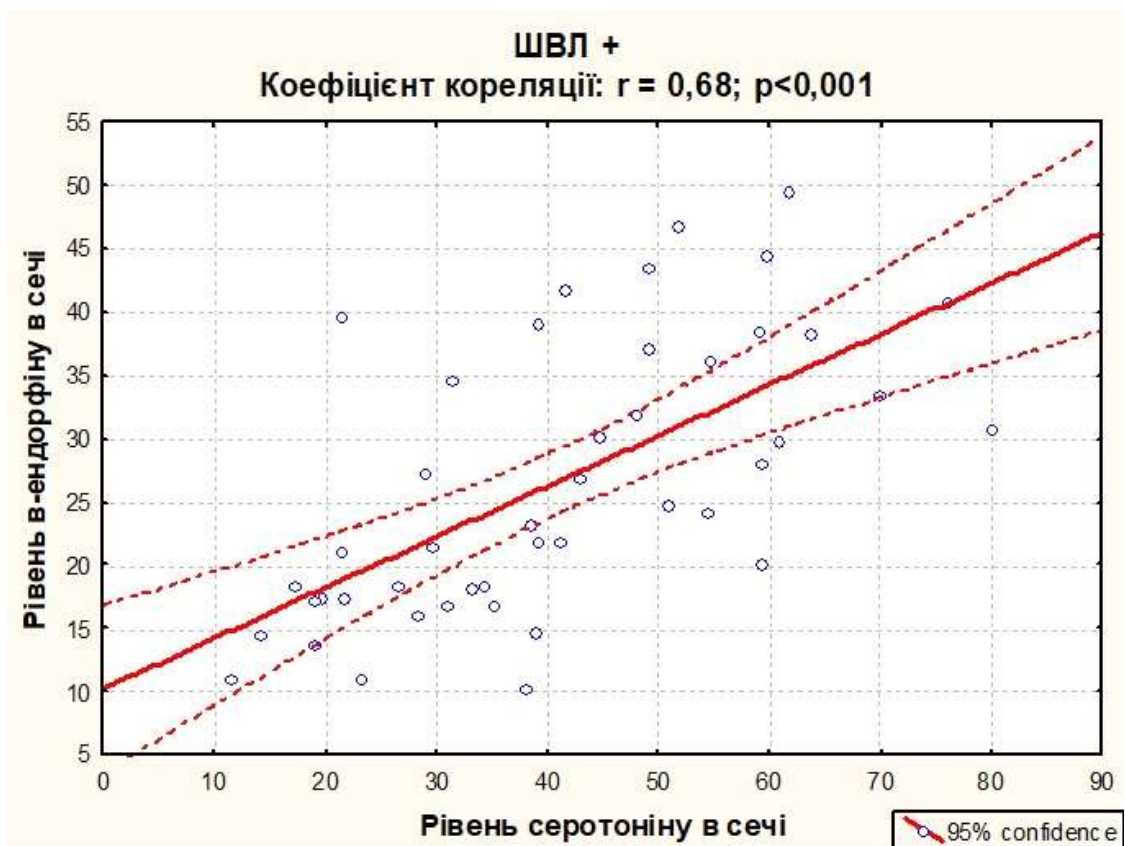


Рисунок 5.31 – Взаємозв'язок рівнів β -ендорфіну та серотоніну в сечі передчасно народжених немовлят, які потребували ШВЛ

З'ясовано, що за наявності судомного синдрому у недоношених дітей рівень серотоніну зростає зі збільшенням рівня ендорфіну ($r=0,60$; $p<0,001$), рис. 5.32. Також виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнями β -ендорфіну та серотоніну у двійнят ($r=0,72$, $p<0,001$), рис. 5.33.

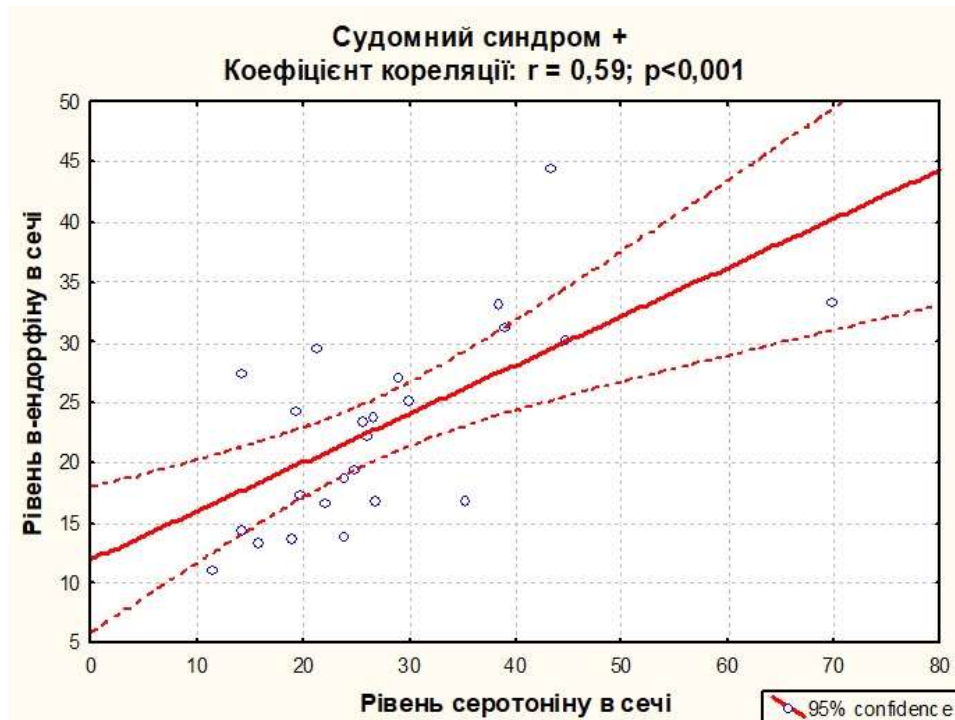


Рисунок 5.32 – Взаємозв’язок рівнів β -ендорфіну та серотоніну в сечі передчасно народжених немовлят із судомним синдромом

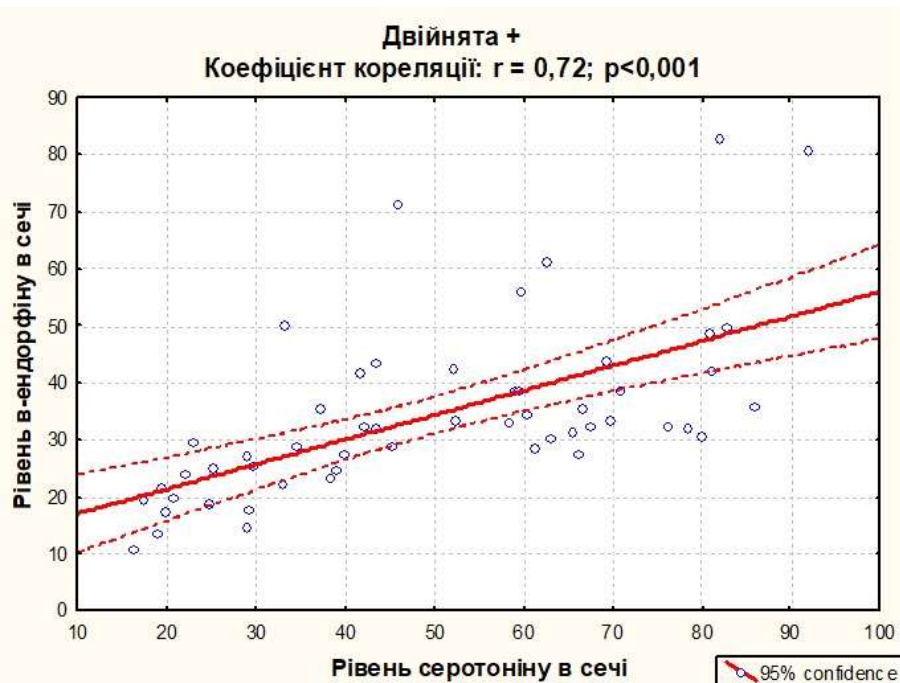


Рисунок 5.33 – Взаємозв’язок рівнів β -ендорфіну та серотоніну у передчасно народжених немовлят, народжених від багатоплідної вагітності

Контакт шкіра до шкіри немовляти із матір'ю та динаміка показників болю у передчасно народжених дітей

Після контакту шкіра до шкіри відмічалось значне зниження рівня допаміну у сечі немовлят (104,80 [132,20; 183,70] пг/мл – до інтервенції проти 85,99 [69,35; 112,20] пг/мл – після інтервенції, $p < 0,001$) (рис. 5.34).

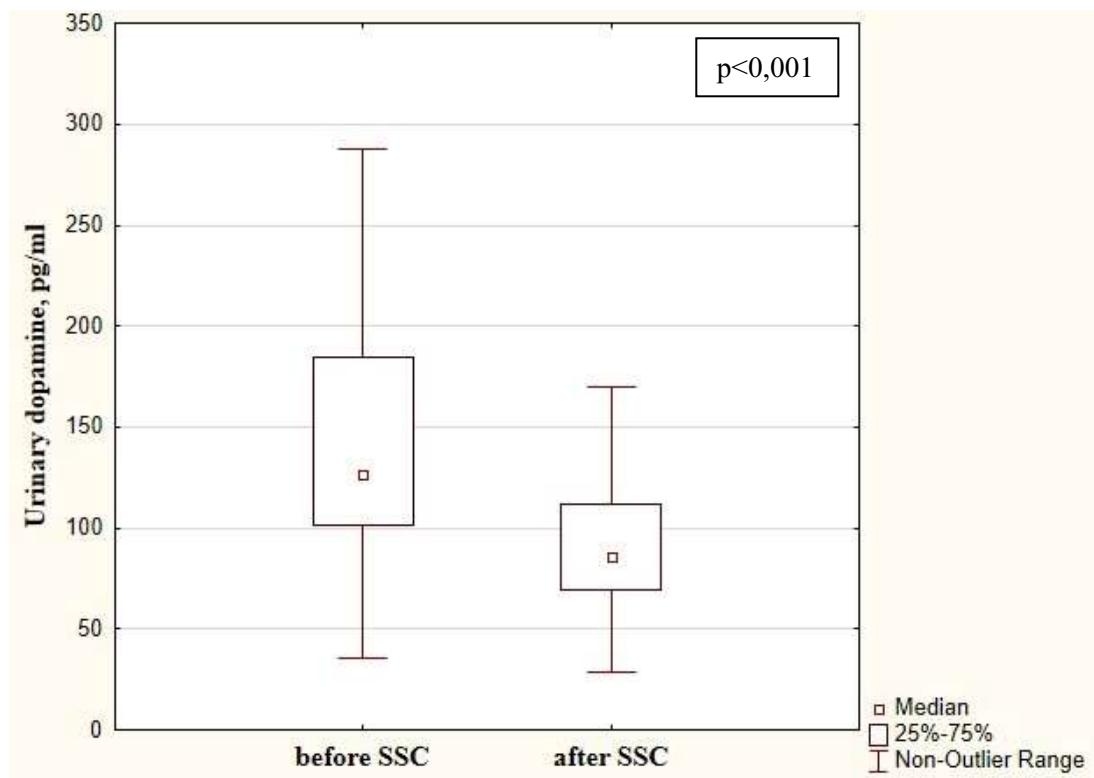


Рисунок 5.34 – Рівень допаміну у сечі передчасно народжених немовлят до та після контакту шкіра до шкіри

Водночас, рівень β -ендорфіну та серотоніну достовірно зростав після контакту шкіра до шкіри (29,87 [20,61; 46,94] пг/мл проти 40,09 [26,81; 70,63] пг/мл, $p = 0,009$ та 22,30 [15,13; 31,65] нг/мл проти 25,49 [20,45; 40,08] нг/мл, $p = 0,011$ відповідно) (рис. 5.35). Така динаміка змін даних маркерів свідчить про ефективність контакту шкіра до шкіри у зменшенні хронічного болю у передчасно народжених немовлят.

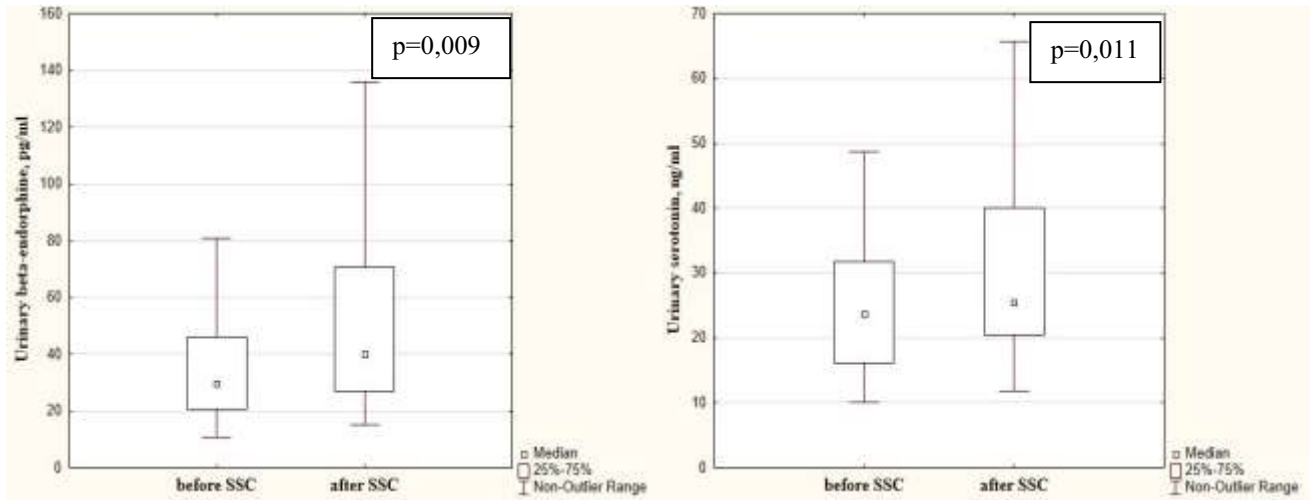


Рисунок 5.35 – Рівень β-ендорфіну та серотону у сечі передчасно народжених немовлят до та після контакту шкіра до шкіри

Динаміка показників допаміну, β-ендорфіну та серотоніну до та після контакту шкіра до шкіри не асоціювалася із гестаційним віком немовлят та статтю ($p > 0,05$ для обох показників), рис. 5.36–5.41.

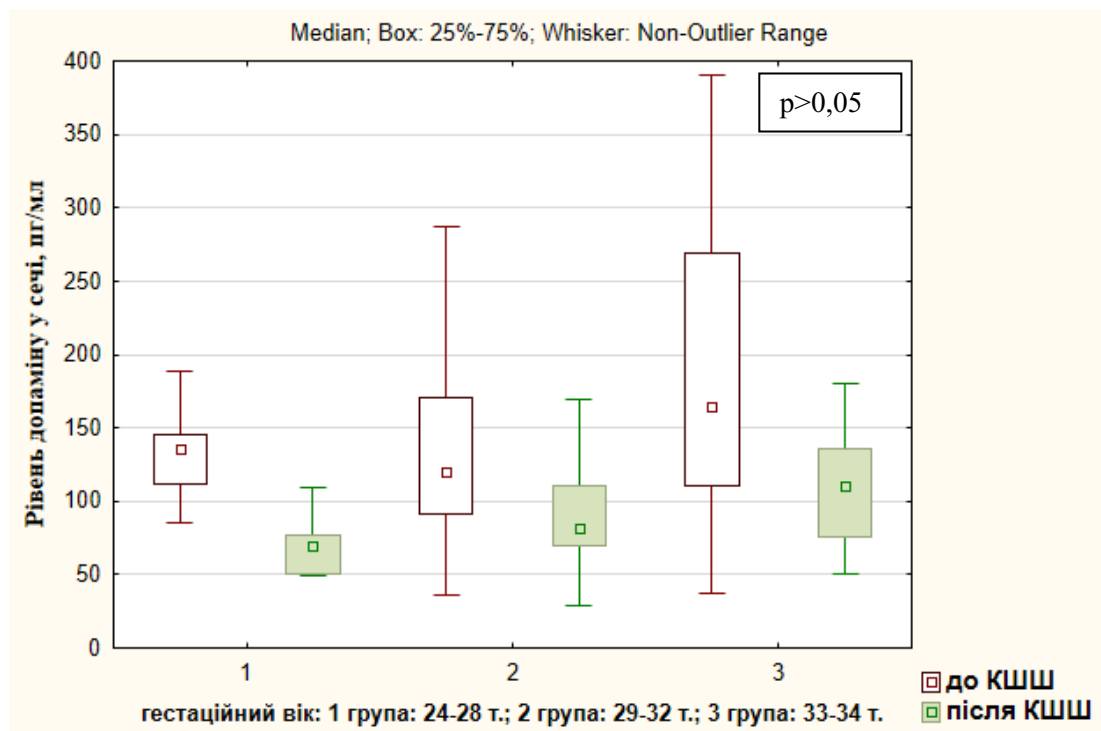


Рисунок 5.36 – Рівень допаміну у сечі передчасно народжених немовлят різного гестаційного віку до та після контакту шкіра до шкіри

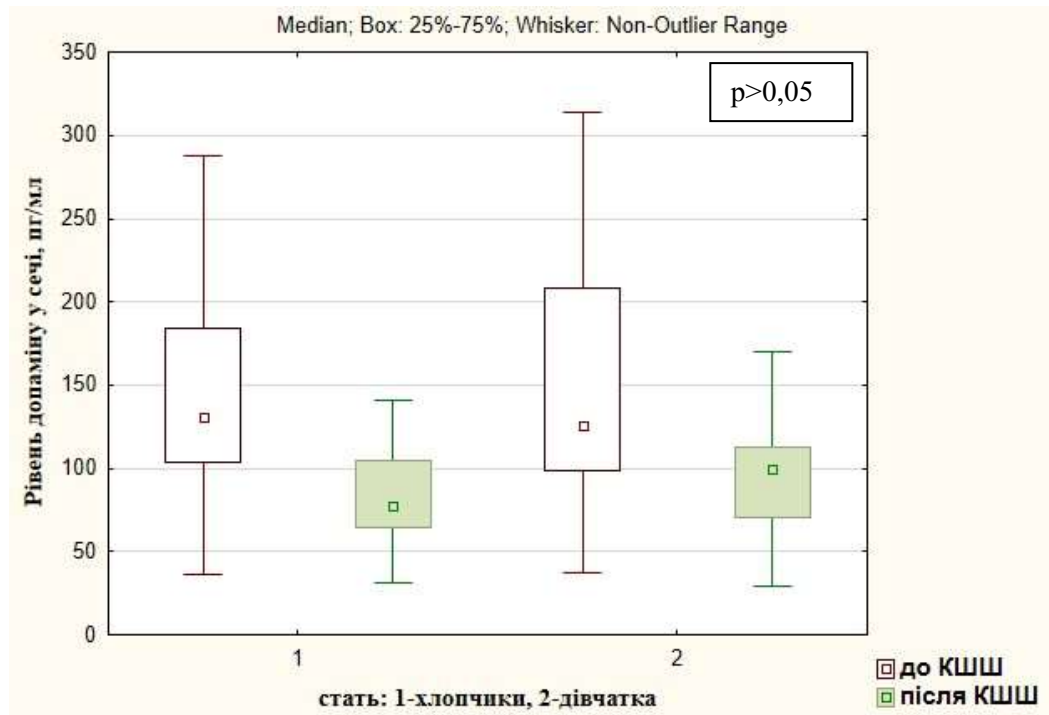


Рисунок 5.37 – Рівень допаміну у сечі передчасно народжених немовлят до та після контакту шкіра до шкіри залежного від статі

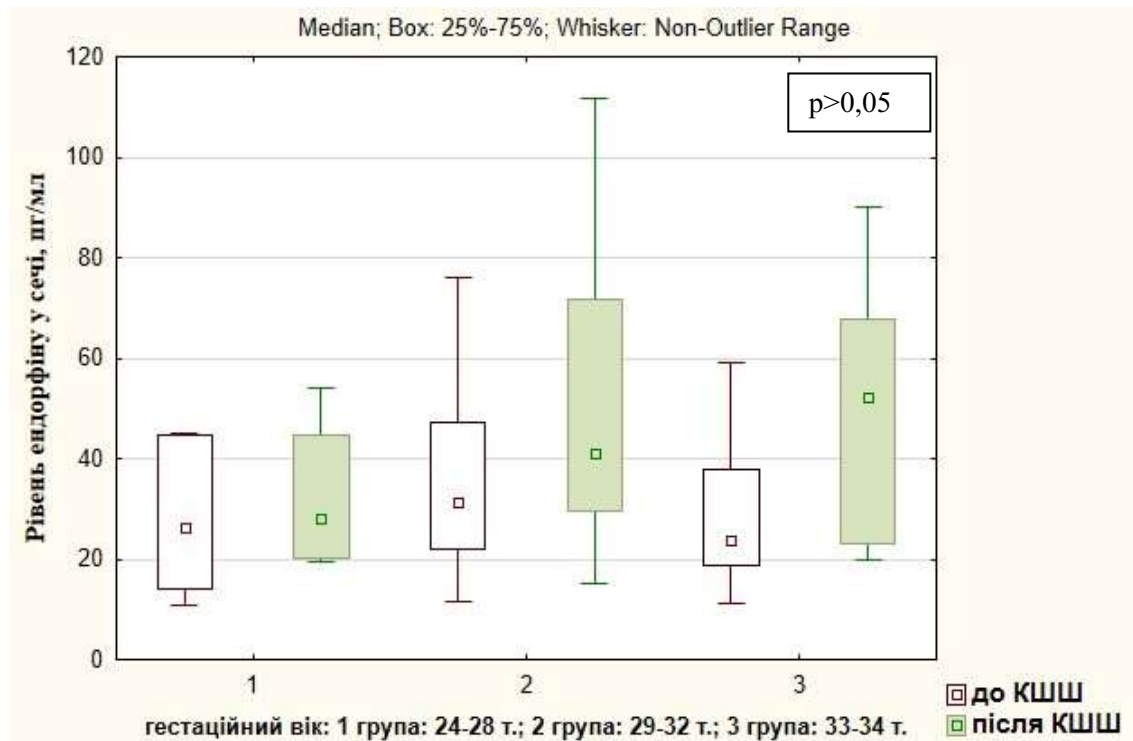


Рисунок 5.38 – Рівень β -ендорфіну у сечі передчасно народжених немовлят різного гестаційного віку до та після контакту шкіра до шкіри

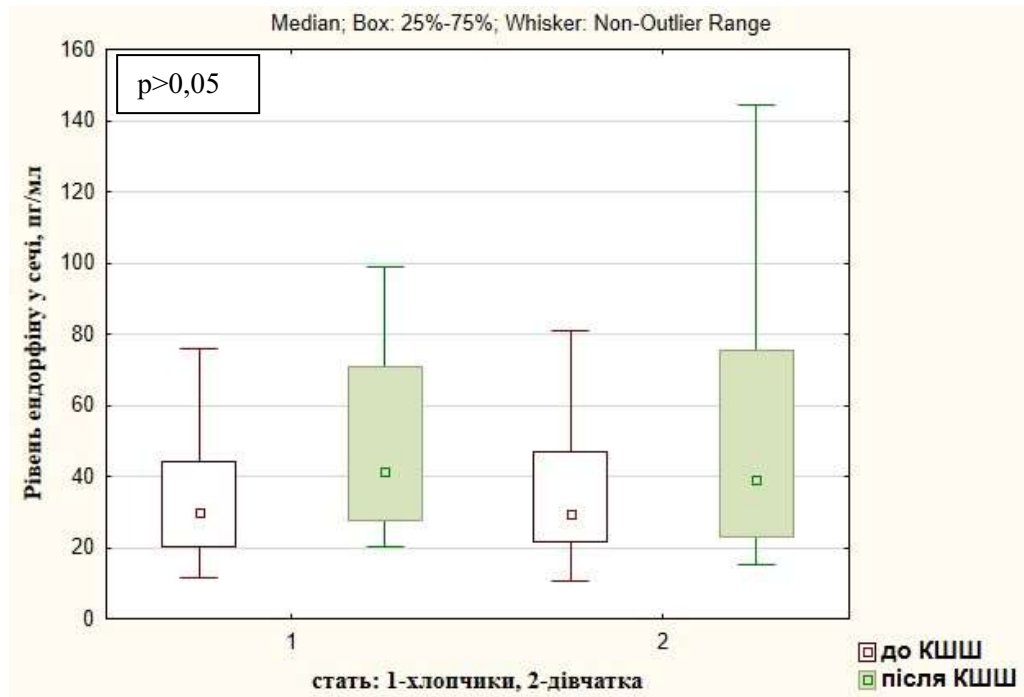


Рисунок 5.39 – Рівень β -ендорфіну у сечі передчасно народжених немовлят до та після контакту шкіра до шкіри залежно від статі

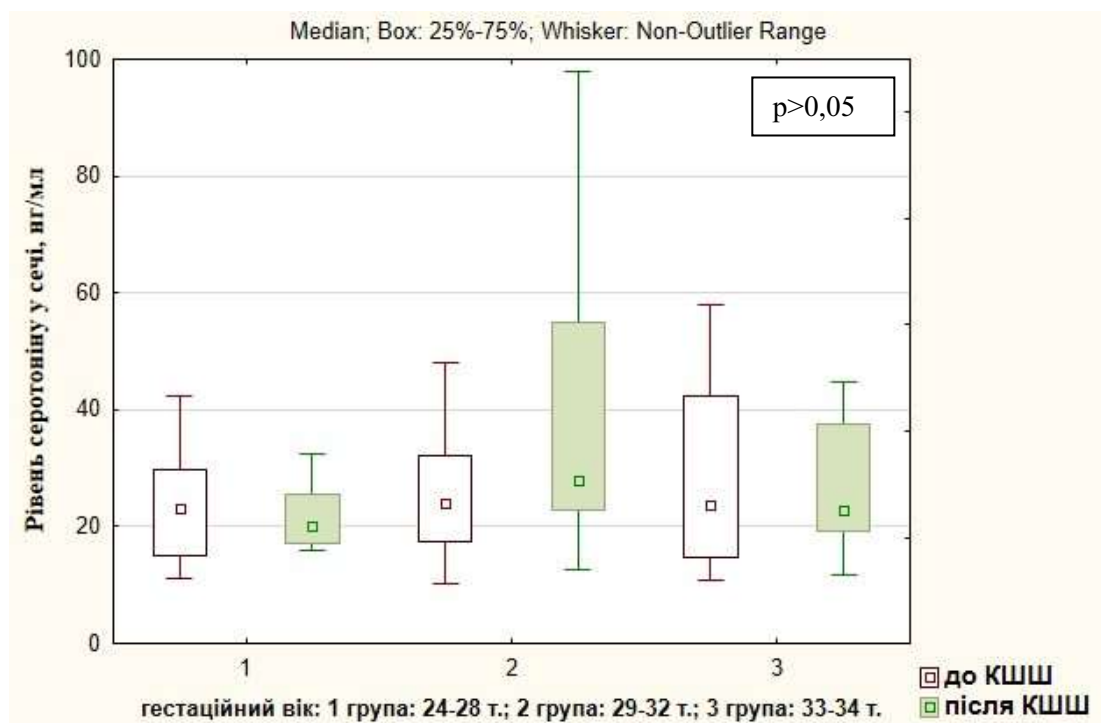


Рисунок 5.40 – Рівень серотоніну у сечі передчасно народжених немовлят різного гестаційного віку до та після контакту шкіра до шкіри

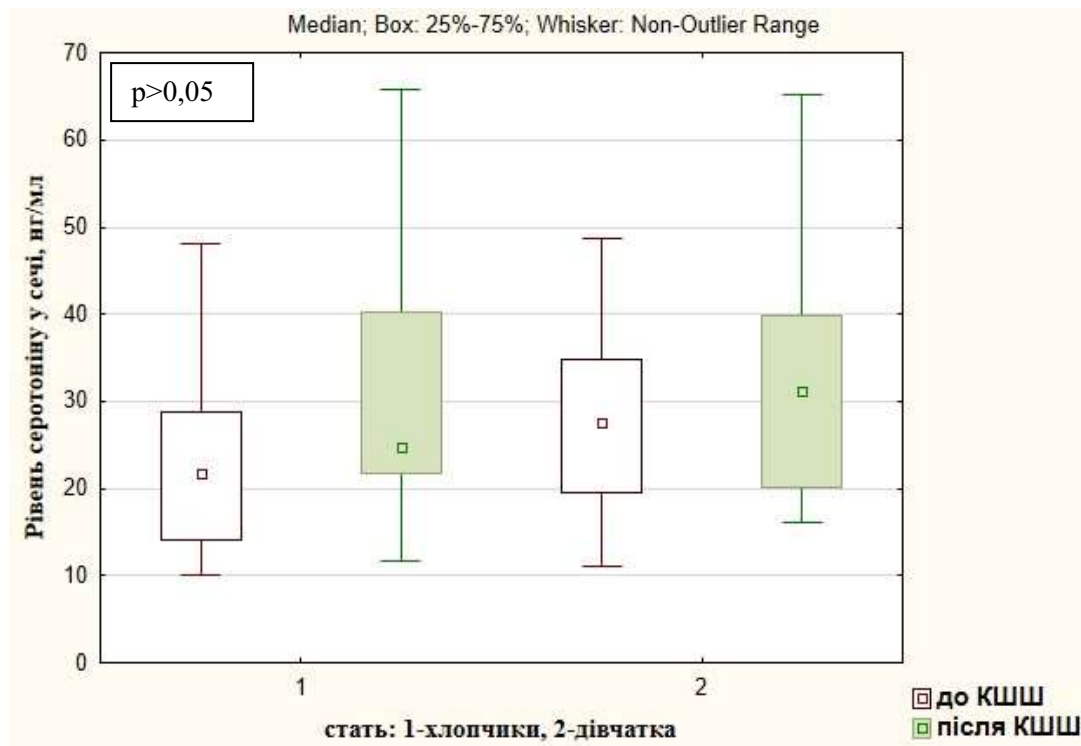


Рисунок 5.41 – Рівень серотоніну у сечі передчасно народжених немовлят до та після контакту шкіра до шкіри залежного від статі

Встановлено, що маркери болю та стресу кортизол і допамін корелюють між собою. Так, виявлений достовірний прямий зв'язок між рівнем допаміну та кортизолу у сечі до ($r=0,49$; $p=0,003$). Також встановлено, що між рівнем кортизолу у сечі та слині існує прямий кореляційний зв'язок ($r=0,38$; $p=0,001$). В той же час, між маркерами, що беруть участь в модуляції болю та стресу, існують достовірні прямі кореляційні зв'язки як до так і після контакту шкіра до шкіри (табл. 5.13 та 5.14).

Висновки до розділу 5.

Аналіз клінічної характеристики обстежуваних передчасно народжених немовлят показав, що захворювання раннього та пізнього неонатального періодів асоціювалися із гестаційним віком та достовірно переважали у естремально недоношених немовлят. Серед естремально та дуже недоношених дітей переважали хлопчики (68 % проти 32 %, $p < 0,001$ та 65 %

проти 35 %, $p < 0,001$). Більшість пацієнтів (72,14 %) народились шляхом кесарського розтину.

Таблиця 5.13 – Матриця інтеркореляцій бета-ендорфіну, серотоніну та окситоцину до контакту шкіра до шкіри

	β -ендорфін до КШШ	Серотонін до КШШ	Окситоцин до КШШ
β -ендорфін до КШШ	X		
Серотонін до КШШ	$r=0,73$; $p=0,000$	X	
Окситоцин до КШШ	$r=0,75$; $p=0,000$	$r=0,57$; $p=0,000$	X

Таблиці 5.14 – Матриця інтеркореляцій бета-ендорфіну, серотоніну та окситоцину після контакту шкіра до шкіри

	β -ендорфін після КШШ	Серотонін після КШШ	Окситоцин після КШШ
β -ендорфін після КШШ	X		
Серотонін після КШШ	$r=0,65$; $p=0,000$	X	
Окситоцин після КШШ	$r=0,75$; $p=0,000$	$r=0,45$; $p=0,005$	X

Встановлено, що передчасно народжені діти в ранньому неонатальному періоді переживали тяжкий стрес, що характеризувався гормональним дисбалансом. Рівні кортизолу в слині та сечі немовлят асоціювалися із гестаційним віком ($N=6,44$; $p=0,040$ і $N=6,81$; $p=0,033$ відповідно), тяжкістю дихальних розладів ($N=10,79$; $p=0,004$ і $N=5,26$; $p=0,048$ відповідно), потребою у штучній вентиляції легень ($p=0,019$ і $p < 0,001$

відповідно) та корелювали з оцінкою за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвиликах ($r=-0,23$, $p=0,011$ й $r=-0,29$, $p=0,002$ для кортизолу у слині та $r=-0,47$, $p=0,002$ й $r=-0,53$; $p<0,001$ – для кортизолу у сечі, відповідно). Доведений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем кортизолу у сечі та слині ($r=0,54$; $p<0,001$).

Встановлено, що рівень мелатоніну був значно нижчим у екстремально недоношених немовлят порівняно з помірно недоношеними малюками ($p=0,026$), асоціювався з респіраторним дистрес-синдромом ($p=0,048$) та корелював із показниками за шкалою Апгар на 1-й ($r=0,27$; $p=0,002$) та 5-й хвиликах ($r=0,32$; $p<0,001$). Показники окситоцину не залежали від гестаційного віку дітей досліджуваної групи ($N=0,20$; $p=0,904$).

Доведено кореляційні зв'язки рівнів кортизолу 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). Отримані результати вказують на те, що екстремально та дуже недоношені немовлята найбільш вразливі та найтяжче переживали стрес у ВІТН.

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), $p<0,001$).

Виявлено, що інтенсивне зниження рівня кортизолу після контакту шкіра до шкіри спостерігалось у передчасно народжених немовлят із меншим гестаційним віком та у хлопчиків порівняно з дівчатками ($p=0,021$). Рівень мелатоніну інтенсивно зростав після даної інтервенції у хлопчиків порівняно з дівчатками ($p=0,049$).

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), $N=13,24$; $p=0,001$).

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 ($p=0,039$).

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, $p=0,046$).

Доведено, що контакт шкіра до шкіри зменшує також і 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).

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 слині 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 ($r=0,73$; $p<0,001$)).

Основні результати розділу опубліковано у наукових працях автора [308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320].

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА МАТЕРИНСЬКОГО СТРЕСУ У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОНТАКТУ ШКІРИ ДО ШКІРИ У ЙОГО ЗНИЖЕННІ

Передчасне народження дитини, яка потребує госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН), викликає стрес не лише у малюків, але й у їх батьків. Невизначеність щодо виживання дитини, її подальшого стану здоров'я та якості життя, відчуття втрати контролю над подією, а також необхідність фізичного та емоційного дистанціювання є причиною стресу, занепокоєння, страху.

Рівень материнського стресу вивчали за допомогою опитувальника «Шкала батьківського стресу: ВІТН» (Parental Stressor Scale: NICU (PSS: NICU) та шляхом визначення концентрації маркера гормонального стресу – кортизолу у слині.

Оцінка материнського стресу за допомогою опитувальника «Шкала батьківського стресу: ВІТН» проводилася у 122 матерів передчасно народжених дітей, які перебували на лікуванні у ВІТН. До дослідження були включені матері дітей, які перебували в відділенні реанімації не менше 3-ох днів. Вони повинні були відвідати свою дитину у відділенні принаймні 3 рази та підписати інформовану згоду. Критеріями виключення були: алкогольна та наркотична залежність у матері в анамнезі, генетичне захворювання та/або серйозні вроджені вади розвитку у немовлят.

Шкали батьківського стресу: ВІТН (PSS: NICU) була розроблена M.Miles для визначення батьківського стресу, асоційованого з ВІТН. Опитувальник складається з 26 пунктів, розподілених на 3 блоки запитань, які оцінюють стрес матерів, пов'язаний із: звуковими та світловими подразниками у ВІТН – блок 1 (subscale (S1), що складається з 5 пунктів, зовнішнім виглядом і поведінкою немовляти – блок 2 (S2) – складається з

14 пунктів, та порушенням батьківської ролі – блок 3 (S3) – складається з 7 пунктів. За шкалою Лайкерта (Likert scale) батьки повинні були оцінити від 1 до 5, наскільки стресовим для них був досвід, описаний у кожному пункті. Оцінка «1» – даний фактор не викликає стресу, а «5» – надзвичайно виражений стрес. НД (немає досвіду) відповідає ситуації, яку мати до цього моменту не переживала.

Середній вік матерів становив ($29,6 \pm 5,4$) років. Серед опитаних матерів – 101 (82,79 %) до 35 років, 21 (17,21 %) – старше 35 років. Соціальний статус матерів (рівень освіти, зайнятість до пологів), частота візитів до відділення інтенсивної терапії новонароджених, анамнез вагітності та пологів представлені в таблиці 6.1. Середній гестаційний вік немовлят становив ($31,59 \pm 2,67$) тиждень; 73 дитини (59,84 %) народилися до 32 тижнів вагітності, 49 (40,16 %) – після 32 тижня вагітності. Анамнестичні дані немовлят (причини госпіталізації у ВІТН, штучна вентиляція легень) представлені в таблиці 6.2.

Загальний рівень стресу у матерів за шкалою батьківського стресу: ВІТН становив ($3,46 \pm 0,71$) бали. Дев'яносто матерів (73,8 %) відчували високий рівень стресу (PSS: NICU ≥ 3). Порушення батьківської ролі було найбільш стресовим ($4,20 \pm 0,79$) балів), менш стресовими були фактори, описані у блоці запитань, що стосувалися зовнішнього 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); $p_{(S1-S2)} < 0,001$, $p_{(S1-S3)} < 0,001$, $p_{(S2-S3)} < 0,001$; рис. 6.1.

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» ($4,36 \pm 0,94$).

Таблиця 6.1 – Загальний рівень материнського стресу за шкалою батьківського стресу: ВІТН та кожного із блоків залежно від характеристик матері

Показник	n (%)	Загальна оцінка рівня батьківського стресу Mean ± SD	Звукові і світлові подразники у ВІТН (S1) Mean ± SD	Вигляд і поведінка дитини (S2) Mean ± SD	Порушення батьківської ролі (S3) Mean ± SD
1	2	3	4	5	6
Рівень освіти:					
- вища освіта	70 (57.38)	3.51 ± 0.73	2.37 ± 0.92	3.54 ± 0.92	4.24 ± 0.72
- середня освіта	52 (42.62)	3.39 ± 0.67	2.17 ± 0.98	3.48 ± 0.92	4.12 ± 0.88
<i>p-значення</i>		0.353	0.254	0.735	0.431
Зайнятість до пологів:					
- працювала	70 (57.38)	3.50 ± 0.71	2.35 ± 0.99	3.59 ± 0.88	4.16 ± 0.81
- не працювала	52 (42.62)	3.40 ± 0.70	2.21 ± 0.90	3.41 ± 0.96	4.24 ± 0.58
<i>p-значення</i>		0.457	0.434	0.295	0.582
Епізоди депресії до пологів:					
Так	26 (21.31)	3.50 ± 0.79	2.66 ± 0.93	3.49 ± 0.95	4.06 ± 0.86
Ні	96 (78.69)	3.44 ± 0.69	2.19 ± 0.93	3.52 ± 0.91	4.23 ± 0.77
<i>p-значення</i>		0.708	0.023*	0.891	0.313

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5	6
Ускладнення під час вагітності:					
Так	69 (56.56)	3.49 ± 0.73	2.31 ± 0.97	3.53 ± 0.94	4.26 ± 0.76
Ні	53 (43.44)	3.43 ± 0.70	2.27 ± 0.95	3.55 ± 0.90	4.12 ± 0.84
<i>p-значення</i>		0.677	0.860	0.944	0.354
Яка по рахунку дитина в сім'ї:					
1	52 (42.62)	3.36 ± 0.78	2.27 ± 0.99	3.43 ± 0.98	4.05 ± 0.88
≥ 2	70 (57.38)	3.59 ± 0.62	2.31 ± 0.93	3.57 ± 0.86	4.34 ± 0.65
<i>p-значення</i>		0.177	0.814	0.392	0.045*
Пологи					
Вагінальні	44 (36.07)	3.48 ± 0.70	2.27 ± 1.0	3.57 ± 0.89	4.18 ± 0.81
Кесарський розтин	78 (63.93)	3.46 ± 0.72	2.30 ± 0.94	3.52 ± 0.95	4.21 ± 0.79
<i>p-значення</i>		0.889	0.859	0.800	0.841
Частота візитів до ВІТН:					
1-2 рази на день	29 (23.77)	3.67 ± 0.63	2.46 ± 1.04	3.77 ± 0.85	4.38 ± 0.64
3 і більше разів на день	93 (76.23)	3.38 ± 0.68	2.23 ± 0.93	3.43 ± 0.86	4.12 ± 0.83
<i>p-значення</i>		0.049*	0.269	0.070	0.134
Примітка. * – статистично значущий результат.					

Таблиця 6.2 – Загальний рівень материнського стресу за шкалою батьківського стресу: ВІТН та кожного із блоків залежно від характеристик дитини

Показник	n (%)	Загальна оцінка рівня батьківського стресу Mean ± SD	Звукові і світлові подразники у ВІТН (S1) Mean ± SD	Вигляд і поведінка дитини (S2) Mean ± SD	Порушення батьківської ролі (S3) Mean ± SD
1	2	3	4	5	6
РДС					
- Так	64 (52.46)	3.46 ± 0.73	2.10 ± 0.93	3.57 ± 0.97	4.25 ± 0.78
- Ні	58 (47.54)	3.45 ± 0.69	2.49 ± 0.94	3.45 ± 0.85	4.13 ± 0.80
<i>p-значення</i>		<i>0.991</i>	<i>0.025*</i>	<i>0.488</i>	<i>0.400</i>
Ранній сепсис					
- Так	41 (33.61)	3.49 ± 0.66	2.18 ± 0.85	3.65 ± 0.83	4.16 ± 0.74
- Ні	81 (66.39)	3.44 ± 0.73	2.34 ± 0.99	3.44 ± 0.95	4.22 ± 0.81
<i>p-значення</i>		<i>0.725</i>	<i>0.360</i>	<i>0.241</i>	<i>0.704</i>

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5	6
Неонатальні судоми					
- Так	13 (10.65)	3.94 ± 0.50	2.43 ± 0.64	4.09 ± 0.71	4.74 ± 0.41
- Ні	109(89.35)	3.40 ± 0.71	2.27 ± 0.98	3.44 ± 0.91	4.13 ± 0.80
<i>p-значення</i>		0.007*	0.548	0.014*	0.009*
Штучна вентиляція легень					
- Так	37 (30.33)	3.65 ± 0.62	2.37 ± 0.86	3.81 ± 0.80	4.26 ± 0.63
- Ні	85 (69.67)	3.37 ± 0.73	2.25 ± 0.99	3.38 ± 0.93	4.17 ± 0.85
<i>p-значення</i>		0.042*	0.504	0.016*	0.560
Вигодовування:					
- Грудне	62 (50.82)	3.36 ± 0.70	2.32 ± 0.98	3.43 ± 0.88	4.02 ± 0.87
- Штучне	60 (49.18)	3.59 ± 0.71	2.29 ± 0.94	3.66 ± 0.97	4.39 ± 0.67
<i>p-значення</i>		0.092	0.843	0.190	0.012*
Примітка. * – статистично значущий результат.					

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» ($3,86 \pm 1,30$).

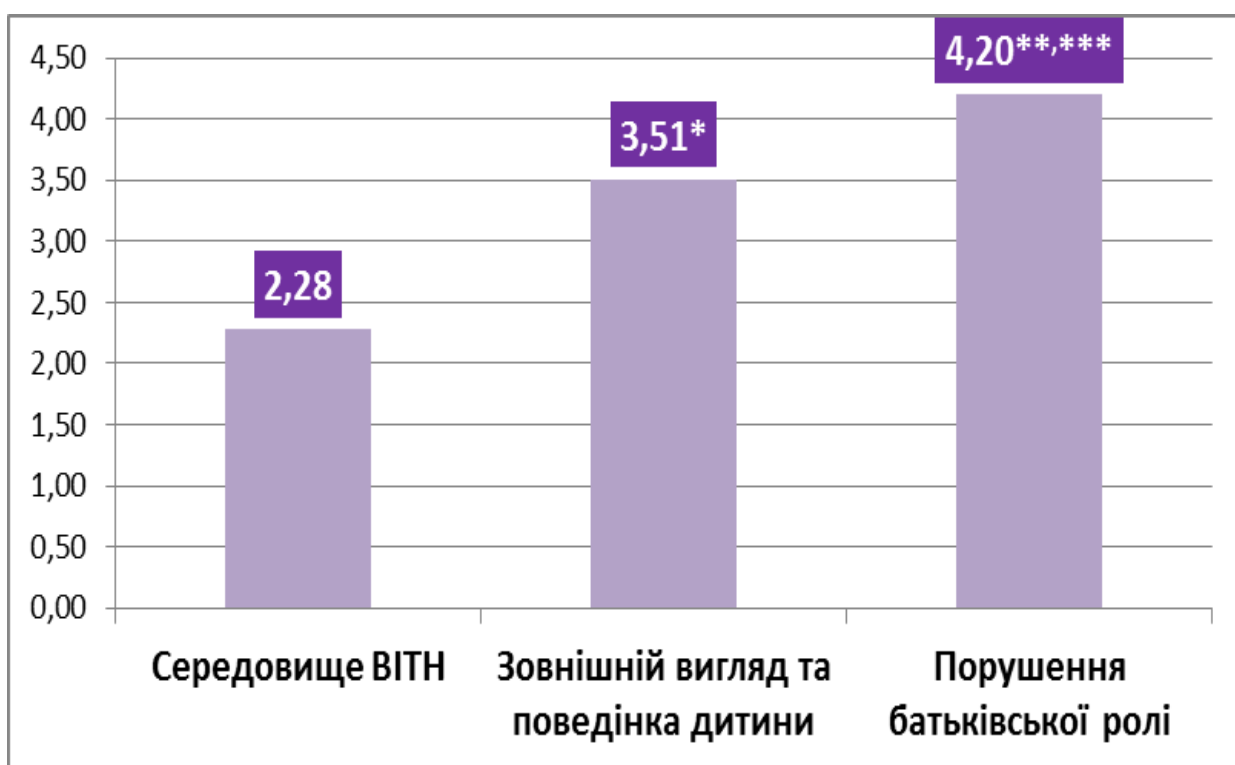


Рисунок 6.1 – Рівень стресу у матерів передчасно народжених дітей відповідно до блоків запитань шкали оцінки батьківського стресу: ВІТН

Примітка. * - $p_{(S1-S2)} < 0,001$; ** - $p_{(S1-S3)} < 0,001$, *** - $p_{(S2-S3)} < 0,001$.

«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).

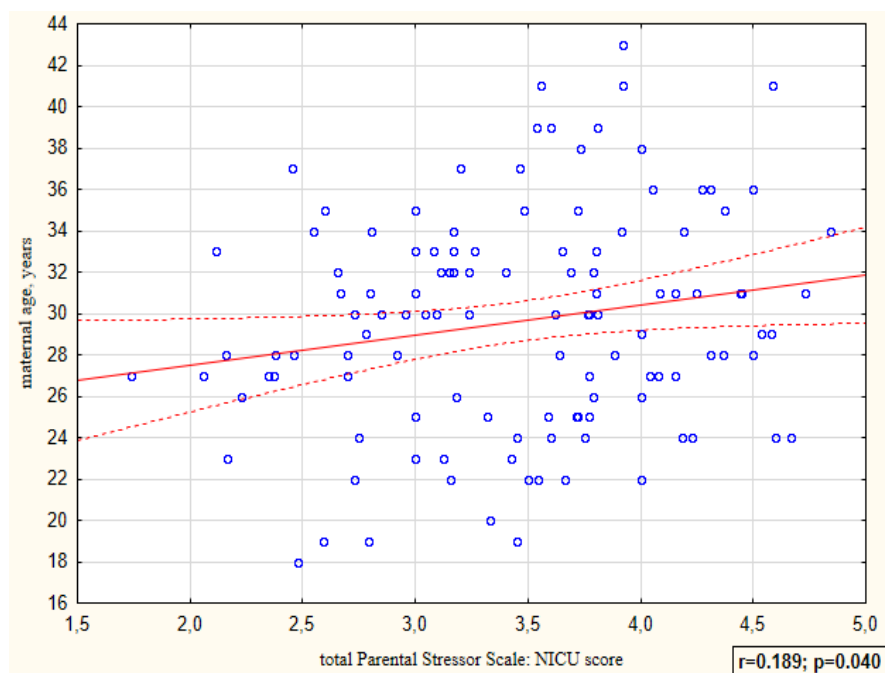


Рисунок 6.2 – Кореляційний зв'язок між загальним рівнем стресу та віком матері

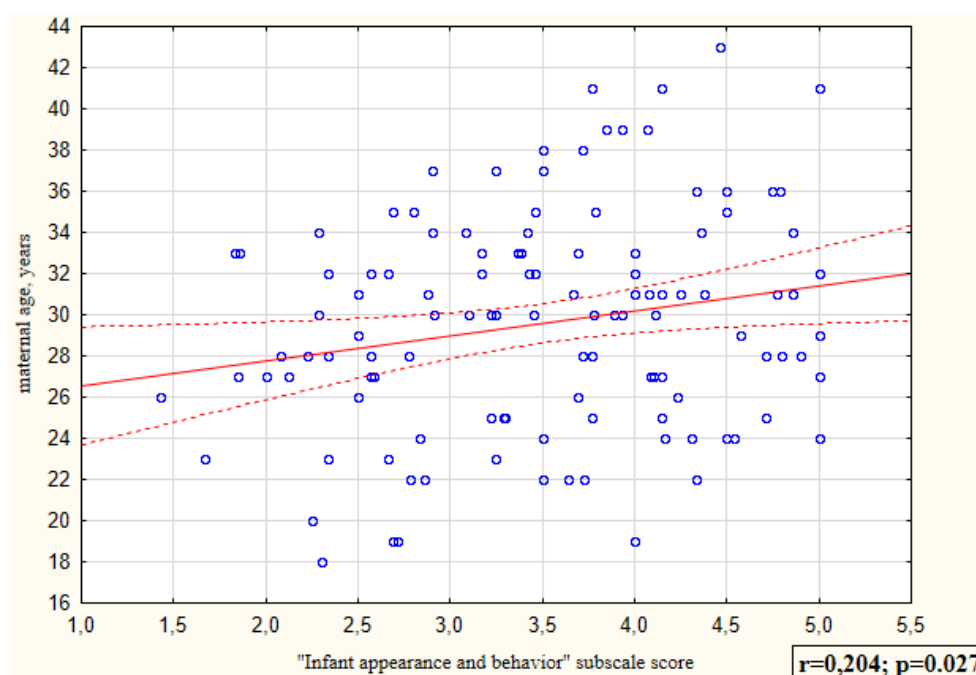


Рисунок 6.3 – Кореляційний зв'язок між рівнем стресу, викликаним виглядом та поведінкою дитини і віком матері

Також встановлено позитивний кореляційний зв'язок між загальним рівнем стресу та рівнем стресу, асоційованим з блоком питань «Вигляд та

поведінка немовлят» з віком матері ($r=0,189$; $p=0,040$ і $r=0,204$; $p=0,027$ відповідно), рис. 6.2 і рис. 6.3 та тривалістю лікування новонароджених у ВІТН ($r=0,188$; $p=0,044$ і $r=0,190$; $p=0,042$), рис. 6.4 і рис. 6.5.

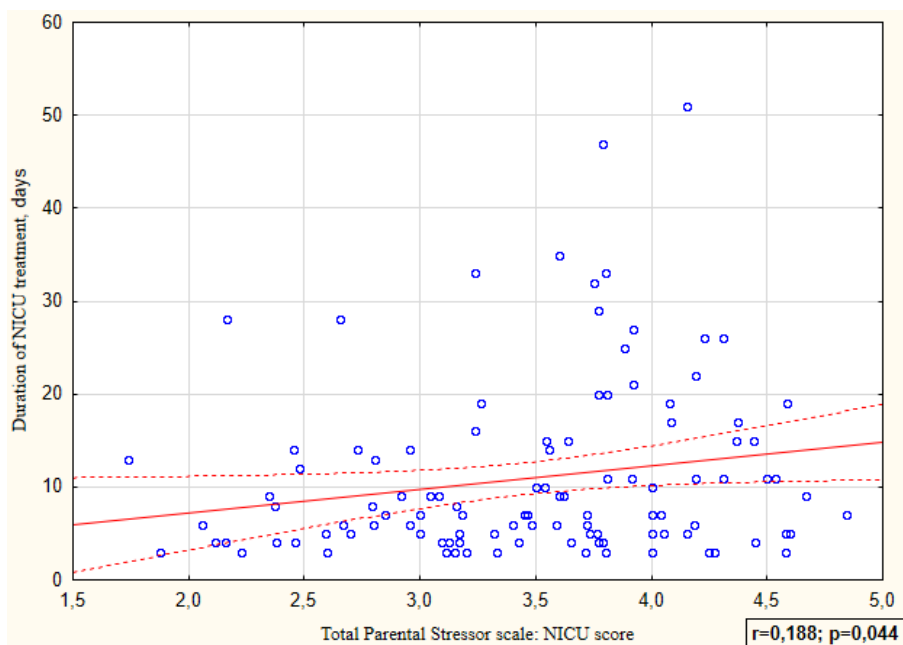


Рисунок 6.4 – Співвідношення між загальним рівнем стресу та тривалістю лікування у ВІТН

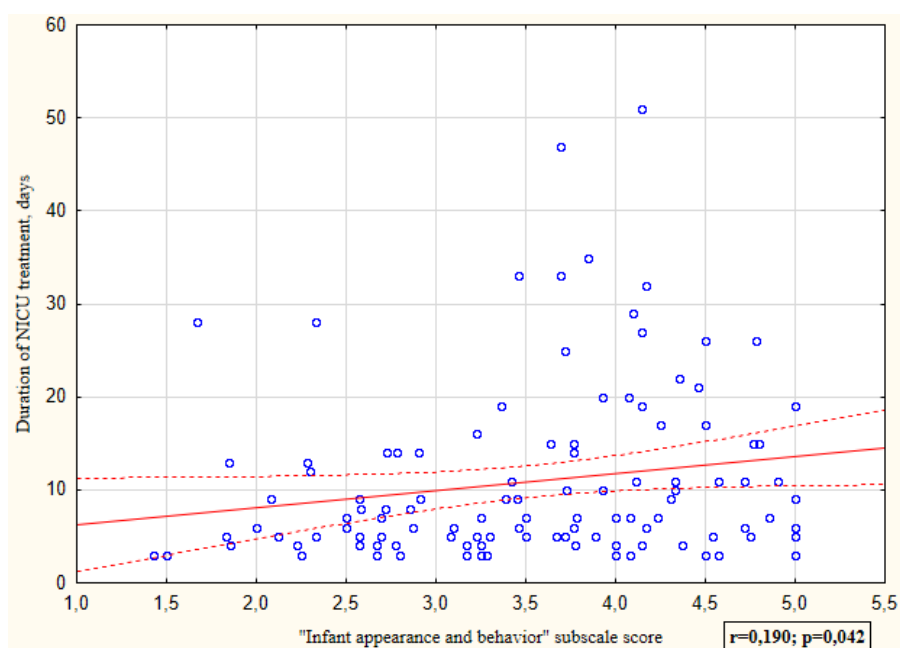


Рисунок 6.5 – Кореляційний зв'язок між рівнем стресу, викликаним виглядом та поведінкою дитини і тривалістю лікування у ВІТН

Між рівнем стресу матері та гестаційним віком і масою тіла дитини при народженні значущих кореляцій не виявлено ($p=0,472$ та $p=0,823$). Матері, у яких вже була старша дитина в сім'ї, мали значно вищі показники рівня стресу у блоці питань «Порушення батьківської ролі» ніж ті, у яких дана новонароджена дитина була першою ((4.34 ± 0.65) проти (4.05 ± 0.88) , $p=0,045$). Наявність епізодів депресії перед пологами була пов'язана з вищими балами у блоці питань «Звукові і світлові подразники у ВІТН» ($(2,66 \pm 0.93)$ проти (2.19 ± 0.93) , $p=0,025$) (див. табл. 6.1).

Загальний рівень стресу був вищим у матерів, які відвідували своїх немовлят у ВІТН лише 1-2 рази на день, порівняно з матерями, які відвідували ВІТН 3 і більше разів на день ($p=0,049$), рис. 6.6.

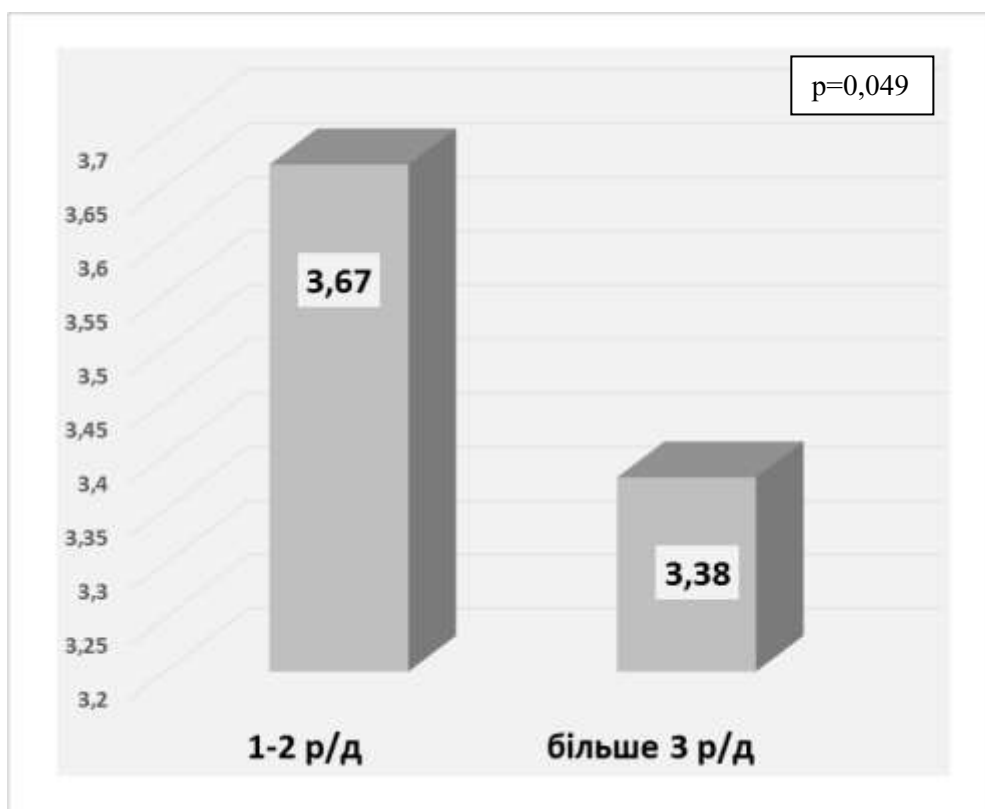


Рисунок 6.6 – Зв'язок між частотою візитів у ВІТН та загальним рівнем материнського стресу

Не було виявлено статистично достовірного зв'язку між рівнем стресу матерів у ВІГН та соціальним статусом матері (рівень освіти, зайнятість до пологів), ускладненнями під час вагітності та способом розродження (фізіологічні пологи або шляхом кесарського розтину) (див. табл. 6.1).

Також виявлено вплив стану новонародженого на рівень стресу в матерів: судоми у малюка були причиною підвищення як загального ($p=0,007$), так і рівнів стресу у блоках «Вигляд та поведінка немовлят» ($p=0,014$) і «Порушення батьківської ролі» ($p=0,009$); інтубація та штучна вентиляція легень у немовлят спричиняла вищий загальний та рівень стресу у блоці запитань «Вигляд та поведінка немовлят» ($p=0,042$ та $p=0,016$ відповідно) (див. табл. 6.2).

Матері, які продовжували годувати немовлят грудьми на момент виписки з лікарні, мали нижчі показники стресу, зокрема у блоці шкали оцінки батьківського стресу «Порушення батьківської ролі» ($4,02 \pm 0,87$) проти ($4,39 \pm 0,67$); $p=0,012$ (див. табл. 6.2).

Оцінку рівня гормонального стресу у матерів проводили шляхом визначення кортизолу у слині. Базовий рівень кортизолу в слині матерів становив $0,188 [0,110; 0,361]$ мкг/дл. Не було різниці у базовому рівні кортизолу у матерів залежно від статі дитини ($p=0,829$), гестаційного віку ($p=0,947$), кількості плодів ($p=0,616$), потреби немовляти у вентиляції ($p=0,346$).

Після контакту шкіра до шкіри відмічалось значне зниження рівня кортизолу в слині матері ($0,188 [0,110; 0,361]$ мкг/дл – до інтервенції проти $0,096 [0,077; 0,156]$) мкг/дл – після інтервенції, $p < 0,001$ (рис. 6.7). Тільки у 12 (10,0%) матерів підвищився рівень кортизолу в слині після контакту шкіра до шкіри ($p=0,005$).

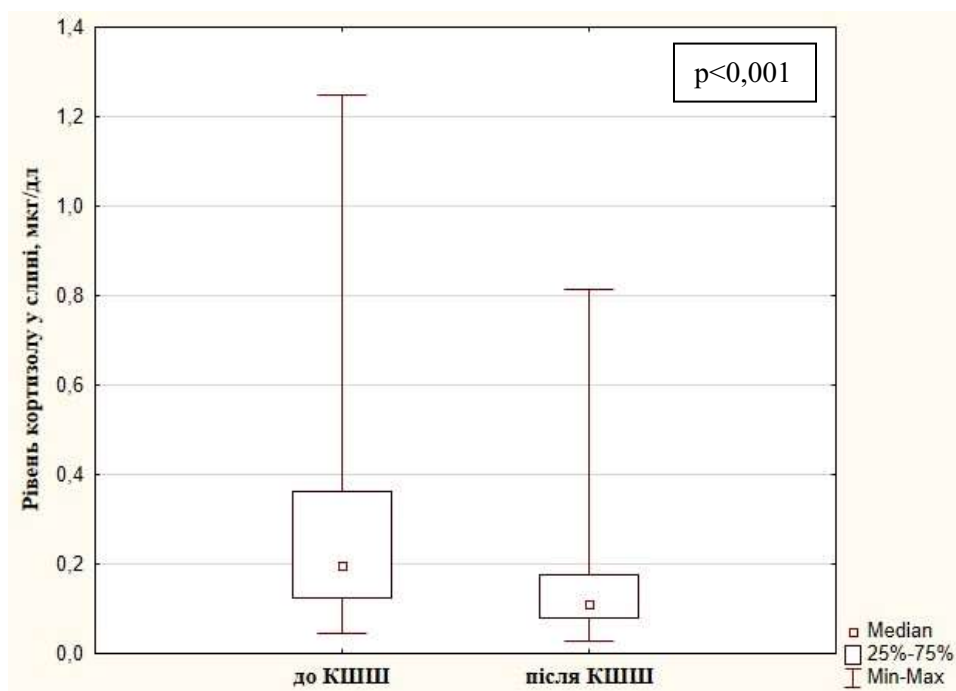


Рисунок 6.7 – Показники материнського кортизолу у слині до та після контакту шкіра до шкіри

Висновки до розділу 6.

Загальний рівень стресу у матерів за шкалою батьківського стресу: ВІТН становив ($3,46 \pm 0,71$) бали, понад 73 % матерів відчували високий рівень стресу ($PSS: NICU \geq 3$).

Порушення батьківської ролі було найбільш стресовим ($4,20 \pm 0,79$) балів), стресовими були фактори, описані у блоці запитань, що стосувалися зовнішнього 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); $p_{(S1-S2)} < 0,001$, $p_{(S1-S3)} < 0,001$, $p_{(S2-S3)} < 0,001$.

Встановлено 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 вигодовували своїх немовлят грудним молоком мали нижчі показники стресу, зокрема у блоці шкали оцінки батьківського стресу «Порушення батьківської ролі» ($p=0,012$).

Результати дослідження показали, що контакт шкіра до шкіри зменшує стрес у матерів передчасно народжених дітей, достовірно знижуючи рівень кортизолу в слині ($0,188 [0,110; 0,361]$ мкг/дл – до інтервенції проти $0,096 [0,077; 0,156]$) мкг/дл – після інтервенції, $p<0,001$).

Основні результати розділу опубліковано у наукових працях автора [321, 322, 323, 324].

РОЗДІЛ 7

РАННІ ТА ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ВИХОДЖУВАННЯ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ З ВИКОРИСТАННЯМ НЕЙРО-РОЗВИТКОВОГО ДОГЛЯДУ

7.1 Впровадження моделі нейро-розвиткового догляду для виходжування передчасно народжених немовлят у практику неонатологічних відділень Тернопільської області

На підставі отриманих результатів було запропоновано сучасну модель виходжування передчасно народжених дітей – у вигляді неонатальної інтегральної сімейно-орієнтованої моделі нейро-розвиткового догляду – основним компонентом якої є регулярний та тривалий контакт шкіра-до-шкіри немовляти із матір'ю. На сьогодні у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених та постінтенсивного догляду Тернопільського обласного перинатального будинку, відділенні патології новонароджених із палатами постінтенсивного догляду Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні активно впроваджується запропонована модель нейро-розвиткового догляду. 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), позиціювання 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.

На всіх етапах діагностики та лікування новонароджених дітей у ВІТН проводиться щоденне оцінювання болю та своєчасне знеболення (немедикаментозне й медикаментозне). Як знеболювальний немедикаментозний засіб для інвазивних процедур та маніпуляцій, що викликають стрес та біль у новонароджених використовується 30 % розчин глюкози, контакт шкіра до шкіри, ненутрітивне смоктання.

У відділенні інтенсивної терапії новонароджених до догляду за немовлятами залучаються батьки, які мають необмежений доступ протягом доби. На етапі постінтенсивного догляду в клініках практикується спільне перебування матері та дитини, активно залучається до цього перебування батько, й, таким чином, поступово впроваджуються принципи сімейно-орієнтованого догляду в практику неонатальних відділень.

7.2 Ранні наслідки виходжування передчасно народжених немовлят з використанням нейро-розвиткового догляду з контактом шкіра до шкіри

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 скорегованому віці 24-30 місяців після виписки з лікарні. Для оцінки ранніх результатів

виходжування передчасно народжених дітей, які отримували елементи нейро-розвиткового догляду на етапі його активного впровадження проаналізовано структуру захворюваності, динаміку фізичного розвитку та особливості вигодовування даної когорти немовлят у порівнянні з контрольною групою дітей, які отримували стандартний догляд.

Стандартний догляд включав виходжування немовлят у кювезах з періодичним та короткочасним відвідуванням батьків у відділенні інтенсивної терапії без залучення їх до звичайного догляду, протокольне виконання всіх маніпуляції незалежно від адаптації дитини до тих чи інших процедур та їх толерування, без врахування циклів сну та неспання немовлят, переважання штучного вигодовування.

Група немовлят, які отримували розвитковий догляд (група розвиткового догляду (РД)) включала 91 передчасно народжену дитину, з них – 19 (20,9 %) екстремально недоношені немовлята (24-28 тижнів гестації) – група РД-1, 72 (79,1 %) – дуже недоношені (29-32 тижнів гестації) – група РД-2. Група новонароджених, які отримували стандартний догляд (група стандартного догляду (СД)) включала 119 новонароджених, з них 21 (17,6 %) – екстремально недоношені діти (група СД-1), 98 (82,4 %) – дуже недоношені немовлята (група СД-2). У групі розвиткового догляду було 55 хлопчиків (60,44 %) та 36 дівчаток (39,56 %), у групі стандартного догляду – 66 хлопчиків (55,46 %) та 53 дівчаток (44,54 %), $p=0,034$ та $p=0,092$. Гендерні особливості залежно від гестаційного віку в групах спостереження представлені у таблиці 7.1.

Порівняльна оцінка маси тіла при народженні екстремально та дуже недоношених немовлят обох груп не виявила достовірно статистичної різниці ($p=0,087$ та $p=0,800$ для екстремально та дуже недоношених дітей, відповідно).

Таблиця 7.1 – Особливості ante- та інтранатального анамнезу немовлят груп порівняння

Показник	Статистичний показник	Екстремально недоношені немовлята (ГВ < 28 тижнів)		p	Дуже недоношені немовлята (ГВ > 28 тижнів)		p
		Група РД-1 (n=19)	Група СД-1 (n=21)		Група РД-2 (n=72)	Група СД-2 (n=98)	
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Материнські фактори</i>							
<i>Вік матері, роки</i>	Me [Lq; Uq]	31,0 [27,0; 34,0]	32,0 [27,0; 34,0]	0,725	28,0 [25,0; 32,0]	28,0 [24,0; 32,0]	0,644
Прееклампсія, гіпертензія	n (%)	4 (21,05)	0	0,042*	14 (19,44)	22 (22,45)	0,390
Дисфункція плаценти	n (%)	11 (57,89)	8 (38,10)	0,175	46 (63,88)	43 (43,88)	0,007*
Багатовіддя	n (%)	2 (10,53)	3 (14,29)	0,549	15 (20,83)	18 (18,37)	0,416
Маткова кровотеча	n (%)	5 (26,32)	1 (4,76)	0,071	12 (16,67)	2 (2,04)	0,0007*
Інфекційна патологія	n (%)	4 (21,05)	2 (9,52)	0,282	9 (12,50)	24 (24,49)	0,038*
Соматична патологія	n (%)	9 (47,37)	2 (9,52)	0,009*	32 (44,44)	19 (19,39)	0,0004*
Захворювання щитоподібної залози	n (%)	2 (10,53)	0	0,219	10 (13,88)	12 (12,24)	0,463
Анемія	n (%)	9 (47,37)	2 (9,2)	0,009*	34 (47,22)	34 (34,69)	0,068
<i>Вид пологів</i>							
Природні пологи	n (%)	7 (36,84)	17 (80,95)	0,044*	20 (27,78)	58 (59,18)	0,0000*
Кесарський розтин	n (%)	12 (63,16)	4 (19,05)		52 (72,22)	40 (40,82)	

Продовження таблиці 7.1

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Антропометричні та гендерні характеристики немовлят</i>							
Маса тіла при народженні, г	M ± SD	917,39 ± 207,14	1559,72 ± 281,42	0,087	1033,81 ± 211,65	1571,63 ± 318,01	0,800
Маса тіла при народженні (перцентиль), %	M ± SD	58,0 [29,0; 73,0]	58,0 [43,0; 87,0]	0,448	63,0 [40,5; 78,0]	69,0 [43,0; 86,0]	0,266
<i>Мала маса щодо терміну гестації</i>	n (%)	1 (5,26)	0	0,287	3 (4,17)	7 (7,14)	0,416
<i>Хлопчики дівчатка</i>	n (%)	13 (68,42) 6 (31,58)	14 (66,70) 7 (33,30)	0,587	42 (58,33) 30 (41,67)	52 (53,06) 46 (46,94)	0,299
<i>Характеристика немовлят у ранньому неонатальному періоді</i>							
Оцінка по шкалі Апгар на 1- ій хв <7	n (%)	18 (94,73)	13(61,90)	0,015*	41 (56,94)	30 (30,61)	0,001*
Оцінка по шкалі Апгар на 5- ій хв < 7	n (%)	10 (52,63)	9 (42,85)	0,381	11 (15,28)	16(16,33)	0,514
Первинна реанімація	n (%)	18 (94,73)	13(61,90)	0,015*	41 (56,94)	30 (30,61)	0,001*
Потреба в інтубації при первинній реанімації	n (%)	9 (47,37)	7 (33,30)	0,280	2 (2,78)	9 (9,18)	0,083
Примітка. * – p<0,05.							

Щодо гестаційного віку, то у групі розвиткового та стандартного догляду серед екстремально недоношених він становив 27,0 [26,0; 28,0] і 28,0 [27,0; 28,0] тижнів відповідно, $p=0,085$; серед дуже недоношених немовлят – 31,0 [30,0; 31,0] та 30,1 [30,0; 31,0] відповідно, $p=0,510$. Таким чином, групи спостереження розподілені на екстремально та дуже недоношені були репрезентативні за гестаційним віком та масою тіла при народженні (див. табл. 7.1).

Оцінка материнських та антенатальних факторів виявила, що вік матерів груп розвиткового та стандартного догляду достовірно не відрізнявся (28,0 [25,0; 33,0] і 29,0 [25,0; 32,0] років; $p=0,706$). Матері немовлят групи розвиткового догляду рідше мали прояви інфекційного патології, однак частіше у них спостерігалися маткові кровотечі, прееклампсія з артеріальною гіпертензією, плацентарна дисфункція, соматична патологія. Інші фактори спостерігалися без достовірної різниці між групами (див. табл. 7.1).

Значно більша частина немовлят обох вікових категорій групи розвиткового догляду потребували первинної реанімації в пологовій залі порівняно з групою стандартного догляду, без достовірної різниці в проведенні інтубації трахеї при реанімації серед обстежуваних немовлят обох груп. Оцінка за шкалою Апгар менше 7 балів на 5-ій хвилині життя відмічалася у 52,63 % та 42,85 % екстремально недоношених немовлят груп розвиткового та стандартного догляду та у 15,28 % та 16,33 % дуже недоношених дітей відповідних груп, без достовірної різниці між групами. Ентеральне харчування розпочинали в середньому на перший день життя в обох групах.

Достовірно більша кількість екстремально та дуже недоношених дітей групи розвиткового догляду отримали сурфактант-замісну терапію для лікування респіраторного дистрес-синдрому у порівнянні із немовлятами групи стандартного догляду ($p=0,009$ та $p=0,0000$, відповідно). Значно менша кількість дуже недоношених немовлят групи розвиткового догляду мали прояви раннього сепсису ($p=0,017$), таблиця 7.2.

Таблиця 7.2 – Показники захворюваності та ранні наслідки виходжування передчасно народжених немовлят досліджуваних груп

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
1	2	3	4	5	6	7	8
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
Сурфактант-замісна терапія	n (%)	18 (94,74)	13 (61,9)	0,009*	24 (35,29)	18 (18,4)	0,020*
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*
БЛД	[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*

Продовження таблиці 7.2

1	2	3	4	5	6	7	8
Пізній сепсис	[n (%)]	8 (42,10)	16 (76,19)	0,049*	7 (9,72)	22 (22,4)	0,041*
НЕК	[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 (I–III ст.)	[n (%)]	12 (63,16)	13 (61,90)	0,597	14 (19,44)	23 (23,47)	0,332
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 \pm 4,96	18,31 \pm 2,99	0,041*	22,85 \pm 4,90	18,57 \pm 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. * – $p < 0,05$.							

Основні показники захворюваності та ранні наслідки виходжування передчасно народжених немовлят досліджуваних груп наведено в таблиці 7.2. Пізній сепсис спостерігався достовірно рідше у екстремально та дуже недоношених немовлят групи розвиткового догляду у порівнянні з групою стандартного догляду (42,10 % проти 76,20 %, $p=0,049$ та 11,11 % проти 22,4 %, $p=0,041$ для екстремально та дуже недоношених дітей). Внутрішньошлуночкові крововиливи I та II ступенів достовірно рідше спостерігалася у групі РД-2 у порівнянні з немовлятами групи СД-2 (12,50% проти 28,60 %, $p=0,009$).

З'ясовано, що виходжування передчасно народжених немовлят із використанням запропонованої моделі знижує ризик розвитку пізнього сепсису в 4,4 рази (ВШ=0,23; 95 % ДІ 0,06-0,88; $p=0,032$) у екстремально недоношених дітей та у 2,7 рази (ВШ=0,37; 95 % ДІ 0,15-0,93; $p=0,034$) у дуже недоношених дітей; внутрішньошлуночкових крововиливів I та II ст. у 2,7 рази (ВШ=0,36; 95 % ДІ 0,16-0,81; $p=0,014$) у дуже недоношених новонароджених.

Достовірно меншою була тривалість госпіталізації у немовлят обох вікових підгруп групи розвиткового догляду у порівнянні із групою стандартного догляду ($p=0,037$ та $p<0,001$ для екстремально та дуже недоношених новонароджених). Потреба у штучній вентиляції легень не відрізнялася серед обстежуваних дітей обох груп, однак меншою була її тривалість у РД-2 групі порівняною з СД-2 групою ($p=0,045$). Частота виникнення бронхолегеневої дисплазії та ретинопатії новонароджених не відрізнялася серед немовлят обох груп.

Затримка постнатального фізичного розвитку (маса при виписці < 10-го перцентиля) достовірно рідше спостерігалася у екстремально (26,32 %) та дуже недоношених немовлят (9,72 %) групи розвиткового догляду у порівнянні із немовлятами групи стандартного догляду (57,1 % і 37,8 % відповідно), $p=0,048$ та $p=0,061$ для екстремально й дуже недоношених

новонароджених). Добовий приріст маси тіла був достовірно вищим у немовлят обох вікових підгруп групи розвиткового догляду та становив $(21,54 \pm 4,96)$ г проти $(18,31 \pm 2,99)$ г, $p=0,041$ – серед екстремально недоношених дітей й $(22,85 \pm 4,90)$ г проти $(18,57 \pm 4,87)$ г, $p<0,001$ – серед дуже недоношених немовлят (див. табл. 7.2). Доведено, що виходжування передчасно народжених немовлят із використанням запропонованої моделі нейро-розвиткового догляду знижує ризик постанатальної затримки фізичного розвитку у 5 разів (ВШ=0,20; 95 % ДІ 0,05-0,81; $p=0,024$) та 5,5 разів (ВШ=0,18; 95 % ДІ 0,07-0,43; $p<0,001$) у екстремально та дуже недоношених малюків відповідно.

Частота виключно грудного вигодовування при виписці була вищою у РД-2 групі порівняно з СД-2 ($47,22\%$ проти $30,61\%$, $p=0,020$). Доведено, що запропонована модель нейро-розвиткового догляду із контактом шкіра до шкіри підвищує ймовірність тривалого грудного вигодовування у дуже недоношених дітей у 2 рази (ВШ=2,03; 95 % ДІ 1,08-3,81; $p=0,028$).

7.3 Віддалені наслідки виходжування передчасно народжених немовлят з використанням нейро-розвиткового догляду з контактом шкіра до шкіри

Для оцінки віддалених результатів виходжування передчасно народжених дітей, які отримували нейро-розвитковий догляд з контактом шкіра до шкіри проведено оцінку катамнестичного спостереження за немовлятами з визначенням їх розвиткового статусу у порівнянні з контрольною групою дітей, які отримували стандартний догляд.

Проспективне дослідження проводилося у катамнестичному центрі КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР та включало оцінку стану розвитку передчасно народжених немовлят, які досягли корегованого віку 24-30 місяців за допомогою опитувальників ASQ-3

(Ages and Stages Questionnaire-3rd Edition – Анкета вікових категорій та стадій третьої редакції).

ASQ – це інструмент скринінгового методу оцінки стану розвитку дитини в п'яти сферах розвитку: спілкування, велика моторика, дрібна моторика, вирішення проблем і особистісно-соціальний розвиток й соціальні взаємодії, що допомагає виявити порушення на ранніх стадіях. Набір опитувальників ASQ розроблений для різних вікових категорій (від 2 до 60 місяців). Кожна анкета містить 30 запитань, що стосуються п'яти конкретних сфер розвитку та один загальний розділ, який зосереджується на загальних проблемах, що турбують батьків. Опитувальник заповнювався батьками після того, як їм було дано детальні інструкції щодо заповнення.

У кожному розділі питання класифікуються за п'ятьма категоріями, а саме: 1) спілкування; 2) велика моторика; 3) дрібна моторика; 4) вирішення проблем та 5) особистісно-соціальний розвиток й соціальні взаємодії дитини. Батьки спостерігають за навичками своєї дитини та відповідають «Так» (бал: 10), «Іноді» (бал: 5) і «Ще ні» (бал: нуль) на шість запитань у кожній із 5 сфер. На наступному етапі підсумовані бали, досягнуті в кожній області розвитку, порівнюються з пороговими значення для різних вікових груп.

Катамнестичне спостереження включало 39 передчасно народжених немовлят, які виходжувалися за допомогою запропонованої моделі нейро-розвиткового догляду із контактом шкіра до шкіри, серед них 7 (18,0 %) екстремально недоношених та 32 (82,0 %) дуже й помірно недоношених. Результати дослідження показали, що 13 немовлят (33,3 %) мали порушення у сфері мовного розвитку, 4 (10,3 %) – розвитку великої моторики, 9 (23,1 %) – розвитку дрібної моторики, 10 (25,6 %) – у сфері вирішення проблем, 5 (12,8 %) – у особистісно-соціальному розвитку й соціальної взаємодії дитини.

Доведено, що загальний показник мовленнєвого розвитку немовлят прямо корелював із їх гестаційним віком ($r=0,33$; $p=0,039$), рис. 7.1. Встановлено, що порушення у сфері розвитку великої моторики достовірно частіше зустрічалося у немовлят, що перенесли в неонатальному періоді пізній сепсис, у порівнянні з тими, хто не мав даної патології ($p=0,008$).

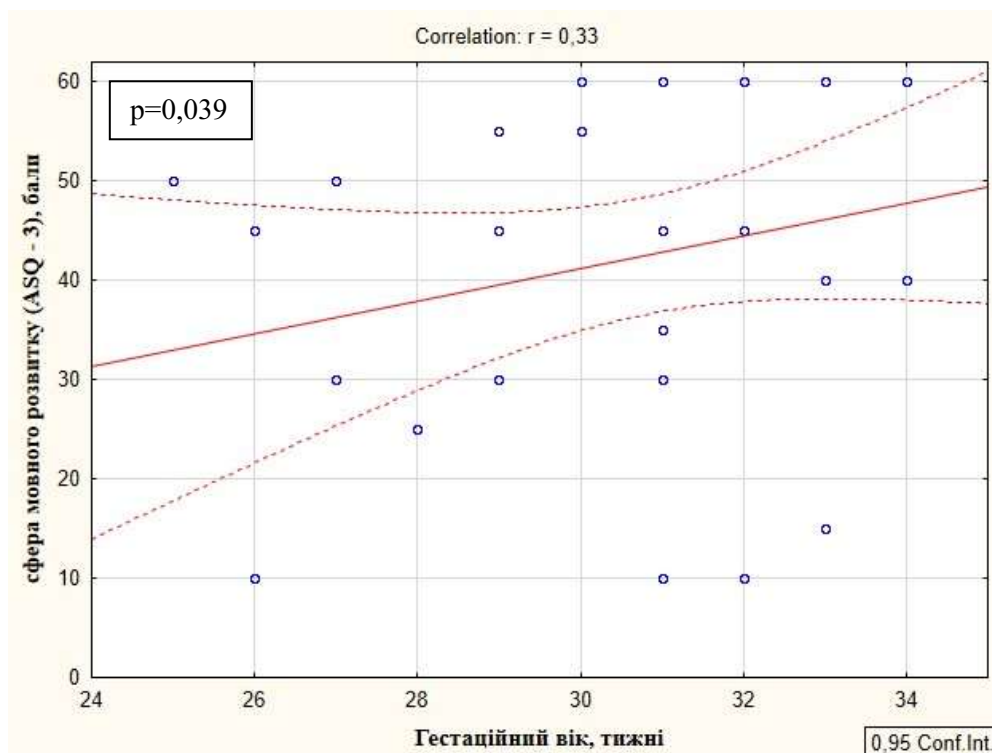


Рисунок 7.1 – Кореляційний зв'язок між показниками сфери мовного розвитку за ASQ-3 та гестаційним віком

Результати дослідження показали також достовірні кореляційні зв'язки показників сфер розвитку передчасно народжених немовлят у катамнезі із рівнем кортизолу у слині та мелатоніну у сечі у неонатальному періоді. Доведено, що рівень мелатоніну позитивно корелював із загальним показником опитувальника ASQ-3 ($r=0,39$; $p=0,017$) та 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 ($r=0,35$; $p=0,038$), рис. 7.2–7.4.

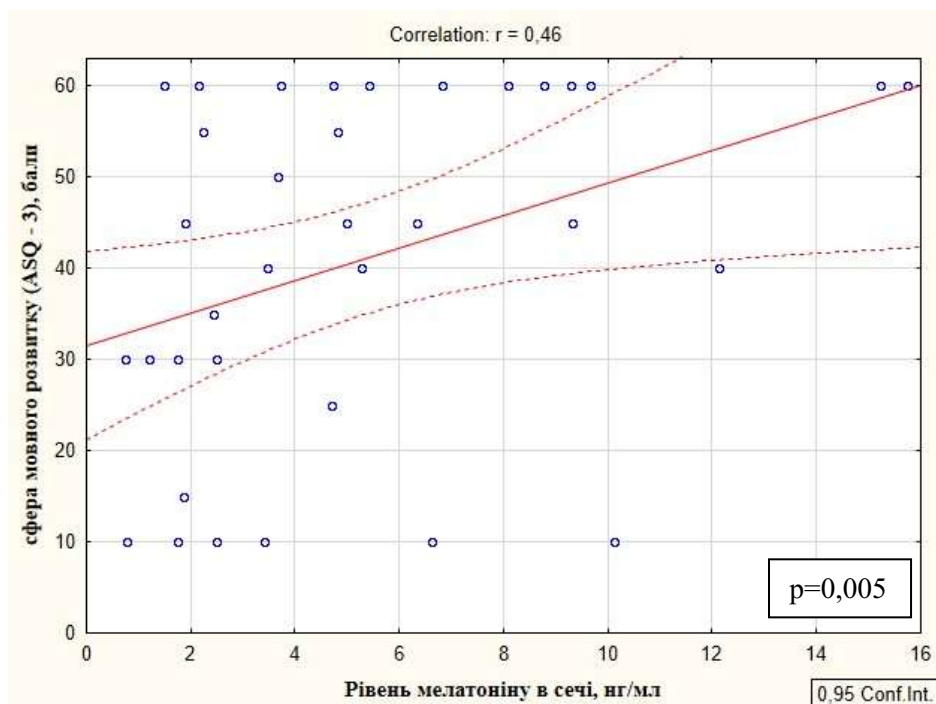


Рисунок 7.2 – Кореляційний зв'язок між показниками сфери мовного розвитку за ASQ-3 в катамнезі та рівнем мелатоніну у сечі у неонатальному періоді

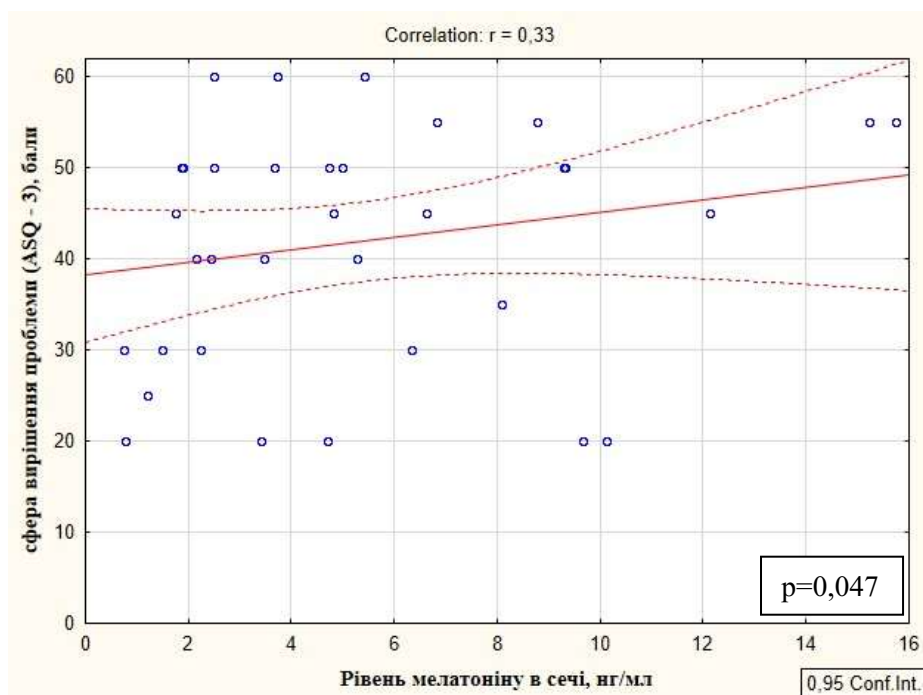


Рисунок 7.3 – Кореляційний зв'язок між показниками сфери вирішення проблеми за ASQ-3 в катамнезі та рівнем мелатоніну в сечі у неонатальному періоді

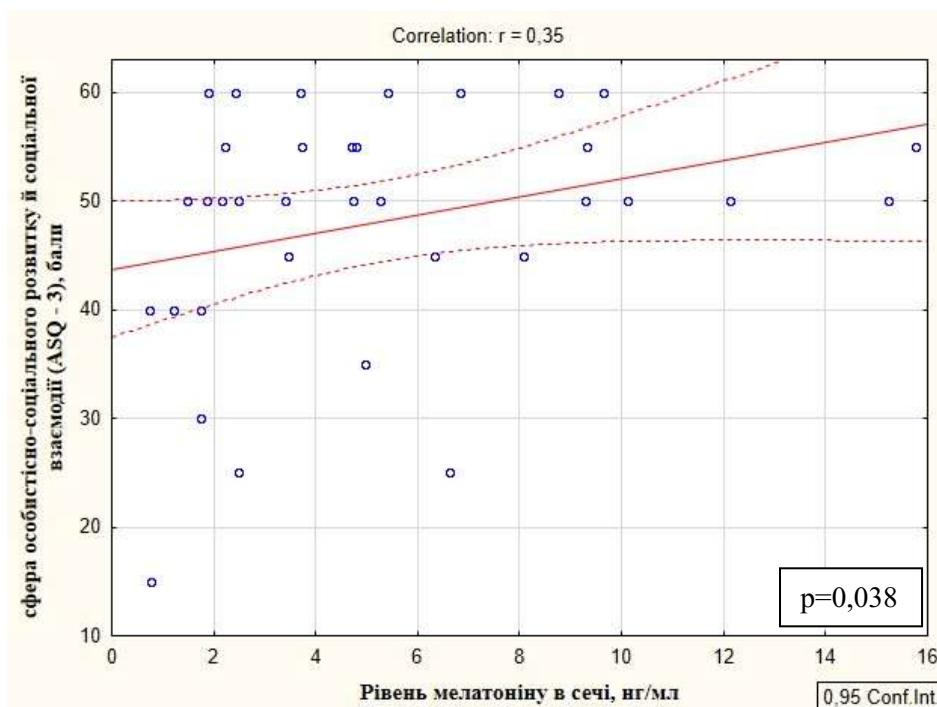


Рисунок 7.4 – Кореляційний зв'язок між показниками сфери особистісно-соціального розвитку й соціальної взаємодії за ASQ-3 в катамнезі та рівнем мелатоніну в сечі у неонатальному періоді

Водночас, гормон стресу кортизол обернено корелював із показниками сфер мовного розвитку ($r = -0,46$; $p = 0,023$) та особистісно-соціального розвитку й соціальної взаємодії дитини ($r = -0,52$; $p = 0,008$), рис. 7.5 та 7.6.

Отримані результати обстеження немовлят розвиткової групи та результати опитувальників ASQ-3 у корегованому віці 24-30 місяців порівнювалися із аналогічними результатами немовлят групи стандартного розвитку (контрольна група).

Група немовлят, які отримували розвитковий догляд включала 39 передчасно народжених немовлят, серед них; 17 хлопчиків (43,6 %) та 22 дівчаток (56,4 %). У групі новонароджених, які отримували стандартний догляд було 25 немовлят; 14 хлопчиків (56,0 %) та 11 дівчаток (44,0 %).

Порівняльна оцінка маси тіла при народженні немовлят обох груп не виявила достовірно статистичної різниці ($p = 0,087$).

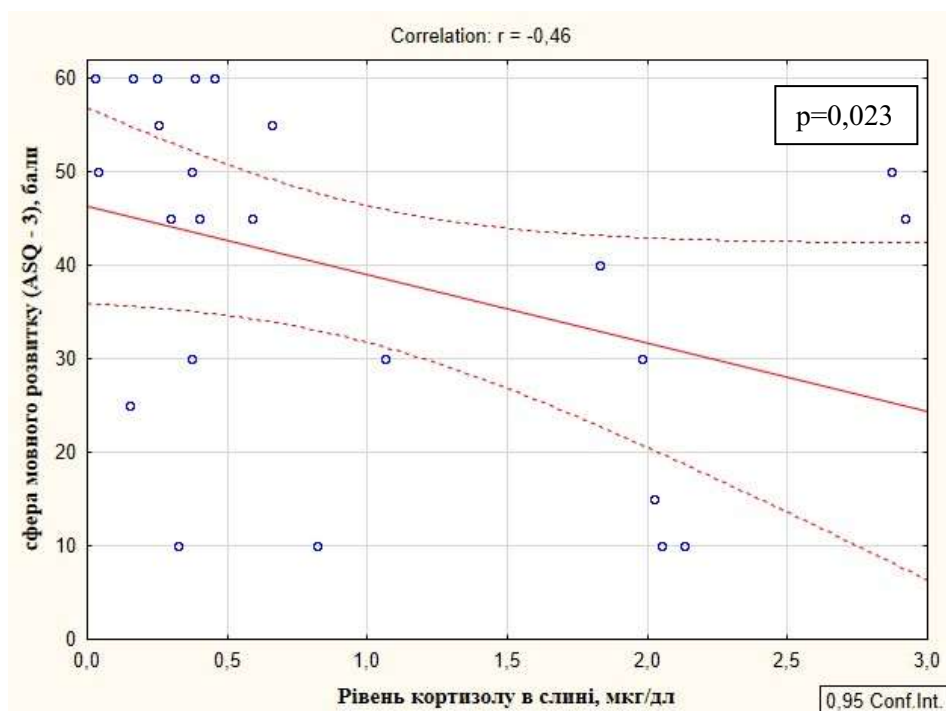


Рисунок 7.5 – Кореляційний зв’язок між показниками сфери мовного розвитку за ASQ-3 в катамнезі та рівнем кортизолу у слині у неонатальному періоді

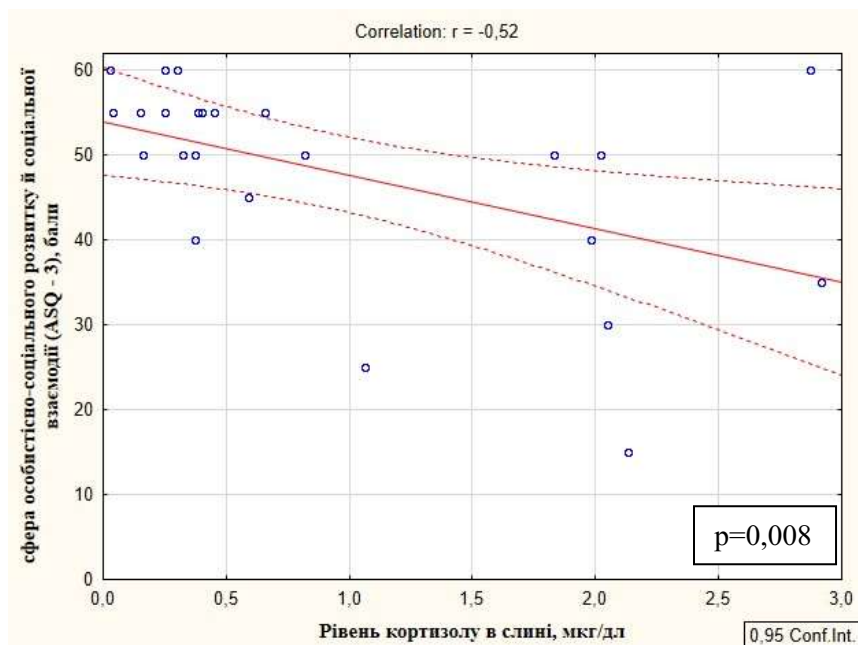


Рисунок 7.6 – Кореляційний зв’язок між показниками сфери особистісно-соціального розвитку й соціальної взаємодії за ASQ-3 в катамнезі та рівнем кортизолу у слині у неонатальному періоді

Щодо гестаційного віку, то у групі розвиткового та стандартного догляду він становив 30,0 [29,0; 32,0] та 30,0 [29,5; 31,5] тижнів відповідно, $p=0,510$. Таким чином, групи дослідження розподілені на екстремально та дуже недоношених були репрезентативні за гестаційним віком та масою тіла при народженні (табл. 7.3).

Оцінка за шкалою Апгар менше 7 балів на 5-ій хвилині життя спостерігалася у 52,63 % та 42,85 % передчасно народжених розвиткового та стандартного догляду без достовірної різниці між групами ($p>0,05$). Ентеральне харчування розпочинали в середньому на перший день життя в обох групах.

Основні показники захворюваності передчасно народжених немовлят спостережуваних груп в неонатальному періоді наведено в таблиці 7.3.

Таблиця 7.3 – Показники захворюваності передчасно народжених немовлят у групах порівняння в неонатальному періоді

Показник/неонатальний наслідок	Статистичний показник	Група НРД (n=39)	Група СД (n=25)
1	2	3	4
Маса тіла при народженні, г	$M \pm SD$	1425,60 \pm 374,14	1480,0 \pm 385,23
Маса тіла при народженні (центиль), %	$M \pm SD$	58,20 \pm 25,91	56,32 \pm 23,95
<i>Мала маса щодо терміну гестації</i>	n (%)	2 (5,1)	2 (8,0)
Оцінка по шкалі Апгар на 1-ій хв <7	n (%)	25 (64,1)	12 (48,0)

Продовження таблиці 7.3

1	2	3	4
Оцінка по шкалі Апгар на 5-ій хв < 7	n (%)	10 (25,6)	7 (28,0)
Сурфактант-замісна терапія	n (%)	16 (41,0)	7 (28,0)
РДС	n (%)	28 (71,8)	11 (44,0)
Механічна вентиляція	[n (%)]	14 (35,9)	10 (40,0)
БЛД	[n (%)]	5 (12,8)	4 (16,0)
Ранній сепсис	[n (%)]	10 (25,6)	8 (32,0)
Пізній сепсис	[n (%)]	8 (20,5)	8 (32,0)
НЕК	[n (%)]	8 (20,5)	5 (20,0)
ВШК (I+II ст.)	[n (%)]	8 (20,5)	8 (32,0)
ВШК (III–IV ст.)	[n (%)]	2 (5,1)	1 (4,0)
Ретинопатія (I-III ст.)	[n (%)]	11 (28,2)	9 (36,0)
Ретинопатія (≥ 3 ст.)	[n (%)]	3 (7,7)	3(12,0)

Серед немовлят групи розиткового догляду в однієї дитини (2,6 %) в катамнезі діагностовано тяжку неврологічну патологію у вигляді дитячого церебрального паралічу, тоді, як у групі стандартного догляду – у 6 дітей (24 %) виявлено дитячий церебральний параліч та розлади аутистичного спектру ($p=0,049$).

За результатами ASQ-3 опитувальника, середній загальний бал за усіма сферами розвитку у дітей з розитковим доглядом становив ($257,67 \pm 23,36$) балів, тоді як у групі стандартного догляду показник був достовірно нижчим – ($208,53 \pm 67,70$) балів, $p=0,012$.

Достовірна різниця спостерігалася і за окремими сферами розвитку між групами дітей РД та СД, зокрема у сфері розвитку спілкування

((51,33 ± 10,26) бал проти (39,70 ± 18,99) балів, $p=0,043$), великої моторики ((59,33 ± 1,76) проти (50,58 ± 9,33) балів, $p=0,001$), дрібної моторики ((53,0 ± 9,78) бали проти ((37,05 ± 21,29) балів, $p=0,012$), особистісно-соціального розвитку й соціальної взаємодії ((51,0 ± 5,41) проти (40,29 ± 13,17) балів, $p=0,006$). Результати оцінки розвиткового статусу за допомогою опитувальника ASQ-3 у групах спостереження представлені у таблиці 7.4 та на рисунку 7.7.

Таблиця 7.4 – Порівняння показників розвиткового статусу у спостережуваних групах за результатами опитувальника ASQ-3

Розвиткова сфера	Статистичний показник	Група РД (n=39)	Група СД (n=25)	p
Спілкування	M ± SD	51,33 ± 10,26	39,70 ± 18,99	0,043*
Велика моторика	M ± SD	59,33 ± 1,76	50,58 ± 9,33	0,001*
Дрібна моторика	M ± SD	53,0 ± 9,78	37,05 ± 21,29	0,012*
Вирішення проблем	M ± SD	43,67 ± 9,35	40,29 ± 16,63	0,493
Особистісно-соціальний розвиток й соціальні взаємодії	M ± SD	51,0 ± 5,41	40,29 ± 13,17	0,006*
Примітка. * – $p < 0,05$.				

Найвищі середні показники опитувальника ASQ-3 спостерігалися у сфері розвитку крупної моторики в обох групах ((59,33 ± 1,76) балів та (50,58 ± 9,33) РД-групі та СД-групі відповідно), найнижні показники серед немовлят групи розвиткового догляду відмічалися у сфері вирішення проблем (43,67 ± 9,35) балів), серед немовлят групи стандартного догляду – у сфері розвитку спілкування та дрібної моторики ((39,70 ± 18,99) балів і (37,05 ± 21,29) балів відповідно).

Оцінка розвиткового статусу за допомогою опитувальника ASQ-3 також показала суттєву різницю між частотою виникнення затримки у сфері спілкування ($p=0,012$), дрібної моторики ($p=0,031$), вміння вирішення проблеми ($p=0,049$) та особистісно-соціального розвитку й соціальної взаємодії ($p=0,031$) серед груп спостереження у скоригованому віці 24–30 місяців (табл. 7.5). Частота виникнення даних порушень переважала у групі дітей стандартного догляду.

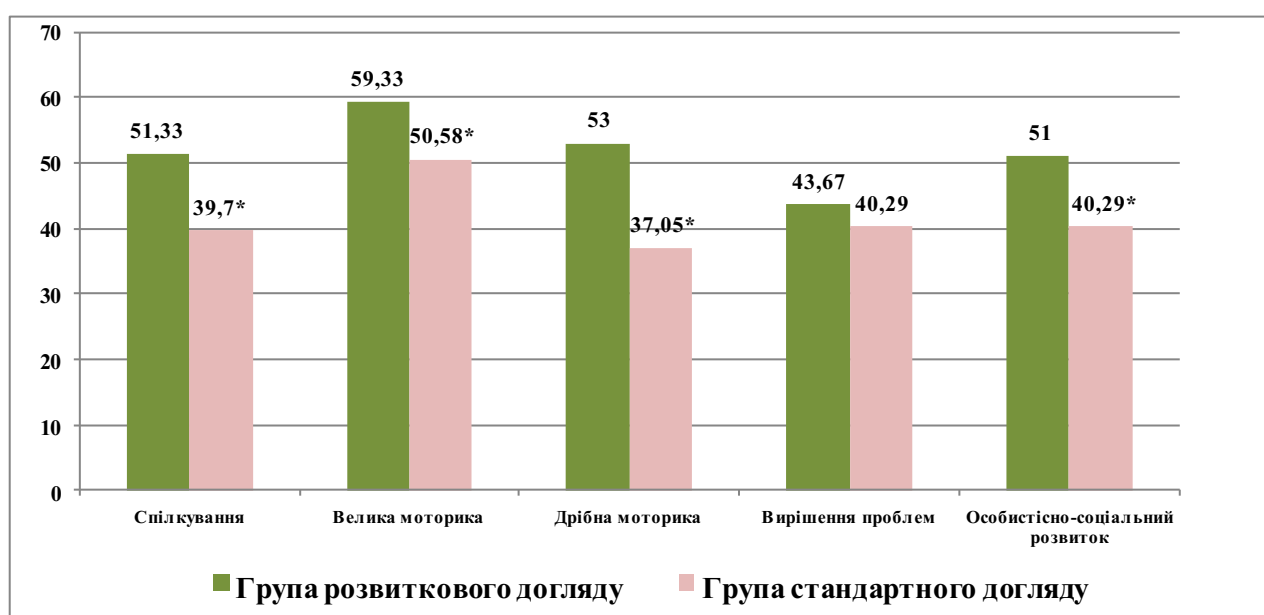


Рисунок 7.7 – Результати оцінки розвиткового статусу у групах спостереження дітей, скоригованого віку 24-30 місяців

Примітка . * – статистично значущі результати.

Таблиця 7.5 – Затримка розвитку в досліджуваних групах на основі граничних точок опитувальника ASQ-3 у скоригованому віці 24-30 місяців

Розвиткова сфера	Статистичний показник	Група РД (n=38)	Група СД (n=19)	p
1	2	3	4	5
Спілкування				
< 1 SD	n (%)	3 (7,9)	3 (15,8)	0,387
< 2 SD	n (%)	0	5 (27,7)	0,012*

Продовження таблиці 7.5

1	2	3	4	5
Велика моторика				
< 1 SD	n (%)	0	2 (10,5)	0,189
< 2 SD	n (%)	0	1 (5,3)	0,442
Дрібна моторика				
< 1 SD	n (%)	10 (26,3)	3 (15,8)	0,363
< 2 SD	n (%)	0	4 (21,1)	0,031*
Вирішення проблем				
< 1 SD	n (%)	6 (15,4)	0	0,086
< 2 SD	n (%)	2 (5,1)	5 (27,7)	0,049*
Особистісно-соціальний розвиток й соціальні взаємодії				
< 1 SD	n (%)	0	3 (15,8)	0,078
< 2 SD	n (%)	0	4 (21,1)	0,031*
Примітка. * – $p < 0,05$.				

Висновки до розділу 7.

Встановлено, що виходжування передчасно народжених немовлят за допомогою неонатальної інтегральної моделі нейро-розвиткового догляду, основним та фундаментальним компонентом якої є регулярний та тривалий контакт шкіра до шкіри немовляти із матір'ю, 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).

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 ($(51,33 \pm 10,26)$ проти $(39,70 \pm 18,99)$, $p=0,043$), розвитку великої та дрібної моторики ($(59,33 \pm 1,76)$ проти $(50,58 \pm 9,33)$, $p=0,001$ та $(53,0 \pm 9,78)$ проти $(37,05 \pm 21,29)$, $p=0,012$ відповідно) й особистісно-соціального розвитку й соціальної взаємодії ($(51,0 \pm 5,41)$ проти $(40,29 \pm 13,17)$, $p=0,06$).

Катамнестичне спостереження за обстежуваними немовлятами також показало, що діти групи розвиткового 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.

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 ($r=0,35$; $p=0,038$).

Основні результати розділу опубліковано у наукових працях автора [325].

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

З удосконаленням ведення перинатального догляду зросло виживання дуже та екстремально недоношених новонароджених, однак частота неонатальної захворюваності, постнатальної затримки фізичного розвитку та ускладнень, пов'язаних із передчасними пологами, залишилася постійною або навіть має тенденцію до зростання [1, 23, 128]. Особливу настороженість викликають несприятливі віддалені наслідки, зокрема розвиток дитячого церебрального паралічу, порушення когнітивного, мовного розвитку, а також поведінкові розлади, що впливають на повсякденну діяльність дітей, порушують функціонування сім'ї та потребують значної медичної, соціальної, освітньої та сімейної підтримки [12, 20, 45, 326].

У літературі активно обговорюються фактори, що потенційно можуть впливати на ранні та віддалені наслідки у передчасно народжених немовлят, зокрема, гестаційний вік, маса тіла при народженні, стать, передчасний розрив плідних оболонок, сепсис у матері, пошкодження білої речовини головного мозку. Однак, все більше досліджень вказують на те, що вплив факторів навколишнього середовища та особливості догляду за передчасно народженими немовлятами на ранньому етапі їх життя має не менш вагоме значення у розвитку незрілої нервової системи [23].

Розвитковий догляд – це підхід, який використовує низку медичних і сестринських втручань, спрямованих на зменшення стресу передчасно народжених немовлят у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених, що в сукупності забезпечують оптимальний нервово-поведінковий розвиток дитини [23, 56]. Тому, на початку виконання науково-дослідної роботи ретроспективно проводилася порівняльна характеристика результатів виходжування передчасно народжених немовлят із гестаційним віком менше 32 тижнів, які отримували стандартний догляд, елементи нейро-розвиткового

догляду та комплексний нейро-розвитковий догляд із програмою NIDCAP. Дослідження включало 119 передчасно народжених дітей, які народились в Тернопільському перинатальному центрі та мали стандартний (загальноприйнятий) догляд з переважанням штучного вигодовування. Дані порівнювали з базою даних одного з Варшавських перинатальних центрів (Польща), до складу якої входило 110 немовлят, які в догляді мали елементи розвиткового догляду та виключно грудне вигодовування з білково-вітамінними фортифікаторами, а також із базою даних Тулузького неонатального центру (Франція), що включала 78 дітей, які виходжувалися із застосуванням комплексної програми нейро-розвиткового догляду для новонароджених. На цьому етапі роботи порівнювали вплив основних типів неонатального догляду на ранні неонатальні результати передчасно народжених немовлят.

Результати нашого дослідження показали, що нейро-розвитковий догляд покращує ранні результати виходжування екстремально та дуже недоношених дітей. Зокрема, застосування нейро-розвиткового догляду та його елементів асоціюються із меншою кількістю випадків пізнього сепсису, некротизуючого ентероколіту та харчової нетолерантності, ретинопатії недоношених, перивентрикулярної лейкомаляції, внутрішньо-шлуночкових крововиливів; а також із меншою тривалістю штучної вентиляції легень, антибактеріальної терапії та парентерального харчування.

Встановлено, що пізній сепсис спостерігався значно рідше у передчасно народжених немовлят, які отримували розвитковий догляд чи його елементи у порівнянні з новонародженими, що виходжувалися із застосуванням стандартного догляду. Так, пізній сепсис спостерігався достовірно менше у немовлят Варшавського центру порівняно з Тернопільським, як серед екстремально недоношених (35,5 % проти 76,2 %, $p=0,002$) так і серед дуже недоношених малюків (8,6 % проти 22,4 %, $p=0,03$).

У Тулузькому центрі частота пізнього сепсису була значно нижчою у порівнянні із Тернопільською групою серед немовлят з екстремально низькою масою тіла при народженні (50,0 % проти 85,71 %, $p=0,039$), серед немовлят з дуже низької масою тіла значної різниці не виявлено (20,4 % проти 22,9 %, $p=0,841$).

Нозокоміальні інфекції залишаються на сьогодні значною проблемою для екстремально і дуже недоношених немовлят, які тривало лікуються у відділеннях інтенсивної терапії [327], показники даної захворюваності коливаються від 10 % до 30 % у всьому світі [328, 329]. Одним із важливих факторів, що потенційно впливає на виникнення даної патології, є особливість виходжування такої категорії пацієнтів. Так, у вітчизняних центрах застосовувався стандартний метод виходжування, який не передбачав залучення батьків у процес виходжування, догляду, на відміну від європейських підходів. Зокрема, у Варшавському та Тулузькому центрах активно застосовується кенгуру-метод із батьками із контактом шкіра до шкіри. Контакт шкіра до шкіри забезпечує позитивні результати у виходжуванні передчасно народжених немовлят, попереджуючи ризик розвитку гіпотермії, нозокоміальної інфекції, низку ускладнень, особливо в екстремально та дуже недоношених малюків [136, 139, 330].

Результати нашого дослідження узгоджуються з результатами Кокранівської бази даних систематичних оглядів, які показують, що виходжування передчасно народжених немовлят за методом мати-кенгуру із контактом шкіра до шкіри знижує ризик виникнення внутрішньолікарняної інфекції [140].

Ще одним важливим чинником, який впливає на розвиток інфекційного процесу, є особливість вигодовування немовлят. Так, у європейських центрах немовлят вигодовували грудним молоком (материнське, донорське), тоді як у Тернопільському центрі переважало штучне вигодовування з перших днів життя. Грудне молоко завдяки унікальному складу покращує імунний захист

дитини, запобігаючи розвитку некротизуючого ентероколіту та сепсису [331], а завдяки його кращій переносимості повне ентеральне харчування починається раніше, що сприяє скороченню тривалості парентерального годування і, таким чином, знижує ризик катетер-асоційованої інфекції кровотоку [331, 332]. На підтвердження цього факту тривалість парентерального вигодовування була більшою у немовлят Тернопільської групи порівняно з Варшавською когортою. Також наше дослідження показало, що частота порушень харчової толерантності та некротизуючого ентероколіту у немовлят, які отримували нейро-розвитковий догляд та його елементи була достовірно нижчою у порівнянні із групою стандартного догляду. За даними літератури, тривале парентеральне харчування, раннє штучне вигодовування асоціюються з підвищеним ризиком розвитку некротизуючого ентероколіту. В той час як грудне вигодовування відіграє протективну роль у виникненні інфекційних захворювань [333].

Не менш важливим є сімейно-орієнтований підхід у зниженні ризику виникнення пізнього сепсису у передчасно народжених дітей, коли батьки виконують більшість процедур догляду, уникаючи, таким чином, постійного та тривалого контакту дитини з медичним персоналом [130]. Крім того, немовлята, які отримують нейро-розвитковий догляд набагато рідше страждають від болю та стресу, а також менш схильні до розвитку стрес-індукованих інфекцій [164, 334, 335]. Систематичний огляд літератури показав, що сімейно-інтегрований догляд порівняно зі стандартним знижує ризик виникнення тяжкої інфекційної патології, нозокоміального сепсису, захворювань нижніх дихальних шляхів, гіпотермії [336]. Van Veenendaal N. та співавтори довели, що сімейно-інтегрований догляд із сімейними палатами у відділенні інтенсивної терапії асоціювалися з меншою частотою пізнього сепсису та коротшою тривалістю госпіталізації у передчасно народжених дітей. Автори пояснюють отримані результати зменшенням використання

внутрішньовенних катетерів і парентерального харчування [132]. Клінічні дослідження зазначають, що активна участь батьків у догляді за немовлям зменшує ризик виникнення некротизуючого ентероколіту [337]. Окрім того доведено, що розлучення немовляти з матір'ю спричиняє ураження кишківника в неонатальному періоді опосередковано через порушення бар'єрної функції кишкового епітелію, змін в мікробіомі, окислювального стресу та запалення кишечника [338].

Порівняльний аналіз результатів розвиткового та стандартного типів догляду показав, що немовлята груп нейро-розвиткового догляду (Тулузький центр) порівняно з групою стандартного догляду (Тернопільський центр) мали значно меншу тривалість штучної вентиляції легень (5,0 [4,0; 31,0] проти 11,0 [7,0; 51,0] у групі немовлят з екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ) і 3,0 [2,0; 6,0] проти 9,5 [7,0; 14,0] серед немовлят з дуже низькою масою тіла (ДНМТ) відповідно, $p=0,000$) та антибактеріальної терапії (19,0 [10,0; 28,0] проти 43,5 [33,0; 69,0] у групі немовлят з ЕНМТ й 9,5 [6,5; 12,5] проти 20,5 [13,0; 28,0] серед немовлят з ДНМТ, відповідно, $p=0,000$). Отримані результати узгоджуються з іншими авторами. Так, McAnulty G. та ін. виявили зменшення тривалості штучної вентиляції легень та оксигенотерапії у немовлят групи NIDCAP порівняно з групою стандартного догляду [339]. Westrup B. та ін. також показали меншу тривалість антибактеріальної терапії у немовлят, що отримували розвитковий догляд [340].

Компоненти розвиткового догляду, зокрема контакт шкіра до шкіри, сприяють зменшенню тривалості оксигенотерапії, таким чином, зменшують токсичні ефекти кисню, які призводять до окислювального стресу та сприяють виникненню захворювань, пов'язаних із ним [341]. Ретинопатія передчасно народжених немовлят, випадки якої переважали серед немовлят групи стандартного догляду у порівнянні із групою розвиткового догляду, є одним із яскравих прикладів захворювань цього типу.

Менеджмент стресу та болу, які є невід'ємними складовими розвиткового догляду, сприяють зниженню рівня гормонів стресу, що також відіграє важливу роль у профілактиці ретинопатії недоношених. Тривале вивільнення кортизолу призводить до надмірного вироблення цитокінів з активацією прозапального каскаду [202].

Наше дослідження показало, що у Тулузькому перинатальному центрі серед екстремально недоношених немовлят, чий мозок особливо вразливий, не було діагностовано перивентрикулярну лейкомаляцію на відміну від немовлят Тернопільської групи. Відмічалася також різниця у частоті виникнення внутрішньошлуночкових крововиливів I та II ступенів у екстремально недоношених немовлят Тернопільського та Варшавського центрів (57,1 % проти 27,4 %, $p=0,030$ відповідно). Серед основних чинників, з якими пов'язано виникнення ВШК у передчасно народжених, є низький відсоток антенатальної стероїдної терапії, транспортування передчасно народженої дитини до лікарні вищого рівня, вагінальні пологи, респіраторний дистрес із епізодами гіпокапнії, гіперкапнія, гіпоксія, ацидемія, нестабільність артеріального тиску, коливання мозкового кровотоку, підвищення центрального венозного тиску [342, 343], на що слід звернути увагу регіональній акушерсько-неонатологічній службі. Не менш важливим у виникненні внутрішньошлуночкових крововиливів та тяжкої неврологічної патології є особливості догляду за передчасно народженою дитиною у відділенні інтенсивної терапії [344]. Westrup В. та ін. зазначають, що нейро-розвитковий догляд забезпечує передчасно народженим малюкам більш оптимальне середовище та підвищує вегетативну стабільність для сприяння нормальному розвитку мозку та захисту від серйозних його уражень [340]. Als Н. та ін. повідомляють про меншу частоту та тяжкість внутрішньошлуночкових крововиливів і менший ступінь вираженості вентрикулоділятації у групі NIDCAP порівняно з групою стандартного догляду [345]. Доведено, що три з чотирьох епізодів гіпоксії у недоношених

немовлят пов'язані власне з доглядом за немовлятами [346]. Автори зазначають, що під час контакту шкіра до шкіри також має місце краща стабілізація насичення киснем, артеріального тиску [334] і покращується церебральна оксигенація [347, 348].

Результати порівняльного аналізу розвиткового та стандартного доглядів показали, що нейро-розвитковий догляд сприяє покращенню фізичного розвитку немовлят та підтримці грудного вигодовування. Приблизно половина немовлят, народжених у терміні менше 32 тижнів, у всьому світі страждає від постнатальної затримки фізичного розвитку. Ця категорія дітей в умовах позаутробного життя для досягнення відповідних параметрів фізичного розвитку повинна збільшити свою масу тіла у кілька разів до досягнення повного гестаційного терміну [349, 350]. В результаті нашого дослідження встановлено, що добовий приріст маси тіла був значно вищим, а частота тяжкої постнатальної затримки фізичного розвитку (маса на момент виписки із стаціонару < 3-го перцентиля) була нижчою у немовлят групи розвиткового догляду порівняно з пацієнтами групи стандартного догляду (29,4 % проти 57,1 % ($p=0,035$) серед екстремально недоношених немовлят й 29,3 % проти 37,8 % ($p=0,302$) серед дуже недоношених дітей у Варшавському та Тернопільському центрах, відповідно, і 29,17 % проти 57,14 %, $p=0,168$ серед немовлят з екстремально низькою масою тіла та 1,85 % проти 14,29 %, $p=0,012$ – серед дітей з дуже низькою масою тіла у Тулузькому й Тернопільському центрах, відповідно), що узгоджується з іншими авторами [128, 339].

Основні проблеми, які призводять до затримки постнатального розвитку передчасно народжених, пов'язані з особливостями вигодовування в ранньому неонатальному періоді, особливо щодо ентерального харчування (раннє штучне вигодовування із частими проявами інтолерантності, відсутність комплексних збагачувачів при грудному вигодовуванні). На сьогодні для попередження постнатального порушення розвитку дитини

Комітет ESPGHAN рекомендує методику агресивного харчування, як парентерального, так і ентерального [351]. Водночас, на показники фізичного розвитку в передчасно народжених немовлят позитивно впливає метод виходжування з кенгуруванням, зокрема, збільшуючи їх масу, довжину, окружність голови, а також покращуючи лактацію та показники грудного вигодовування на момент виписки із стаціонару чи на період 40–41 тижня постконцептуального віку [350, 352]. Літературні дані вказують також на покращення параметрів росту протягом першого року життя у немовлят, які отримували догляд за методом мати-кенгуру із контактом шкіра до шкіри [352, 353, 354].

Наше дослідження встановило, що показники грудного вигодовування на момент виписки із стаціонару були значно вищими у новонароджених, які отримували нейро-розвитковий догляд (75,5 % та 50 % у Варшавському та Тулузькому центрах) у порівнянні із стандартним доглядом (20,2 % у Тернопільському центрі), про що також свідчать дані літератури. Так, Udani R. та ін. показали вищі показники грудного вигодовування в діапазоні від 77 % до 100 % при використанні догляду за методом мати-кенгуру із контактом шкіра до шкіри порівняно зі стандартним доглядом (42-71 %) [136]. В одному із рандомізованих контрольованих досліджень доведено, що передчасно народжені немовлята, які виходжувалися за принципами нейро-розвиткового догляду, частіше мали виключно грудне вигодовування з його раннім початком та тривалим перебігом у порівнянні із дітьми, які отримували стандартний догляд [140].

Наступним завданням нашої науково-дослідної роботи було вивчення клінічної ефективності контакту шкіра до шкіри (КШШ), зокрема, таких його особливостей як регулярність, тривалість та термін початку у передчасно народжених немовлят із гестаційним віком ≤ 32 тижнів.

Результати нашого дослідження показали, що 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 ($p=0,043$).

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 ($p=0,025$).

Ефективність контакту шкіра до шкіри та його вплив на розвиток пізнього сепсису у передчасно народжених немовлят активно вивчається у літературі [140]. Однак, більшість цих досліджень проводили з передчасно народженими малюками, гестаційний вік яких був більше 28 тижнів, виключаючи екстремально недоношених немовлят, та порівнюючи результати між групами немовлят, які отримували контакт шкіра до шкіри та без нього [330]. При цьому не вивчалися особливості контакту шкіра до шкіри, а саме оптимального часу початку, ефективної тривалості впродовд дня тощо. Наше дослідження показало, що ранній початок контакту шкіра до шкіри протягом першого тижня життя значно знижує ризик виникнення пізнього сепсису в екстремально та дуже недоношених немовлят (у 6,5 разів (ВШ=0,15; 95 % ДІ 0,02-0,94; $p=0,043$) та у 6 разів (ВШ=0,17; 95 % ДІ 0,04-0,72; $p=0,016$), відповідно). Чим раніше дитина контактує з матір'ю, а отже, менше часу з медичним персоналом, тим швидше її організм колонізується непатогенною флорою матері, а, відповідно, меншим є ризик інфікування внутрішньо-лікарняними збудниками [355].

Питання про те, якою повинна бути оптимальна тривалість контакту шкіра до шкіри на добу для досягнення максимального ефекту, залишається відкритим у літературі. Feldman та ін. зазначили, що навіть 1 година контакту шкіра до шкіри на день може мати позитивні віддалені результати [147]. Abouelfetoh A. та ін. стверджували, що 2 години даної інтервенції достатньо для запобігання інфекції [356]. Наше дослідження показало, що тривалий щоденний контакт шкіра до шкіри, принаймні більше 3 годин на день, порівняно з менш як 3-ох годинним контактом, має кращі результати у зниженні ризику виникнення пізнього сепсису в екстремально (у 7 разів (ВШ=0,14; 95 % ДІ 0,02-0,83; $p=0,031$) та дуже недоношених немовлят (у 6 разів (ВШ=0,17; 95 % ДІ 0,04-0,72; $p=0,016$)). Подібні результати були отримані при порівнянні регулярного та нерегулярного контакту шкіра до шкіри (у 14,3 рази (ВШ=0,07; 95 % ДІ 0,01-0,67; $p=0,021$) для екстремально недоношених).

Регулярний і тривалий контакт шкіра до шкіри запобігає розвитку пізнього сепсису у передчасно народжених дітей кількома способами. Насамперед, контакт шкіра до шкіри має здатність впливати на бар'єрну функцію шкіри за рахунок зменшення трансепідермальної втрати води і збільшення гідратації рогового шару, тим самим знижує ризик інфікування. Дана інтервенція також підтримує термогенез дитини та запобігає розвитку гіпотермії, яка є значним фактором ризику тяжкої бактеріальної інфекції [136, 334]. Сприяючи контамінації шкіри дитини материнською флорою, контакт шкіра до шкіри зменшує ризик колонізації лікарняними збудниками. Доведено випадки деколонізації патогенної флори, зокрема, метицилін-оксацилінрезистентного стафілококу, у дітей, які мали контакт шкіра до шкіри із матір'ю, що вказує на здатність материнської непатогенної флори витіснити патогенну мульти-резистентну нозокоміальну флору [357].

Пізній сепсис – це складний патологічний процес, на який впливають різноманітні чинники як провокаційного, так і профілактичного характеру. За

результатами проведеного нами логістичного регресійного аналізу було визначено комбінацію факторів, які суттєво впливали на виникнення нозокоміального сепсису у дуже недоношених дітей. Це було поєднання тривалості парентерального харчування, як фактора, що сприяє виникненню пізнього сепсису та тривалого контакту шкіра до шкіри більше 3 годин на добу, як фактора, що запобігає його виникненню. Серед тих дітей, які тривалий час перебували на катетерозалежному парентеральному харчуванні та мали нетривалий контакт шкіра до шкіри (менше 3 годин на добу) був найвищий ризик виникнення пізнього сепсису у порівнянні з тими, у кого контакт шкіра до шкіри був короткочасним (менше 3 годин на добу). Водночас, у тих немовлят, які мали регулярний тривалий контакт шкіра до шкіри понад 3 години на добу і, навіть, тривале парентеральне харчування, ризик виникнення пізнього сепсису був значно нижчим.

Наші результати узгоджуються з даними інших авторів про те, що парентеральне харчування, як основна причина тривалого використання центральних катетерів, є суттєвим фактором нозокоміального сепсису у недоношених дітей [358]. Катетер-асоційовані інфекції посідають перше місце серед причин нозокоміального сепсису у недоношених дітей [329]. Schulman J. та ін. вказали, що частота бактеріємії внаслідок центральних внутрішньо-судинних катетерів становить 2,1 на 1000 катетер-днів [359].

Незважаючи на досягнення у виходжуванні передчасно народжених дітей, захворюваність на бронхолегеневу дисплазію не знижується, що призводить до тривалої госпіталізації, високих витрат на лікування, розвитку хронічного легеневого захворювання з несприятливими неврологічними наслідками [360]. Так, у передчасно народжених до 29 тижнів гестації показник даного захворювання складає 40 %, у групі немовлят із масою менше 1000 г частота бронхолегеневої дисплазії зростає до 35 % [361].

Наше дослідження встановило зв'язок між розвитком бронхолегеневої дисплазії та періодом ініціації контакту шкіра до шкіри. Випадки бронхолегеневої дисплазії спостерігалися значно рідше серед немовлят, у яких контакт шкіра до шкіри розпочинався на першому тижні життя, порівняно з тими, у кого дана інтервенція розпочиналась пізніше першого тижня ($p=0,015$). Доведено, що ранній контакт шкіра до шкіри у екстремально недоношених немовлят знижує ризик розвитку бронхолегеневої дисплазії в 11 разів ($ВШ=0,09$; 95 % ДІ 0,02–0,59; $p=0,011$).

Численні дослідження показують, що кенгурування, забезпечуючи серцево-респіраторну стабілізацію у передчасно народжених малюків, зменшує потребу в додатковій кисневій терапії та вентиляційній підтримці, а знижуючи рівень стресу, сприяє зниженню секреції прозапальних цитокінів. Усі ці механізми в сукупності запобігають розвитку гострого та хронічного пошкодження легень, які відповідають за розвиток бронхолегеневої дисплазії [140, 362]. Іншим важливим фактором, який сприяє розвитку даного захворювання, є інфекція, як пренатальна, так і нозокоміальна [363], частота виникнення яких також є меншою при застосуванні раннього, регулярного та тривалого контакту шкіра до шкіри.

Період ініціації контакту шкіра до шкіри також впливає на виникнення синдрому холестазу. Діти, у яких контакт шкіра до шкіри розпочинався після першого тижня життя, мали ознаки синдрому холестазу в 36,4% випадків, тоді як серед немовлят із раннім контакт шкіра до шкіри випадків холестазу не виявлено ($p=0,022$). Це можна пояснити тим, що при кенгуруванні змінюється симпатичний контроль нервової системи на парасимпатичний, який характеризується посиленням діяльності шлунково-кишкового тракту та покращенням моторики жовчевивідних шляхів [334].

Результати нашого дослідження показали, що тривале та регулярне кенгурування впливає також і на грудне вигодування, що узгоджується із авторами, які стверджують, що контакт шкіра до шкіри є ідеальним методом,

який сприяє ранньому та тривалому виключно грудному вигодовуванню [136, 364]. Ініціатива «Лікарня, доброзичлива до дитини» стверджує, що догляд за методом мати-кенгуру із контактом шкіра до шкіри є одним із «десяти кроків до успішного грудного вигодовування» [365]. Літературні дані стверджують, що виключно грудне вигодовування має місце, коли дитина стабільна і мати відчуває себе комфортно, що забезпечується контактом шкіра до шкіри [366]. Наше дослідження показує, що екстремально та дуже недоношені немовлята, у яких тривалість контакту шкіра до шкіри становила більше 3 годин на день, отримували грудне вигодовування до моменту виписки із стаціонару значно частіше, порівняно з дітьми, у яких контакт шкіра до шкіри тривав менше 3 годин на день ($p=0,043$ та $p=0,025$, відповідно). Доведено, що тривалий контакт шкіра до шкіри підвищує ймовірність тривалого грудного вигодовування у 7 разів (ВШ=7,00; 95 % ДІ 1,20-40,83; $p=0,031$) у екстремально недоношених немовлят та у 3,7 рази (ВШ=3,70; 95 % ДІ 1,16-11,86; $p=0,028$) у дуже недоношених.

Наші результати узгоджуються із результатами Кокранівського мета-аналізу, де зазначається, що контакт шкіра до шкіри за 20 хвилин до годування сприяє лактації [140] та з дослідженням Mahmood I. та ін, яке показало, що ранній контакт шкіра до шкіри значно подовжує виключно грудне вигодовування до місячного віку [367]. Інші автори зазначають, що дуже недоношені діти, які отримували триваліше догляд за методом мати-кенгуру із контактом шкіра до шкіри, отримували грудне вигодовування довше після виписки [368].

Було проведено логістичний регресійний аналіз з метою виокремлення найбільш важливих факторів, що впливають на грудне вигодовування у передчасно народжених немовлят, які мали контакт шкіра до шкіри із матерями. У модель логістичної регресії були включені характеристики, які як сприяють, так і негативно впливають на продовження грудного

вигодовування. Встановлено, що сукупність таких факторів, як тривалість лікування у ВІТН, тип вигодовування в стаціонарі та вік матері – найбільше впливають на пролонгацію грудного вигодовування у недоношених новонароджених із гестаційним віком менше 32 тижнів.

Перебування дитини у відділенні інтенсивної терапії новонароджених суттєво впливає на лактацію у матері, знижуючи ймовірність грудного вигодовування на момент виписки із стаціонару. Чим довше дитина потребує лікування у ВІТН, тим більше стресовим є це для батьків, зокрема, матері [369], негативно впливаючи на підтримку грудного вигодовування. Стрес, депресія та втома, пов'язані із перебуванням дитини у відділенні інтенсивної терапії, перешкоджають викиду окситоцину, що негативно впливає на лактацію [370]. Якщо порушується окситоциновий рефлекс, відбувається неповне спорожнення молочної залози, то це, врешті-решт, призведе до зниження регуляції його синтезу. Окрім цього, фізична розлука із немовлям та неможливість постійного перебування із ним, призводять до зниження синтезу та вивільнення окситоцину, що ще більше поглиблює процеси порушення лактації [371].

Вигодовування дитини материнським молоком під час перебування у стаціонарі виявилось вагомим предиктором грудного вигодовування на момент виписки з стаціонару та, ймовірно, пролонгації його після виписки, що свідчить про необхідність заохочувати матерів зберігати та стимулювати лактацію, зціджуючи грудне молоко в той час, коли дитина перебуває на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії та ще не в змозі прикладатися до грудей, смоктати. Незалежно від того, чи дитина смокче груди, чи мати зціджує грудне молоко, рівень пролактину та окситоцину у матері підвищується. Викид пролактину, пов'язаний з грудним смоктанням немовляти або зцідженням молока, можуть підтримувати продовження росту секреторної тканини в грудях матері протягом кількох тижнів або місяців після народження [372]. Тому, раннє, часте та ефективне годування груддю

або, як альтернатива, зцідження молока, є найважливішим фактором у встановленні нормальної лактації [373]. Встановлення добового обсягу молока від 750 до 1000 мл на 10–14 днів після пологів гарантує, що навіть якщо запас молока матері знизиться на 50 % під час госпіталізації немовляти, мати все одно матиме достатньо молока для годування передчасно народженої дитини на момент виписки [372]. Матерів слід заохочувати зціджувати молоко біля ліжка немовляти там, де вони можуть бачити, торкатися або тримати своїх немовлят під час зцідження молока, що пов'язано із збільшенням продукції та викидом окситоцину [373].

Вік матері, як предиктор грудного вигодовування, активно вивчається на сьогоднішній день, що пов'язано з підвищенням віку матері при перших пологах протягом останніх 20 років у більшості розвинених країн [374], та є дискутабельним питанням. Дослідження показало, що відсоток грудного вигодовування на момент виписки із стаціонару суттєво зростає із зростанням віку матері. Наші результати узгоджуються із деякими авторами, які стверджують, що старший вік матері достовірно асоціювався із раннім початком та тривалим грудним вигодовуванням [375]. У той же час дослідження Senarath U. et al. показали, що старший вік матері при перших пологах пов'язаний з меншою частотою виключно грудного вигодовування і його пізнім початком [376].

Контакт шкіра до шкіри є тісно пов'язаний і може чинити значний вплив на кожен із перелічених предикторів пролонгації грудного вигодовування. Дана інтервенція скорочує тривалість перебування дитини у відділенні інтенсивної терапії [140], а також підтримує лактацію під час перебування дитини у лікарні, і, таким чином, сприяє пролонгації грудного вигодовування до моменту виписки із стаціонару.

Доведено, що основною метою нейро-розвиткового догляду є забезпечення комфортного перебування малюка у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, максимально зменшуючи надмірні подразники,

больові відчуття, стресові впливи, забезпечуючи малюка лише позитивними стимулами відповідно до їх толерування, що в сукупності сприятиме правильному розвитку й дозріванню незрілої та вразливої нервової системи. Тому, наступними завданнями науково-дослідної роботи було вивчити особливості хронічного болю та стресу у передчасно народжених немовлят, що перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії Тернопільського перинатального центру, а також ефективність його корекції шляхом спільного перебування дитини із матір'ю та застосування регулярних контактів шкіра до шкіри. Відомо, що догляд за методом мати-кенгуру з контактом шкіра до шкіри, окрім багатьох інших переваг, може мінімізувати негативні наслідки стресу та сепарації дитини й матері у відділенні інтенсивної терапії [377, 378, 379]. Це перше національне та одне з перших міжнародних досліджень, яке вивчало рівень маркерів хронічного болю та стресу у передчасно народжених немовлят під час їхнього лікування у відділенні інтенсивної терапії, їх залежність від різних факторів, а також вплив контакту шкіра до шкіри на прояви стресу та болю.

Визначення маркерів болю й стресу, їх менеджмент у передчасно народжених немовлят включало оцінку клінічних особливостей та поведінкових проявів болю, його лабораторних показників. 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 хронічного болю, стресу та ефективності їх корекції визначали рівень маркерів болю й стресу (допаміну, кортизолу), а також гормонів, що їм протидіють (окситоцину, мелатоніну, серотоніну, β -ендорфіну) у сечі та слині до (базовий рівень) та після тривалого спільного перебування дитини із матір'ю, контакту шкіра до шкіри немовляти із матір'ю. У роботі використовувалися виключно неінвазивні методики забору зразків з метою запобігання виникнення додаткових болючих відчуттів у малюків, що відповідає

принципам розвиткового догляду, та, водночас, не впливає на результати дослідження.

Наше дослідження з'ясувало, що недоношені немовлята у відділенні інтенсивної терапії переживають хронічний стрес та біль, що підтверджується високими показниками шкали EDIN й підвищенням базового рівня кортизолу та допаміну. Надзвичайно та дуже недоношені новонароджені піддаються повторним болючим процедурам лікування та догляду протягом періоду швидкого розвитку мозку та програмування й формування стресових систем [163]. Сучасні літературні дані показують, що стрес, пов'язаний з неонатальним болем у новонароджених під час забору крові із п'ятки, офтальмологічного обстеження, фізикального обстеження та втручань з догляду, пов'язаний із підвищенням рівня кортизолу [380, 381]. Наше дослідження не було пов'язане з гострим процедурним болем, оскільки забір зразків проводився на фоні всіх рутинних процедур, тому отримані результати показників стресу та болю свідчать про їх хронічний перебіг.

За результатами клінічної оцінки болю у передчасно народжених немовлят виявлено, що у 55,5 % дітей показник шкали EDIN (Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né – шкала неонатального болю та дискомфорту) був вище 6 балів, що свідчить про інтенсивний хронічний біль у відділенні інтенсивної терапії новонароджених. Найбільш частою і вираженою клінічною ознакою болю були зміна виразу обличчя та порушений контакт немовляти із медичним персоналом.

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 недоношених новонароджених (5,0 [4,0; 6,0] балів), $N=13,24$; $p=0,001$, що підтверджує той факт, що гестаційний вік і реактивність на біль корелюють [382]. Інтенсивніший біль відмічався у немовлят із судомним синдромом ($p=0,003$). Вищі показники

болю спостерігалися у немовлят, які потребували інвазивної вентиляційної підтримки (6,0 [6,0; 7,0] балів проти 5,0 [5,0; 7,0] балів), у порівнянні з тими, хто її не потребував, однак, без достовірної різниці ($p=0,066$). Варто зазначити, що частина дітей, які перебували на ШВЛ, отримували седативну терапію.

Детальний аналіз показників стресу виявив, що рівень кортизолу асоціювався із гестаційним віком немовлят. Показники даного маркера були значно вищими в екстремально недоношених дітей, у порівнянні із дуже та помірно недоношеними. Відповідно, встановлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем кортизолу та гестаційним віком ($r=-0,22$; $p=0,017$). Виявлені зміни вказують, що немовлята з меншим гестаційним віком переживають більш виражений стрес у відділенні інтенсивної терапії, що узгоджується з результатами іншим авторів. Зокрема, van Dokkum N. та співавтори показали аналогічну асоціацію хронічного стресу із гестаційним віком у передчасно народжених дітей, оціненого за допомогою шкали стресорів у новонароджених (NISS (Neonatal Infant Stressor Scale) [383].

Результати даного проспективного дослідження виявили обернену кореляцію між рівнем кортизолу та оцінкою за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилині ($r=-0,23$; $p=0,011$ та $r=-0,29$; $p=0,002$), що вказує на високий рівень стресу у немовлят із низькими показниками шкали Апгар та узгоджується із результатами інших дослідників [383]. Передчасно народжені немовлята із низькими показниками за шкалою Апгар отримують первинну реанімацію у пологовій залі та інтенсивну неонатальну допомогу протягом перших годин життя [163, 164], що може служити додатковим пусковим механізмом надмірної стресової відповіді з тривалим перебігом. Відомо, що рівень смертності, захворюваності, а відтак, частоти неонатальних втручань та ускладнень є значно вищим у передчасно народжених немовлят із низькими показниками за шкалою Апгар [384, 385].

Встановлено, що такі фактори, як важкі дихальні розлади та потреба передчасно народжених дітей у штучній вентиляції легень найчастіше асоціювалися із підвищеним рівнем кортизолу, як гормону стресу, та одного з маркерів болю – допаміну. Спостерігалася також пряма кореляційна залежність між рівнем кортизолу та тривалістю ШВЛ ($r=0,44$; $p=0,011$). Показники β -ендорфіну та серотоніну достовірно не відрізнялися у немовлят, які потребували інвазивної вентиляції, у порівнянні з невентильованими пацієнтами, однак, рівень протибольових та антистресових маркерів серотоніну та β -ендорфіну були взаємопов'язаними ($r=0,76$; $p<0,001$) у дітей, які потребували механічної вентиляції. Підвищений рівень допаміну й кортизолу та однонаправленість протибольових та антистресових маркерів у дітей на ШВЛ лабораторно підтверджує те, що механічна вентиляція є стресом та супроводжується болем для передчасно народжених немовлят. Отримані результати узгоджується з іншими авторами, які зазначали, що інвазивна вентиляція легень є стресовим досвідом для новонароджених і призводить до змін нейроендокринних параметрів, показників болю та фізіологічних реакцій [386]. Немає даних про те, наскільки болючою та стресовою є інвазивна вентиляція легень сама по собі, але вона супроводжується великою кількістю потенційно болючих втручань, таких як інтубація, реінтубація, часті ендотрахеальні аспірації, ураження шкіри через зміни клейових матеріалів [387]. Вважається, що допоміжна вентиляція легень у новонароджених призводить до хронічного болю, який пов'язаний із несприятливими віддаленими наслідками [386].

Наше дослідження показало, що рівень β -ендорфіну достовірно асоціювався із наявністю судомного синдрому. Отримані результати вказують на те, що нейропептидні системи, окрім прямого анальгезуючого та заспокійливого ефекту [388], відіграють вирішальну роль у модуляції збудливості нейронів [389, 390]. Так, рівень β -ендорфіну становив 24,88

(15,61; 35,15) пг/мл у немовлят з судомним синдромом проти 32,80 (21,97; 54,78) пг/мл ($p=0,039$) у дітей, котрі не мали судом.

Рівень серотоніну не асоціювався з наявністю судомного синдрому, однак, виявлено, що за наявності судомного синдрому у передчасно народжених дітей рівень серотоніну корелював із рівнем β -ендорфіну ($r=0,60$; $p<0,001$). За даними літератури, природні опіюїдні пептиди проявляють як проконвульсивну, так і протисудомну дію, беручи участь у спонтанному купуванні судом. Протисудомна дія описується частіше. Дані сучасної літератури свідчать про значне підвищення концентрації β -ендорфіну у плазмі крові у дорослих осіб із судомним синдромом, також встановлено, що його концентрація була пов'язана з частотою судомних нападів і тривалістю захворювання [391]. В той же час, при дослідженні рівня β -ендорфіну в спинномозковій рідині дітей з інфантильними спазмами (синдром Веста), автори виявили його достовірне зниження [392]; аналогічний напрямок змін виявлений й у нашому дослідженні.

Цікавими виявилися результати показників маркерів хронічного болю та стресу у передчасно народжених двійнят, які достовірно відрізнялися від показників у немовлят, народжених від одноплідної вагітності. Так, рівні допаміну були значно нижчі, а рівень β -ендорфіну – достовірно вищим у двійнят. Достовірної різниці показників серотоніну у немовлят, народжених від одноплідної вагітності та двійнят, не відмічалось ($p=0,073$). Однак, спостерігався позитивний кореляційний зв'язок між рівнями β -ендорфіну та серотоніну у передчасно народжених двійнят ($p<0,001$). Наші дані узгоджуються із результатами дослідження *Vadiee Z. et al.*, які показали, що спільне перебування малюків-близнят асоціювалося із достовірним зменшенням неонатального болю. Автори показали, що показники гострого болю за шкалою PIPP та рівень кортизолу у слині при проведенні проколу п'ятки були значно нижчими у групі, немовлят, що спільно перебували [393]. Вважається, що спільне перебування покращує корегуляцію близнюків, їх

фізіологічну стабільність, зменшує потребу в кисні, покращує ріст і розвиток, а також зменшує тривалість госпіталізації [394]. Крім того, спільне перебування двійнят забезпечує тактильну, нюхову, слухову стимуляцію та може зменшити реакцію на біль у передчасно народжених дітей [395]. У нашому дослідженні не було мети вивчити вплив спільного перебування двійнят на маркери хронічного болю та стресу, однак, двійнята часто перебували разом, що, ймовірно, вплинуло на інтенсивність хронічного болю та стресу. Двійнята під час внутрішньоутробного життя ділять маленький, комфортний простір матки, у якому їхні тіла знаходяться дуже близько одне до одного. Таким чином, наявність поруч близнюка може мати заспокійливий ефект для передчасно народжених немовлят [393].

Оцінка окисного стресу у передчасно народжених дітей показала, що рівень прооксиданта 8-епі-простагландину був значно вищим у екстремально недоношених немовлят порівняно з тими, хто народився після 28 тижнів гестації (42,20 [41,74; 55,95] пг/мл проти 36,14 [27,71; 44,79] пг/мл, $p=0,047$). За даними літератури, передчасно народжені діти особливо вразливі і схильні до оксидативних порушень через високу потребу в енергії для їхнього росту, високу концентрацію незв'язаного з білком заліза і незрілість антиоксидантних систем [396]. Крім того, екстремально недоношені немовлята піддаються найбільшій кількості болючих процедур, пов'язаних з більш тривалим перебуванням у відділенні інтенсивної терапії новонароджених. Повторна аферентна ноцицептивна активність призводить до збільшення продукції вільних радикалів, яка не може бути збалансованою незрілою антиоксидантною системою даної когорти немовлят [397]. Літературні дані показують взаємозв'язок окисного стресу із неонатальним болем [398, 399]. Одне з нещодавніх досліджень Perrone та співавторів підтвердило значне підвищення концентрації біомаркерів окисного стресу у відповідь на больовий стрес у новонароджених [398].

Особливої уваги заслуговують результати показників рівня мелатоніну у передчасно народжених немовлят. Враховуючи важливу участь даного нейрогормону у нейропротекції й нейропластичності, а також його антиоксидантні та протибольові властивості, вивчення особливостей секреції мелатоніну у передчасно народжених немовлят є надзвичайно важливим. Результати нашого дослідження показали, що такі фактори як гестаційний вік, оцінка за шкалою Апгар та наявність респіраторного дистрес-синдрому найчастіше асоціюються із зниженою секрецією мелатоніну у передчасно народжених дітей. Навпаки, маса тіла при народженні, вид пологів, наявність раннього сепсису та внутрішньошлункових крововиливів, застосування штучної вентиляції легень істотно не пов'язані зі змінами секреції мелатоніну.

Дане проспективне дослідження показало, що концентрації мелатоніну у сечі екстремально та дуже недоношених немовлят, були нижчими порівняно з помірно недоношеними немовлятами та прямо пропорційно корелювали із гестаційним віком ($r=0,23$; $p=0,012$). Значна різниця в концентрації мелатоніну в сечі між надзвичайно недоношеними дітьми та помірно недоношеними новонародженими, вказує на те, що власне екстремально недоношені діти найбільше досвідчують знижену секрецію мелатоніну. Наші дані узгоджуються із мультицентровим дослідженням, що вивчало рівень мелатоніну у 209 доношених та недоношених немовлят різного гестаційного віку та показало збільшення концентрації мелатоніну із гестаційним віком у новонароджених при народженні [400]. Автори виявили значно нижчі концентрації мелатоніну в плазмі та сечі у немовлят, народжених до 34-ого тижня гестації, у порівнянні з тими, що народжені після 34 тижнів. Суттєвої різниці в концентраціях мелатоніну між надзвичайно недоношеними немовлятами та дуже недоношеними немовлятами не спостерігалось [400], що також співпадає з нашими результатами. Окрім того, за допомогою множинної регресії встановлено, що

гестаційний вік є найбільш значущим серед усіх інших предикторів рівня мелатоніну в сечі у недоношених дітей. Літературні дані свідчать, що немовлята з меншим терміном гестації мають тривалий період дефіциту мелатоніну [401]. Окрім цього, автори зазначають, що концентрація мелатоніну у жінок під час вагітності також зростає із збільшенням терміну гестації, і особливо, рівень мелатоніну прогресивно збільшується після 32 тижня гестації [402]. Літературні дані також повідомляють про взаємозв'язок концентрації мелатоніну із гестаційним віком, зокрема доведеним є нижчий рівень мелатоніну у недоношених новонароджених як у плазмі [400, 403], так і в сечі [400] у порівнянні із доношеними малюками.

Низькі рівні мелатоніну у передчасно народжених дітей, особливо екстремально та дуже недоношених, здебільшого пов'язані з такими факторами: вплив яскравого освітлення у відділенні інтенсивної терапії, який перешкоджає утворенню мелатоніну [400, 404], взаємодії медикаментів, зокрема кофеїну, дофаміну, бензодіазепіну, які впливають на метаболізм мелатоніну [402], і незрілість печінкового метаболізму [401]. Незрілість нервової системи передчасно народжених малюків, яка контролює секрецію мелатоніну, також призводить до його зниження у цієї категорії немовлят [400]. Відомо також, що хронічний стрес, якому піддаються новонароджені у відділеннях інтенсивної терапії, призводить до активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що впливає на особливості утворення мелатоніну, зменшуючи його секрецію [405]. Результатами нашого дослідження доведено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем мелатоніну у сечі та стресовим гормоном кортизолом у слині передчасно народжених немовлят у відділенні інтенсивної терапії ($r=-0,35$; $p=0,000$), що підтверджує взаємозв'язок хронічного стресу із секрецією мелатоніну.

За результатами нашого дослідження показано, що низькі показники за шкалою Апгар на 1-ій та 5-ій хвилинах асоціювалися із нижчим рівнем мелатоніну ($r=0,27$; $p=0,02$ та $r=0,32$; $p=0,000$), що може бути пов'язаним із

зниженою нейроендокринною активністю епіфізу в умовах порушеної адаптації на тлі морфо-функціональної незрілості передчасно народжених дітей. У доношених новонароджених, навпаки, відмічається підвищення секреції мелатоніну у відповідь на низку несприятливих подій, зокрема, таких як, гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку, асфіксію, що свідчить про більш інтенсивну нейроендокринну активність епіфізу в умовах стресової адаптації та розцінюється як захисний механізм [406, 407].

Отримані результати показали нижчі рівні мелатоніну у передчасно народжених немовлят з респіраторним дистрес-синдромом. Перш за все, ми пояснюємо цю різницю тим фактом, що респіраторний дистрес-синдром асоціюється з меншим гестаційним віком [408], а мелатонін, за нашими результатами, позитивно корелює з гестаційним віком. Окрім того, застосування оксигенотерапії при РДС призводить до надмірної продукції активних форм кисню та виснаження антиоксидантів у незрілому організмі [409]. Є невелика кількість досліджень щодо вивчення рівня мелатоніну при респіраторному дистрес-синдромі. Munoz-Нoуos А. та співавтори виявили підвищені концентрації мелатоніну у 35 новонароджених з РДС і вказали, що такі зміни можуть служити захисним механізмом проти окисного стресу [403]. Проте, багато авторів досліджували ефективність екзогенного мелатоніну при даному захворюванні у передчасно народжених немовлят, який вводили як ентерально, так і парентерально. Ці дослідження показали, що мелатонін покращує клінічні результати та знижує окисний стрес, рівень сироваткових прозапальних інтерлейкінів у новонароджених із респіраторним дистрес-синдромом [401, 411]. Це свідчить про те, що ендогенна секреція мелатоніну у передчасно народжених малюків, особливо екстремально і дуже недоношених, є недостатньою для повної реалізації його захисних властивостей в організмі.

Наше дослідження не виявило достовірної різниці в концентрації мелатоніну у дітей різних вагових категорій, а також не було встановлено

достовірної кореляції між його рівнем і масою тіла при народженні. Однак, Muñoz-Hoyos A. et al. виявили, що рівень мелатоніну у новонароджених позитивно корелює з масою тіла при народженні. Однак, вони обстежували як передчасно народжених, так і доношених немовлят з масою тіла від 870 г до 4400 г [403].

В ході дослідження за допомогою ROC-аналізу встановлено, що рівень мелатоніну у сечі нижче відповідних порогових значень в ранньому неонатальному періоді може слугувати надійним предиктором несприятливих віддалених наслідків в пізньому неонатальному періоді, таких як бронхолегенева дисплазія, ретинопатія передчасно народжених дітей та пізній сепсис. Отримані результати показують, що рівень мелатоніну у сечі нижче 3,71 нг/мл асоціювався із розвитком бронхолегеневої дисплазії, показники нижче 3,58 нг/мл асоціювалися з ретинопатією, нижче 3,79 нг/мл – з виникненням пізнього неонатального сепсису. Це підтверджує той факт, що при недостатній кількості мелатоніну і так незрілий організм передчасно народжених немовлят не здатен забезпечити повноцінний антиоксидантний та протизапальний захист аби попередити розвиток ураження органів-мішеней окисного стресу [412, 413, 414]. Дані щодо визначення ендogenous мелатоніну та його ефективності у профілактиці бронхолегеневої дисплазії є обмежені, проте багато авторів досліджували ефективність екзогенного мелатоніну при респіраторному дистрес-синдромі [401, 411] та сепсисі [415, 416] у передчасно народжених немовлят. Ці дослідження показали, що мелатонін знижує окисний стрес і рівень сироваткових прозапальних інтерлейкінів у новонароджених із РДС й сепсисом та покращує клінічні результати завдяки його антиоксидантній дії відтак, знижуючи ризик розвитку бронхолегеневої дисплазії [411, 417].

Стрес і біль у відділенні інтенсивної терапії вимагають пошуку науково обґрунтованих втручань, які б ефективно зменшили їх інтенсивність та негативні наслідки для немовлят. Тому, наступним завданням нашого

дослідження було вивчити ефективність спільного перебування дитини із матір'ю та застосуванням регулярних контактів шкіра до шкіри, як основної складової розвіткового догляду. Наше дослідження є першим, у якому визначено вплив контакту шкіра до шкіри на лабораторні маркери хронічного болю та стресу. Отримані результати показують ефективність контакту шкіра до шкіри як немедикаментозної стратегії для полегшення болю й зниження стресу у недоношених новонароджених під час лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених.

Зниження рівня допаміну, як маркера аферентної системи сприйняття болю, та підвищення рівня β -ендорфіну й серотоніну, як маркерів низхідних гальмівних шляхів у відповідь на контакт шкіра до шкіри, вказує на те, що дана інтервенція допомагає у зниженні чутливості до сприйняття болю, а також в купуванні больового синдрому. Проведене дослідження показало, що у передчасно народжених немовлят високими є показники допаміну та кортизолу, рівень яких знижувався після контакту шкіра до шкіри (104,80 [132,20; 183,70] пг/мл проти 85,99 [69,35; 112,20] пг/мл, $p < 0,001$; 0,330 [0,150; 0,800] мкг/дл проти 0,122 [0,068; 0,223] мкг/дл, $p < 0,001$; 31,53 [16,29; 57,22] нг/мл проти 24,21 [9,96; 30,60] нг/мл, $p < 0,001$ до та після інтервенції для допаміну, кортизолу у слині та кортизолу у сечі, відповідно). Отримані результати свідчать, що передчасно народжені діти, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії з численними болючими маніпуляціями, відокремлені від батьків у ранньому неонатальному періоді переживають біль та стрес, що підтверджено також і клінічно за допомогою шкали хронічного болю EDIN. В той же час рівень β -ендорфіну та серотоніну, як модуляторів болю є низьким у порівнянні з показниками після інтервенції (29,87 [20,61; 46,94]) пг/мл та 40,09 [26,81; 70,63] пг/мл, $p = 0,009$ для β -ендорфіну та 25,49 [20,45; 40,08] нг/мл та 22,30 [15,13; 31,65] нг/мл, $p = 0,011$ – для серотоніну). Це узгоджується з іншими авторами та підтверджує особливості розвитку болю у цієї когорти

немовлят, а саме аферентні системи сприйняття болю, маркером яких є допамін, повністю функціонують уже з 24 тижнів вагітності; однак, регулююча нейроендокринна системи, маркерами якої є β -ендорфін та серотонін, які модулюють сенсорний досвід, можуть бути незрілими у недоношених дітей [162, 418]. У зв'язку з цим сприйняття болю та відповідь на стрес можуть бути сильнішими у недоношених немовлят через незрілість низхідних гальмівних шляхів [168]. Хоча раніше вважалося, що новонароджені мають пригнічену, знижену, незрілу реакцію на біль, тепер є очевидним та доведеним, що недоношені та доношені новонароджені мають нейроанатомічні шляхи від периферії до кори, необхідні для ноцицепції [168], а результати нашого дослідження підтверджують це лабораторно.

Ефективність контакту шкіра до шкіри у купуванні болю доведена й іншими авторами. Однак, усі ці дослідження проводили вивчення ефективності даної інтервенції на зниження процедурного болю. Так, Johnston C. та ін, оцінюючи фізіологічні та поведінкові показники болю довели, що контакт шкіра до шкіри є ефективним втручанням при виконанні однократно болючої процедури [175]. Декілька досліджень встановили, що контакт шкіра до шкіри має позитивний вплив на стабілізацію фізіологічних параметрів (варіабельність серцевого ритму, насичення киснем), тривалість негативної мімічної активності та плачу, нижчі показники профілю болю за шкалою PIPP та зміни активності головного мозку під ЕЕГ-моніторингу при заборі крові із п'ятки у передчасно народжених немовлят [334, 419, 420, 421]. Дані сучасної літератури показують також, що грудне вигодовування під час методу Кенгуру посилює цілющі анальгезуючі ефекти [422], так само як і годування зцідженим грудним молоком [423]. Доведено також, що контакт шкіра до шкіри між немовлям і матір'ю допомагає збільшити час дитини без плачу, стан сну і скорочення часу плачу [334], які ймовірно пов'язані із

болем чи стресом. З іншого боку, відомо, що стан спокійного сну пов'язаний зі зниженою реакцією на біль [424].

Результати нашого дослідження показали, що контакт шкіра-до-шкіри також зменшує рівень гормонального стресу у передчасно народжених немовлят, підвищуючи рівень окситоцину (38,20 [28,78; 56,04] пг/мл та 57,00 [36,55; 88,49] пг/мл, $p=0,008$ – до та після інтервенції) й мелатоніну (3,92 [2,46; 6,08] нг/мл та 5,48 [3,41; 9,09], $p=0,003$, відповідно) з одночасним зниженням рівня кортизолу. Окситоцин виражає свій анксиолітичний та анальгезуючий ефект шляхом «перемикання» вегетативної нервової системи з симпатичного до парасимпатичного домінування [334, 425]. Доведено, що контакт шкіра до шкіри між батьками і малюком забезпечує безперервний нефазний дотик до всього тіла, а також батьківське тепло, серцебиття, дихальні рухи грудної клітки, запах тіла та голос. Ці компоненти кенгурування є унікальним способом взаємодії між батьками та немовлям, і служать заспокійливою стимуляцією для новонароджених під час інвазивних процедур. Під час контакту шкіра до шкіри активуються С-аферентні волокна, імпульси від стимуляції яких надходять до інсулярної кори – центральної частини лімбічної ділянки головного мозку, активуючи окситоцинергічну систему з вивільненням гормону окситоцину [334, 377, 425, 426].

Позитивні кореляційні зв'язки між окситоцином, β -ендорфіном та серотоніном до та після контакту шкіра до шкіри, встановлені у нашому дослідженні, підтверджують взаємозв'язок даних нейро-ендокринних маркерів та узгоджуються із результатами інших авторів [427]. Так, Henderson A. та ін. вказують, що окситоцин підвищує рівень ендорфінів з подальшою нейтралізацією наслідків стресу та болю [427]. Літературні дані зазначають, що контакт шкіра до шкіри може викликати вроджену відповідь тактильного рецептора, який регулює вагусний тонус і вивільнення ендогенних опіатів, окситоцину та бета-ендорфінів [424, 428], що і спостерігалось у наших

пацієнтів. Деякі автори стверджують, що контакт шкіра до шкіри може пригнічувати ноцицептивні реакції в мозку недоношених [334, 429, 430]. Також є дані, які свідчать про те, що простий дотик модулює специфічні ноцицептивні реакції у дорослих [431]. Qiu J. та співавтори показали, що терапія музикою в поєднанні з дотиком зменшує реакцію на біль у передчасно народжених недоношених новонароджених шляхом підвищення концентрації β -ендорфіну [432].

Наше дослідження показало, що рівень кортизолу знижується одночасно з підвищенням рівня окситоцину у відповідь на контакт шкіра до шкіри. Наукові дані свідчать про те, що окситоцин, який вивільняється з окситоцинергічних нервів, впливає на вісь гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, знижуючи рівень кортизолу, а також пригнічує активність симпато-адрено-медулярної системи [334, 377, 433]. Отримані результати узгоджуються з результатами досліджень інших авторів, які вивчали стрес-регуляторний ефект контакту шкіра до шкіри. Так, Gitau R. та ін., виявили, що рівень кортизолу у передчасно народжених малюків знижувався на 70 % протягом 20 хвилин після початку контакту шкіра до шкіри [434]. El-Farragh R. та ін. досліджували ефективність контакту шкіра до шкіри протягом 60 і 120 хвилин на день протягом 7 послідовних днів у передчасно народжених немовлят із гестаційним віком від 31 до 35 тижнів у порівнянні зі звичайним неонатальним доглядом і показали, що рівень кортизолу в слині значно знижувався у групах, які отримували контакт шкіра до шкіри [379]. Lyngstad L. T. та ін. показали, що передчасно народжені немовлята мали набагато нижчий рівень стресу при зміні підгузників, якщо перебували у контакті шкіра до шкіри з батьками, порівняно з тими, хто перебував у кювезі чи ліжечку [435].

Багато авторів вивчали стрес у передчасно народжених немовлят шляхом визначення гормону стресу кортизолу, і лише в невеликій кількості публікацій представлено дослідження рівня кортизолу та окситоцину.

Результати нашого дослідження узгоджуються з Vittner D. та ін., які виявили, що 60-хвилинний контакт шкіра до шкіри супроводжується підвищенням рівня окситоцину в слині та зниженням рівня кортизолу в слині немовляти порівняно з початковим рівнем. Вони також показали, що немовлята з вищим рівнем окситоцину мають тіснішу та синхронну взаємодію з батьками, що позитивно впливає на когнітивний розвиток дитини [425]. Подібним чином, Weber A. та ін. довели, що рівень окситоцину в плазмі немовляти зростав на 17 % за кожні додаткові 10 хвилин контакту шкіра до шкіри [196]. Інші автори показали, що контакт шкіра до шкіри має не тільки ранній ефект щодо зниження стресу, але також підвищує стресостійкість шляхом зниження стресової реактивності під час подальшого спостереження, особливо через 3 місяці та через 10 років [147].

Uvnas-Moberg K. та колеги встановили, що регулярні та повторювані сеанси контакту шкіра до шкіри можуть призвести до безперервного стрес-буферного анксиолітичного ефекту для недоношених немовлят у відділенні інтенсивної терапії [377], тоді як позбавлення приємного материнського дотику у новонароджених може призвести до токсичного стресу, з яким пов'язана низка порушень розвитку немовлят [436]. Тому відомий ключовий вислів професора Нільса Бергмана: «Ніколи не розлучайте маму та її новонародженого малюка. Переваги ще більш важливі для передчасно народженої дитини» [436], слід взяти за основу рутинної неонатологічної практики.

Аналіз показників хронічного болю та стресу показав множинні кореляційні зв'язки, які вказують на взаємозв'язок стресу та болю у передчасно народжених немовлят, а також на взаємний вплив стресових та антистресових маркерів. Позитивні кореляційні зв'язки між рівнем допаміну та кортизолу ($r=0,49$; $p=0,003$) підтверджують, що біль та стрес у передчасно народжених немовлят є взаємопов'язаними процесами. Віддиференціювати стрес і біль у неонатальному періоді досить важко [183]. Вважається, що

будь-яке больове відчуття є стресовим, але не кожен стрес є болучим. Вважається, що стрес є важливим фактором, який впливає на те, як немовлята сприймають біль і реагують на нього [437]. Деякі автори дійшли висновку, що раннє та часте відчуття болю у наймолодших немовлят було пов'язане з розвитком постійного стресового стану [181]. Дослідження Jones L. та співавторів виявило, що госпіталізовані новонароджені, які вже зазнали стресу через навколишнє середовище відділення інтенсивної терапії новонароджених та сепарації із батьками, мають набагато більш виражену реакцію болю в мозку, що встановлено за допомогою ЕЕГ-моніторингу після звичайного клінічного проколювання шкіри, ніж немовлята, які не переживали стресу [437]. Kommers та його колеги виявили, що рівень окситоцину у відповідь на контакт шкіра-до-шкіри залежав від початкового рівня комфорту. Вони повідомляють, що у немовлят, які почувалися більш комфортно на початковому рівні, спостерігалось підвищення рівня окситоцину під час контакту шкіра до шкіри, тоді як у немовлят, які відчували більший дискомфорт на початковому рівні, показник окситоцину під час контакту шкіра до шкіри був знижений [438].

В той же час доведено, що тривалі та регулярні контакти шкіра до шкіри, знижуючи стрес у немовлят, зменшують також і відчуття хронічного болю. Позитивні кореляційні зв'язки до та після контакту шкіра-до-шкіри між β -ендорфіном та серотоніном ($r=0,73$; $p=0,000$ та $r=0,65$; $p=0,000$ відповідно), β -ендорфіном та окситоцином ($r=0,75$; $p=0,000$ та $r=0,75$; $p=0,000$), окситоцином та серотоніном ($r=0,57$; $p=0,000$ та $r=0,45$; $p=0,005$) теж підтверджують це.

Встановлено також позитивний кореляційний зв'язок між рівнем кортизолу у сечі та слині ($r=0,54$; $p=0,0005$). Отримані результати вказують на те, що обидва неінвазивних методи визначення даного маркера стресу у

передчасно народжених немовлят можуть використовуватися у неонатальній практиці.

Сепарація немовляти із матір'ю після передчасних пологів не лише токсично впливає на дитину. Не менш важливою на сьогодні є проблема материнського стресу, який відчувають жінки після передчасних пологів, коли їх немовля потрапляє у відділення інтенсивної допомоги. Наше дослідження показало, що матері передчасно народжених дітей переживають значний стрес, пов'язаний із госпіталізацією малюка у відділення інтенсивної терапії, що визначено шляхом оцінки рівня материнського стресу за допомогою шкали оцінки батьківського стресу: ВІТН (PSS: NICU), розробленої Miles M. [289] та підтверджено лабораторно шляхом визначення рівня стресового гормону кортизолу.

Результати нашого дослідження показують, що матері відчувають виражений (90 матерів – 73,8 %) та помірний (32 матері – 26,2 %) рівень стресу, визначеного за допомогою опитувальника, у зв'язку з перебуванням їхньої дитини у відділенні інтенсивної терапії, що узгоджується з літературними даними [265, 272, 439, 440]. Загальний рівень стресу у матерів за шкалою батьківського стресу: ВІТН становив $(3,46 \pm 0,71)$ бали. Підвищений рівень кортизолу у слині вказує, що разом із психологічними змінами у матерів, стрес супроводжується та підтверджується гормональним дисбалансом. Передчасні неочікувані пологи з необхідністю госпіталізації недоношеного малюка у відділенні інтенсивної терапії новонароджених мають виражений негативний вплив, оскільки порушують природню адаптацію до батьківства, формування психоемоційного взаємозв'язку мати-дитина, та змушують батьків пристосовуватись до батьківської ролі у стресовому середовищі [268, 439, 441]. З клінічної точки зору, важливо знати про відчуття батьків, коли вони стикаються з труднощами, пов'язаними з госпіталізацією немовляти у ВІТН [191].

Вивчаючи фактори стресу, що впливають на матерів, виявлено, що порушення батьківської ролі було найбільш стресовим ($4,20 \pm 0,79$), менш стресовими були фактори, описані у блоці запитань, що стосувалися зовнішнього вигляду та поведінки немовлят ($3,51 \pm 0,91$), найнижчий рівень стресу у матерів викликали звукові та світлові подразники у ВІТН ($2,28 \pm 0,95$); $p_{(S1-S2)} < 0,001$, $p_{(S1-S3)} < 0,001$, $p_{(S2-S3)} < 0,001$. Наші дані узгоджуються з іншими дослідниками, які стверджують, що порушення батьківської ролі є найвагомим [265, 282, 369]. Аналізуючи відповіді матерів на кожне запитання шкали оцінки батьківського стресу: ВІТН, було виявлено, що найважче матері переносять неможливість повноцінно виконувати материнську роль, а саме неможливість захистити свою дитину від болю та неприємних маніпуляцій, допомогти їй полегшити перебування у відділенні реанімації, неможливість повноцінно доглядати за дитиною, а також розлуку з малюком. Останній фактор дуже важливий, особливо в перші дні життя, оскільки в цей період формується і зміцнюється зв'язок матері та немовляти, що необхідно для подальшого гармонійного розвитку дитини [442, 443]. Також відчуття безсилля та безпорадності можуть ще більше посилити тривогу, депресію та розгубленість батьків [191, 444].

Проведене дослідження виявило виражений вплив частоти відвідувань матір'ю малюка у відділенні інтенсивної терапії на материнський стрес: чим частіше мати відвідує немовля, тим менший стрес вона відчуває. Сучасна література описує, що часті візити та тривале перебування з дитиною сприяють розвитку здорового взаємозв'язку мати-немовля, а також пом'якшують прояви стресу, пов'язаного з відділенням інтенсивної терапії. Коли спілкування між персоналом і батьками є регулярним, батьки часто відвідують дитину у відділенні інтенсивної терапії та беруть активну участь у її догляді, зменшується відчуття розлуки та покращується психосоціальне благополуччя батьків [445, 446].

На другому місці після порушення батьківської ролі серед причин материнського стресу були вигляд та поведінка немовлят. Найбільш стресовим для матерів у цьому блоці запитань було бачити дитину, страждаючу від болю, що узгоджується із вище наведеним найбільш стресовим фактором у блоці запитань «Порушення батьківської ролі», а також, коли немовля має дихальні розлади та потребує вентиляційної підтримки. Потреба інвазивної вентиляції достовірно асоціювалася із високими показниками загального рівня материнського стресу ($p=0.042$) та високими показниками стресу, пов'язаного з виглядом та поведінкою немовляти ($p=0,016$), що узгоджується з іншими авторами [191, 280, 447]. Високий рівень стресу у матерів, викликаний виглядом і поведінкою немовлят, можна пояснити тим, що передчасно народжені діти фізіологічно незрілі, дуже чутливі до впливу факторів зовнішнього середовища, проявляють специфічні поведінкові реакції, а також їх стан переважно нестабільний, що істотно відрізняє їх від доношених новонароджених [266]. Поведінка недоношеної дитини зазвичай характеризується ознаками дезадаптації та стресу. Високі показники загального стресу та стресу, пов'язаного з блоками «Порушення батьківської ролі», «Вигляд і поведінка немовлят» при наявності у дитини неонатальних судом, підтверджують виражений стрес та тривогу у матері [442].

Середовище відділення інтенсивної терапії було найменш стресовим фактором у нашому та інших дослідженнях [265, 266, 282], за винятком раптових звуків алармів монітора, які все таки викликали досить значний стрес у матерів ($3,05 \pm 1,38$). Це можна пояснити тим фактом, що в епоху сучасних технологій батьки швидше пристосовуються до середовища відділення інтенсивної терапії, і, відповідно, сприймають його як частину комплексного догляду за своїми дітьми [266].

Особливості материнського стресу, виявлені у дослідженні за допомогою шкали батьківського стресу у відділенні інтенсивної терапії

новонароджених, узгоджуються з результатами інших авторів [265, 266, 369, 445]. Деякі відмінності спостерігалися щодо материнського стресу, викликаного виглядом та поведінкою дитини. Так, у нашому дослідженні найбільш стресовим був фактор відчуття болю немовлям, дещо менш стресовим – незвичне чи порушене дихання дитини та застосування респіраторної підтримки у дитини, в той час як Turner M. et al. визначили «синці та порізи на дитині та зміну кольору дитини», як основний фактор стресу для матерів щодо вигляду та поведінки немовлят, за яким слідував фактор відчуття болю за засмучення немовля [448].

За результатами нашого дослідження, рівень стресу у матерів залежить від їх віку. Зокрема, матері старші 35 років більше страждають від стресу, та особливо чутливі до дії стресових факторів блоку «Вигляд і поведінка немовляти», що виявлено також у роботах інших авторів [449]. Старші за віком матері належать до групи підвищеного ризику від початку вагітності, що спричиняє зростання рівня стресу при передчасних пологах. Позитивний кореляційний зв'язок рівня стресу, асоційованого з блоком «Звукові і світлові подразники у ВІТН» та віком матері підтверджено сучасними дослідженнями [278]. Однак, на сьогодні це питання залишається дискусійним, оскільки, є повідомлення, що і молоді матері переживають високий рівень стресу [191, 449], в той же час, за результатами інших досліджень, рівень стресу та негативні відчуття у матерів не пов'язані з віком [450].

Матері, у яких були старші діти, мали достовірно вищі показники стресу, пов'язаного з порушенням батьківської ролі, порівняно із першородячими жінками ($p=0,045$). Однак, Kawafha M. et al. зазначають, що рівень стресу є вищим у батьків, які вперше відчувають батьківство, порівняно з батьками, у яких більше однієї дитини [451].

За результатами нашого дослідження, гестаційний вік і маса тіла при народженні не корелюють із рівнем материнського стресу, що узгоджується з результатами Woodward L. та ін. [441]. Однак, деякі дослідження зазначають,

що низька вага при народженні, пов'язана з екстремальним ступенем незрілості та її високими медичними ризиками, може збільшити рівень стресу батьків [191].

Отримані результати встановили, що високі показники загального батьківського стресу та стресу, асоційованого з блоком «Вигляд і поведінка немовляти» корелюють з тривалістю лікування у відділенні інтенсивної терапії, що узгоджується з дослідженням Foligno S. та ін. [283].

Перебування немовляти у відділенні інтенсивної терапії провокує тривогу та страх у матері, які впливають на лактацію та успішність грудного вигодовування [452, 453]. За результатами нашого дослідження, матері, які продовжували грудне вигодовування на момент виписки з стаціонару, відмічали низькі показники стресу щодо питань блоку «Порушення батьківської ролі», що підтверджує унікальність грудного вигодовування як для підтримки взаємозв'язку між матір'ю та дитиною, так і зменшення материнського стресу [283, 454, 455]. У літературі поодинокими є дані, щодо впливу стресу у матерів, немовлята яких знаходяться у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, на лактацію та грудне вигодовування. Foligno I. та співавтори визначили, що високі показники стресу, оціненого за шкалою оцінки батьківського стресу: ВІТН втричі зменшують частоту грудного вигодовування [283], що узгоджується із нашими даними.

Дослідження рівня гормонального стресу у матерів, чії діти перебували у відділенні інтенсивної терапії, виявило підвищений рівень кортизолу, що узгоджується з іншими авторами [433, 456]. Аналогічно дослідженню у немовлят, ми також вивчили, як змінюються показники стресу у матерів у відповідь на контакт шкіра до шкіри із немовлям. Результати дослідження показали, що контакт шкіра до шкіри зменшує стрес у матерів передчасно народжених дітей, достовірно знижуючи рівень кортизолу в слині (0,188 [0,110; 0,361] мкг/дл – до інтервенції проти 0,096 [0,077; 0,156]) мкг/дл – після інтервенції, $p < 0,001$), що узгоджується з іншими

авторами [433, 456]. Матері часто зазначають, що найбільше стресу викликає неможливість тримати та обіймати дитину. Тому контакт шкіра до шкіри, який дозволяє мамі тримати малюка на грудях, відчувати кожен його рух і серцебиття, безсумнівно, принесе матері не тільки задоволення, але й допоможе зменшити стрес та посилити почуття материнської ролі [457, 458, 459].

Результати нашого дослідження свідчать про важливість менеджменту психологічних аспектів батьків передчасно народжених немовлят у відділенні інтенсивної терапії та необхідність враховувати фактори, які потенційно можуть посилити материнський стрес, а також про необхідність залучення психологів до команд перинатального догляду [460]. Високі показники материнського стресу, пов'язаного із порушенням батьківської ролі вказують на необхідність залучати матерів до догляду за немовлям, заохочувати та підтримувати фізичний контакт та емоційну близькість між матір'ю та дитиною, заохочуючи метод мати-кенгуру з частим і триваливим контактом шкіра до шкіри, ставити роль батьків у центрі догляду під час лікування в інтенсивній терапії. Одне з найбільших мультицентрових досліджень показало, що сімейний інтегрований догляд зменшує материнський стрес у відділенні інтенсивної терапії, зокрема, стрес, пов'язаний зі зміною та порушенням батьківської ролі [282].

На підставі отриманих результатів було запропоновано сучасну модель виходжування передчасно народжених дітей – у вигляді неонатальної інтегральної моделі нейро-розвиткового догляду, основним компонентом якої є регулярний та тривалий контакт шкіра-до-шкіри немовляти із матір'ю. Складові нейро-розвиткового догляду включають: 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. Контакт шкіра 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 грудне вигодовування та оптимізуючи харчування дитини.

Тому, заключним етапом дослідження було оцінити ефективність запропонованої моделі шляхом вивчення результатів виходжування немовлят. Було вивчено ранні та віддалені наслідки у передчасно народжених немовлят у періоді неонатального віку та у скоригованому віці 24-30 місяців після виписки з лікарні.

Аналіз ранніх результатів виходжування передчасно народжених немовлят, які отримували нейро-розвитковий догляд із контактом шкіра до шкіри відповідно до створеної інтегральної нейро-розвиткової моделі догляду показав, що пізній сепсис спостерігався достовірно рідше у немовлят групи розвиткового догляду у порівнянні з групою стандартного догляду як серед екстремально, так і дуже недоношених дітей (42,10 % проти 76,20 %, $p=0,049$ та 11,11 % проти 22,4 %, $p=0,041$, відповідно). Значно нижчою була також частота внутрішньошлункових крововиливів I та II ступенів у дуже недоношених немовлят групи розвиткового догляду у порівнянні з аналогічною когортою немовлят, які отримували стандартний догляд (12,50 % проти 28,60 %, $p=0,009$). Достовірно меншою була тривалість госпіталізації у немовлят обох вікових підгруп групи розвиткового догляду у порівнянні із групою стандартного догляду ($p=0,037$ та $p=0,000$ для екстремально та дуже недоношених новонароджених). З'ясовано, що

виходжування передчасно народжених немовлят із використанням запропонованої моделі знижує ризик розвитку пізнього сепсису в 4,4 рази (ВШ=0,23; 95 % ДІ 0,06-0,88; $p=0,032$) у екстремально недоношених дітей та у 2,7 рази (ВШ=0,37; 95 % ДІ 0,15-0,93; $p=0,034$) у дуже недоношених дітей; внутрішньошлуночкових крововиливів I та II ст. у 2,7 рази (ВШ=0,36; 95 % ДІ 0,16-0,81; $p=0,014$) у дуже недоношених новонароджених.

Немовлята, які виходжувалися за допомогою запропонованої моделі мали значно кращі показники фізичного розвитку у порівнянні із групою стандартного догляду. Так, затримка постнатального фізичного розвитку (маса при виписці < 10-го перцентиля) достовірно рідше спостерігалася у екстремально та дуже недоношених немовлят групи розвиткового догляду у порівнянні із немовлятами групи стандартного догляду (26,32 % проти 57,1 %; $p=0,048$ та 9,72 % проти 37,8 %; $p=0,061$, відповідно). Кращим був і добовий приріст маси тіла у немовлят обох вікових підгруп групи розвиткового догляду ((21,54 ± 4,96) г проти (18,31 ± 2,99) г, $p=0,041$ – серед екстремально недоношених дітей й (22,85 ± 4,90) г проти (18,57 ± 4,87) г, $p=0,000$ – серед дуже недоношених немовлят. Зросла й частка немовлят, зокрема серед екстремально недоношених, які при виписці із стаціонару продовжували грудне вигодовування (47,22 % проти 30,61 %, $p=0,020$).

Доведено, що виходжування передчасно народжених немовлят із використанням запропонованої моделі нейро-розвиткового догляду знижує ризик постанатальної затримки фізичного розвитку у 5 разів (ВШ=0,20; 95 % ДІ 0,05-0,81; $p=0,024$) та 5,5 разів (ВШ=0,18; 95 % ДІ 0,07-0,43; $p<0,001$) у екстремально та дуже недоношених малюків, відповідно, та підвищує ймовірність тривалого грудного вигодовування у дуже недоношених дітей у 2 рази (ВШ=2,03; 95 % ДІ 1,08-3,81; $p=0,028$).

Усі отримані результати щодо ранніх наслідків виходжування передчасно народжених немовлят із використанням запропонованої моделі нейро-розвиткового догляду узгоджуються із результатами першої частини

дослідження, де проводився ретроспективний порівняльний аналіз результатів виходжування передчасно народжених малюків у Тернопільській області (на той період часу, коли використовували стандартний догляд для передчасно народжених) та провідних неонатологічних клінік Європейських країн, зокрема Варшавського неонатального центру у Польщі, де немовлята у догляді мали елементи розвиткового догляду та Тулузького неонатального центру у Франції, де передчасно народжені діти виходжувалися із застосуванням комплексної програми нейро-розвиткового догляду для новонароджених. Отримані дані вказують, що завдяки впровадженню інтегральної нейро-розвиткової моделі догляду за передчасно народженими немовлятами вдалося покращити ранні результати виходжування цієї когорти новонароджених та наблизити наші результати до результатів провідних Європейських клінік.

Проводячи катамнестичне спостереження за досліджуваною групою немовлят, які виходжувалися відповідно до створеної інтегральної нейро-розвиткової моделі догляду, було виявлено покращення їх розвиткового статусу. Оцінка розвиткового статусу за допомогою опитувальника ASQ-3 показала, що немовлята групи розвиткового догляду у порівнянні із групою стандартного догляду у скоригованому віці 24-30 місяців мали достовірно вищі показники середнього загального балу ($p=0,012$), а також і окремих сфер розвитку, зокрема, мовленнєвого ($p=0,043$), розвитку великої та дрібної моторики ($p=0,001$ та $0,012$ відповідно) й особистісно-соціального розвитку й соціальної взаємодії ($p=0,06$).

Доведені достовірні кореляційні зв'язки показників сфер розвитку передчасно народжених немовлят у катамнезі із рівнем кортизолу у слині та мелатоніну у сечі у неонатальному періоді свідчать, що перенесений стрес у відділенні інтенсивної терапії, який супроводжувався підвищенням стресових гормонів та зниженням антистресових, асоціюється із порушенням розвитку передчасно народжених малюків. Так, доведено, що рівень

мелатоніну позитивно корелював із загальним показником опитувальника ASQ-3 ($r=0,39$; $p=0,017$) та 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 ($r=0,35$; $p=0,038$). Водночас, гормон стресу кортизол обернено корелював із показниками сфер мовного розвитку ($r=0,46$; $p=0,023$) та особистісно-соціального розвитку й соціальної взаємодії дитини ($r=-0,52$; $p=0,008$). Встановлені достовірні кореляційні зв'язки вказують на те, що дані маркери, визначені в неонатальному періоді можуть бути предикторами розвитку статусу в катамнезі.

Отримані результати узгоджуються із дослідженнями, які виявили, що стрес у ранньому віці під час критичних періодів розвитку нервової системи у передчасно народжених дітей впливає на розвиток мозку, змінюючи його структуру, а також поведінку, моторику та реактивність немовляти на стрес [208]. Vinall J. та ін., досліджуючи особливості розвитку нервової системи у шкільному віці у передчасно народжених малюків, які не мали уражень нервової системи, дослідили, що вплив стресу у відділенні інтенсивної терапії значною мірою прогнозує дозрівання та мієлінізацію білої речовини [461].

Серед немовлят групи розвитку догляду значно рідше мала місце тяжка неврологічна патологія (дитячий церебральний параліч та розлади аутистичного спектру, $p=0,049$), виражена затримка у сфері спілкування ($p=0,012$), дрібної моторики ($p=0,031$), вміння вирішення проблеми ($p=0,049$) та особистісно-соціального розвитку й соціальної взаємодії ($p=0,031$) у порівнянні із групою стандартного догляду, що узгоджується з результатами інших дослідників [339, 462].

Дослідники зазначають, що передчасно народжені діти, які в неонатальному періоді отримували розвитковий догляд у порівнянні із стандартним, мали достовірно кращі результати у когнітивній та емоційній сферах неврологічного розвитку у дитячому, дошкільному та шкільному віці

[76, 462, 463]. За результатами Кокранівського мета-аналізу, передчасно народжені немовлята, які отримували інтервенції розвиткового догляду, мали також кращі показники моторного розвитку в ранньому дитячому віці [464]. G. McAnulty та співавтори показали значно вищі показники індексів розумового розвитку (Mental development index (MDI) та психомоторного розвитку (Psychomotor development index (PDI) за шкалою Бейлі у передчасно народжених немовлят у скорегованому віці 9 місяців. Крім того, автори зазначали, що лише 18 % немовлят з розвитковим доглядом у неонатальному періоді, мали показники MDI нижче середніх значень у скоригованому віці 9 місяців у порівнянні із 52 % немовлят, що отримували стандартний догляд [463].

Ефективність застосування розвиткового догляду полягає у позитивному впливу кожного з його компонентів на розвиток сенсорної системи та поведінкових реакцій дитини. Фундаментальним, найважливішим компонентом розвиткового догляду є контакт шкіра до шкіри, який підтримує та об'єднує усі складові нейро-розвиткового догляду. Ранній контакт шкіра до шкіри забезпечує пластичність мозку немовляти та має прямий нейро-протекторний ефект, покращує когнітивну функцію, підтримуючи оптимальний розвиток мозку та полегшуючи адаптацію дитини до позаутробного життя, що в подальшому сприяє саморегуляції немовляти [462]. Діти з групи розвиткового догляду мали тісний контакт з матір'ю, починаючи з перших днів життя [63], що створює цілюще середовище для новонародженого у відділенні інтенсивної терапії [334], дає можливість налагодити взаємозв'язок немовляти з батьками, надаючи їм активну роль у догляді. Зважаючи на всі ці позитивні ефекти, контакт шкіра-до-шкіри сприяє оптимальному розвитку мозку, забезпечуючи правильний та задовільний ріст, розвиток передчасно народженої дитини [63].

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 ($p=0,012$), холестази ($p=0,012$) 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

відчувають 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 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 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 ВІТН 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 інтервенції, $p < 0,001$).

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 внутрішньошлункових 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller A-B, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018;52:3-12. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003.
2. WHO. Preterm birth. 2018. Available from: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
3. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2019;7(1):e37-e46. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0.
4. Знаменська ТК, Марушко РВ, Дудіна ОО, Воробйова ОВ. Основні тенденції стану здоров'я новонароджених України. *Сучасна педіатрія*. 2022;2(122):5-14. doi 10.15574/SP.2022.122.5
5. Знаменська ТК, Марушко РВ, Дудіна ОО, Воробйова ОВ, Руденко НГ, Знаменська МА та ін. Регіональні особливості стану здоров'я новонароджених в Україні (за даними державної і галузевої статистики, перинатального аудиту «MATRIX – BABIES»). *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2022; 2(44):4-12. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.1>
6. Похилько ВІ, Траверсе ГМ, Цвіренко СМ, Жук ЛА, Оскоменко ММ. Передчасно народжені діти: сучасний погляд на постнатальну адаптацію та стан здоров'я у ранньому віці. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016;1(2):22-27.
7. Яблонь О, Бондаренко Т, Власенко В, Бедрій Н, Шовкопляс Н. Ураження головного мозку у передчасно народжених дітей – пацієнтів відділення інтенсивної терапії новонароджених. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2022;1(43):4–8. doi.org/10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.1

8. Do CHT, Kruse AY, Wills B, Sabanathan S, Clapham H, Pedersen FK, et al. Neurodevelopment at 2 years corrected age among Vietnamese preterm infants. *Arch Dis Child*. 2020;105:134-40. doi:10.1136/archdischild-2019-316967
9. Jois RS. Understanding long-term neurodevelopmental outcomes of very and extremely preterm infants: A clinical review. *Aust J Gen Pract*. 2019;48:26-32. doi:10.31128/AJGP-04-18-4545
10. Hee Chung E, Chou J, Brown KA. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants: a recent literature review. *Transl Pediatr*. 2020 Feb;9(Suppl 1):S3-S8. doi: 10.21037/tp.2019.09.10.
11. Morgan AS, Mendonça M, Thiele N, David AL. Management and outcomes of extreme preterm birth. *BMJ*. 2022;376:e055924. doi: 10.1136/bmj-2021-055924.
12. Pierrat V, Marchand-Martin L, Marret S, Arnaud C, Benhammou V, Cambonie G., et al; EPIPAGE-2 writing group. Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. 2021 Apr 28;373:n741. doi: 10.1136/bmj.n741.
13. Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, Bann CM, Wyckoff MH, DeMauro SR, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. *JAMA*. 2022;327(3):248-263. doi: 10.1001/jama.2021.23580.
14. You J, Shamsi BH, Hao MC, Cao C-H, Yang W-Y. A study on the neurodevelopment outcomes of late preterm infants. *BMC Neurol*. 2019;19:108. doi:10.1186/s12883-019-1336-0
15. Wolke D, Johnson S, Mendonca M. The life course consequences of very preterm birth. *Ann Rev Develop Psychol*. 2019;1:69-92. doi:10.1146/annurev-devpsych-121318-084804
16. Hollanders JJ, Schaëfer N, Van Der Pal SM, Oosterlaan J, Rotteveel J, Finken MJJ; on behalf of the Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. Long-

term neurodevelopmental and functional outcomes of infants born very preterm and/or with a very low birth weight. *Neonatology*. 2019;115:310-9. doi:10.1159/000495133

17. Jois RS. Understanding long-term neurodevelopmental outcomes of very and extremely preterm infants: A clinical review. *Aust J Gen Pract*. 2019 Jan-Feb;48(1-2):26-32. doi: 10.31128/AJGP-04-18-4545.

18. Bolk J, Farooqi A, Hafström M, Åden U, Serenius F. Developmental Coordination Disorder and Its Association With Developmental Comorbidities at 6.5 Years in Apparently Healthy Children Born Extremely Preterm. *JAMA Pediatr*. 2018;172(8):765-774. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1394.

19. Twilhaar ES, Wade RM, de Kieviet JF, van Goudoever JB, van Elburg RM, Oosterlaan J, et al. Cognitive outcomes of children born extremely or very preterm since the 1990s and associated risk factors: A meta-analysis and meta-regression. *JAMA Pediatr*. 2018;172(4):361-367. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.5323

20. Bilgin A, Wolke D. Regulatory Problems in Very Preterm and Full-Term Infants Over the First 18 Months. *J Dev Behav Pediatr*. 2016;37(4):298-305. doi: 10.1097/DBP.0000000000000297.

21. Allotey J, Zamora J, Cheong-See F, Kalidindi M, Arroyo-Manzano D, Asztalos E, et al. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG*. 2018;125:16-25. doi: 10.1111/1471-0528.14832 pmid: 29024294.

22. Lammertink F, Vinkers CH, Tataranno ML, Benders MJNL. Premature Birth and Developmental Programming: Mechanisms of Resilience and Vulnerability. *Front. Psychiatry*. 2021;11:531571. doi: 10.3389/fpsy.2020.531571

23. Als H, McAnulty GB. The Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) with Kangaroo Mother Care (KMC): Comprehensive Care for Preterm Infants. *Curr Womens Health Rev*. 2011;7(3):288-301. doi: 10.2174/157340411796355216.

24. Als H, Butler S. Neurobehavioral development of the preterm infant. In R Martin, A Fanaroff, M Walsh (eds), *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant* (8th ed). St. Louis: Mosby. 2011;2: 1057-1074.
25. Franck LS, O'Brien K. The evolution of family-centered care: From supporting parent-delivered interventions to a model of family integrated care. *Birth Defects Res.* 2019;111(15):1044-1059. doi: 10.1002/bdr2.1521.
26. O'Brien K, Robson K, Bracht M, Cruz M, Lui K, Alvaro R, FICare Study Group and FICare Parent Advisory Board. Effectiveness of family integrated care in neonatal intensive care units on infant and parent outcomes: A multicentre, multinational, cluster-randomised controlled trial. *Lancet Child and Adolescent Health.* 2018;2(4):245–254. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30039-7.
27. World Health Organisation. *Classifications International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11)*. Geneva: WHO; 2018. Available from: <https://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/>
28. Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H, Goffinet F. Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction.* 2015;44(8):723–731. doi: 10.1016/j.jgyn.2015.06.010.
29. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol.* 2017;41(7):387-391. doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.009
30. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull. World Health Organ [Internet].* 2010;88(1):31-38. doi: 10.2471/BLT.08.062554.
31. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic

analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162–72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.

32. Norman M, Hallberg B, Abrahamsson T, Björklund LJ, Domellöf M, Farooqi A, et al. Association between year of birth and 1-year survival among extremely preterm infants in Sweden during 2004-2007 and 2014-2016. *JAMA*. 2019;321:1188-99. doi:10.1001/jama.2019.2021 pmid:30912837

33. Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, EPIPAGE-2 Writing Group. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr*. 2015;169:230. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3351

34. Антипкін ЮГ, Знаменська ТК, Марушко РВ, Дудіна ОО, Лапшин ВФ, Власов ОО. Стан медичної допомоги новонародженим в Україні. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2020;4(38):5–24. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.1>

35. WHO methods and data sources for country-level causes of death 2000-2019. December, 2020. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghe2019_cod_methods.pdf

36. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Black RE. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015 Jan 31;385(9966):430-40. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61698-6.

37. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022; 6(2):106–115. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00311-4

38. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, Patel RM, Smith PB, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human

Development Neonatal Research Network. Survival and neurodevelopmental outcomes among periviable infants. *N Engl J Med.* 2017;376(7):617-628. doi:10.1056/NEJMoa1605566

39. Santhakumaran S, Statnikov Y, Gray D, Battersby C, Ashby D, Modi N, on behalf of the Medicines for Neonates Investigator Group. Survival of very preterm infants admitted to neonatal care in England 2008–2014: time trends and regional variation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(3):F208–F215. doi: 10.1136/archdischild-2017-312748

40. Stensvold HJ, Klingenberg C, Stoen R, et al; Norwegian Neonatal Network. Neonatal morbidity and 1-year survival of extremely preterm infants. *Pediatrics.* 2017;139(3):e20161821. doi:10.1542/peds.2016-1821

41. McGowan EC, Vohr BR. Neurodevelopmental follow-up of preterm infants: what is new? *Pediatr Clin North Am.* 2019;66:509-23. doi:10.1016/j.pcl.2018.12.015

42. Woythaler M. Neurodevelopmental outcomes of the late preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24:54-9. doi:10.1016/j.siny.2018.10.002

43. Яблонь ОС, Саврун ТІ, Назарчук НМ, Сергета ДП, Холод ЛП та ін. Особливості перебігу неонатального періоду у передчасно народжених дітей з масою тіла < 1500 г залежно від стану плаценти. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2020;2(36):37-44. DOI: 10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.4.

44. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health.* 2014;128(5):399–403. doi: 10.1016/j.puhe.2014.03.010.

45. Johnson S, Marlow N. Early and long-term outcome of infants born extremely preterm. *Arch Dis Child.* 2017;102:97–102. doi: 10.1136/archdischild-2015-309581.

46. Morgan AS, Zeitlin J, Kallen K, Draper ES, Maršál K, Norman M, et al. Birth outcomes between 22-26 weeks' gestation in national population-based

cohorts from Sweden, England and France. *Acta Paediatr.* 2022;111(1):59-75. doi: 10.1111/apa.16084.

47. Morgan AS, Foix L'Helias L, Diguisto C, Marchand-Martin L, Kaminski M, Khoshnood B, et al. Intensity of perinatal care, extreme prematurity and sensorimotor outcome at 2 years corrected age: evidence from the EPIPAGE-2 cohort study. *BMC Med* 2018;16(1):227. doi: 10.1186/s12916-018-1206-4 pmid: 30514388

48. Cheong JLY, Anderson PJ, Burnett AC, Roberts G, Davis N, Hickey L, et al.; Victorian Infant Collaborative Study Group. Changing neurodevelopment at 8 years in children born extremely preterm since the 1990s. *Pediatrics.* 2017;139(6):e20164086. doi: 10.1542/peds.2016-4086 pmid: 28814550

49. Spittle AJ, Cameron K, Doyle LW, Cheong JL; Victorian Infant Collaborative Study Group. Motor Impairment Trends in Extremely Preterm Children: 1991-2005. *Pediatrics.* 2018;141(4):e20173410. doi: 10.1542/peds.2017-3410.

50. Serenius F, Blennow M, Maršál K, Sjörs G, Källen K, EXPRESS Study Group. Intensity of perinatal care for extremely preterm infants: outcomes at 2.5 years. *Pediatrics.* 2015;135:e1163-72. doi: 10.1542/peds.2014-2988

51. Marlow N, Ni Y, Lancaster R, Suonpera E, Bernardi M, Fahy A, et al. No change in neurodevelopment at 11 years after extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021;106:418-24. doi: 10.1136/archdischild-2020-320650.

52. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and metaanalysis. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(6):509–519. doi: 10.1111/dmcn.12080.

53. Sellier E, Platt MJ, Andersen GL, Krägeloh-Mann I, De La Cruz J, Cans C; Surveillance of Cerebral Palsy Network. Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(1):85–92. doi: 10.1111/dmcn.12865.

54. Doyle LW, Spittle A, Anderson PJ, Cheong JLY. School-aged neurodevelopmental outcomes for children born extremely preterm. *Arch Dis Child*. 2021;106:834-8. doi: 10.1136/archdischild-2021-321668.

55. Reid SM, Meehan E, McIntyre S, Goldsmith S, Badawi N, Reddihough DS, Australian Cerebral Palsy Register Group. Temporal trends in cerebral palsy by impairment severity and birth gestation. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(Suppl 2):25-35. doi: 10.1111/dmcn.13001.

56. VandenBerg KA. Individualized developmental care for high risk newborns in the NICU: a practice guideline. *Early human Development*. 2007;83:433–442. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.03.008.

57. Agrawal S, Rao SC, Bulsara MK, Patole SK. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;142(3):e20180134. doi: 10.1542/peds.2018-0134.

58. Lavery C, Syrtees A, O’Sullivan R, Sutherland D, Jones C, Richards C. The prevalence and profile of autism in individuals born preterm: a systematic review and meta-analysis. *J Neurodev Disord*. 2021;13(1):41. doi: 10.1186/s11689-021-09382-1.

59. Franz AP, Bolat GU, Bolat H, Matijasevich A, Santos IS, Silveira RC, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and very preterm/very low birth weight: a meta-analysis. *Pediatrics* 2018;141(1):e20171645. doi: 10.1542/peds.2017-1645.

60. Mansson J, Stjernqvist K. Children born extremely preterm show significant lower cognitive, language and motor function levels compared with children born at term, as measured by the Bayley-III at 2.5 years. *Acta Paediatrica*. 2014;103(5):504–511. doi: 10.1111/apa.12585.

61. Linsell L, Johnson S, Wolke D, O’Reilly H, Morris JK, Kurinczuk JJ, et al. Cognitive trajectories from infancy to early adulthood following birth before 26 weeks of gestation: a prospective, population-based cohort study. *Arch Dis Child*. 2018;103:363-70. doi: 10.1136/archdischild-2017-313414

62. Kerr-Wilson CO, Mackay DF, Smith GCS, Pell JP. Meta-analysis of the association between preterm delivery and intelligence. *J Public Health (Oxf.)*. 2012;34(2):209–216. doi: 10.1093/pubmed/fdr024.

63. Altimier L, Phillips R. The Neonatal Integrative Developmental Care Model: Advanced Clinical Applications of the Seven Core Measures for Neuroprotective Family-centered Developmental Care. *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 2016;16(4):230-244. <https://doi.org/10.1053/j.nainr.2016.09.030>

64. Sarapuk IM, Pavlyshyn HA., Lacina L, Królak-Olejniak B. Neurodevelopmental care of preterm babies and its key elements. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2017;3(1):26–33. <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2017.1.7063>

65. Als H, Lawhon G. Theoretical perspective for developmentally supportive care. In: Kenner C, McGrath JM, editors. *Developmental care of newborns and infants: A guide for health professionals*. St. Louis: Mosby 2004. p. 47–58.

66. Graven SN. Sound and the developing infant in the NICU. Conclusions and recommendations for care. *J Perinatol*. 2000;20:88–93. doi: 10.1038/sj.jp.7200444.

67. Als H, Duffy FH, McAnulty GB, Rivkin MJ, Vajapeyam S, Mulkern RV, et al. Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics*. 2004;113(4):846-857. doi: 10.1542/peds.113.4.846.

68. Als H. Program Guide- Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP): An Education and Training Program for Health Care Professionals. Boston, Copyright, NIDCAP Federation International. (updated 2015).

69. McGrath JM, Cone S, Samra HA. Neuroprotection in the preterm infant: further understanding of the short- and long-term implications for brain development. *Newborn Infant Nurs Rev*. 2011;11:109-112. <https://doi.org/10.1053/j.nainr.2011.07.002>

70. Pierrat V, Coquelin A, Cuttini M, Khoshnood B, Glorieux I, Claris O, et al; EPIPAGE-2 Neurodevelopmental Care Writing Group. Translating Neurodevelopmental Care Policies Into Practice: The Experience of Neonatal ICUs in France-The EPIPAGE-2 Cohort Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Oct;17(10):957-967. doi: 10.1097/PCC.0000000000000914.

71. Symington A, Pinelli J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(2):CD001814. doi: 10.1002/14651858.CD001814.pub2.

72. Vanderveen JA, Bassler D, Robertson CM, Kirpalani H. Early interventions involving parents to improve neurodevelopmental outcomes of premature infants: a meta-analysis. *J Perinatol*. 2009 May;29(5):343-51. doi: 10.1038/jp.2008.229.

73. Peters KL, Rosychuk RJ, Hendson L, Côté JJ, McPherson C, Tyebkhan JM. Improvement of short- and long-term outcomes for very low birth weight infants: Edmonton NIDCAP trial. *Pediatrics*. 2009;124(4):1009–1020. doi: 10.1542/peds.2008-3808.

74. Petty J, van den Hoogen A. Brain Development, Promoting Sleep and Well-Being in the Context of Neonatal Developmental Care. In: Petty, J., Jones, T., van den Hoogen, A., Walker, K., Kenner, C. (eds) *Neonatal Nursing: A Global Perspective*. 2022. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-91339-7_15

75. Montiroso R, Prete AD, Bellù R, Tronick E, Borgatti R, Neonatal Adequate Care for Quality of Life (NEO-ACQUA) Study Group. Level of NICU quality of developmental care and neurobehavioral performance in very preterm infants. *Pediatrics*. 2012;129(5):e1129–e1137. doi: 10.1542/peds.2011-0813

76. Soleimani F, Azari N, Ghiasvand H, Shahrokhi A, Rahmani N, Fatollahierad S. Do NICU developmental care improve cognitive and motor outcomes for preterm infants? A systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):67. doi: 10.1186/s12887-020-1953-1.

77. Ouladsahebmadarek E, Hasanpour S, Hosseini MB, Mirghafourvand M, Heidarabadi S, Jafarabadi MA. Effect of developmental care on preterm neonates' neurodevelopmental outcomes at 12 months of age. *Iranian J Neonatol.* 2020;11:7–14.

78. McAnulty G, Duffy FH, Kosta S, Weisenfeld N, Warfield S, Butler SC, et al. School age effects of the Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program for preterm medically low-risk preterm infants: Preliminary findings. *Journal of Clinical Neonatology.* 2012;1(4):184-94. doi: 10.4103/2249-4847.105982.

79. Lavallée A, De Clifford-Faugère G, Garcia C, Oviedo ANF, Héon M, Aita M. Part 1: Narrative overview of developmental care interventions for the preterm newborn. *Journal of Neonatal Nursing.* 2019;25(1):3-8. <https://doi.org/10.1016/j.jnn.2018.08.008>

80. Altimier L, Kenner C, Damus K. The wee care neuroprotective NICU program (wee care): the effect of a comprehensive developmental care training program on seven neuroprotective core measures for family-centered developmental care of premature neonates. *Newborn Infant Nurs. Rev.* 2015;15:6–16.0

81. Santos J, Pearce SE, Stroustrup A. Impact of hospital-based environmental exposures on neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27:254–260. doi: 10.1097/MOP.000000000000190.

82. Morag I, Ohlsson A. Cycled light in the intensive care unit for preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD006982. doi: 10.1002/14651858.CD006982.pub4.

83. Khalesi N, Khosravi N, Ranjbar A, Godarzi Z, Karimi A. The effectiveness of earmuffs on the physiologic and behavioral stability in preterm infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;98:43–47. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.04.028.

84. Abdeyazdan Z, Ghasemi S, Marofi M, Berjis N. Motor responses and weight gaining in neonates through use of two methods of earmuff and receiving silence in NICU. *Scientific World Journal*. 2014;2014:864780. doi: 10.1155/2014/864780.

85. White RD, on behalf of the Consensus Committee on Recommended Design Standards for Advanced Neonatal Care. Recommended standards for newborn ICU design, 9th edition. *J Perinatol*. 2020;40(Suppl 1):2–4. doi.org/10.1038/s41372-020-0766-2

86. Dykes F, Thomson G, Gardner C, Hall Moran V, Flacking R. Perceptions of European medical staff on the facilitators and barriers to physical closeness between parents and infants in neonatal units. *Acta Paediatr*. 2016;105(9):1039-46. doi: 10.1111/apa.13417.

87. Altimier L. Mother and child integrative developmental care model: a simple approach to a complex population. *Newborn Infant Nurs Rev*. 2011;11:105-108. <https://doi.org/10.1053/j.nainr.2011.06.004>

88. Del Fabbro A, Cain K. Infant mental health and family mental health issues. *Newborn Infant Nurs Rev*. 2016;16(4):281-284. <https://doi.org/10.1053/j.nainr.2016.09.020>

89. McKechnie L. Family-integrated care in the neonatal unit. *Infant*. 2016;12:79-81.

90. Lavallée A, Aita M, Bourbonnais A, De Clifford-Faugere G. Effectiveness of early interventions for parental sensitivity following preterm birth: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2017;6(1):62. doi: 10.1186/s13643-017-0459-x.

91. Welch MG, Myers MM, Grieve PG, Isler JR, Fifer WP, Sahni R, et al. Electroencephalographic activity of preterm infants is increased by Family Nurture Intervention: a randomized controlled trial in the NICU. *Clin. Neurophysiol*. 2014;125:675–684. doi: 10.1016/j.clinph.2013.08.021

92. Welch MG, Stark RI, Grieve PG, Ludwig RJ, Isler JR, Barone JL, et al. Family nurture intervention in preterm infants increases early development of cortical activity and independence of regional power trajectories. *Acta Paediatr.* 2017;106:1952–1960. doi: 10.1111/apa.14050.

93. Bastani F. Effect of family-centered care on improving parental satisfaction and reducing readmission among premature infants: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2015;9(1):SC04–SC08. doi.org/10.7860/JCDR/2015/10356.5444

94. Yu Y-T, Hsieh W-S, Hsu C-H, Lin Y-J, Lin C-H, Hsieh S, et al. Family-centered care improved neonatal medical and neurobehavioral outcomes in preterm infants: Randomized controlled trial. *Physical Therapy.* 2017;97(12):1158–1168. doi.org/10.1093/ptj/pzx089

95. Bergman N. The neuroscience of birth – and the case for zero separation. *Curationis.* 2014;37:1-4. doi: 10.4102/curationis.v37i2.1440

96. Coughlin M. Trauma-informed Care in the NICU: Evidence-based Practice Guidelines for Neonatal Clinicians. 2017. Springer, New York, NY.

97. Jeba AJ, Kumar SS, Sosale S. Effect of positioning on physiological parameters on low birth weight preterm babies in neonatal intensive care unit. *International Journal of Research in Pharmaceutical. Sciences.* 2019;10:2800-4. DOI: 10.26452/ijrps.v10i4.1550

98. Wiley F, Raphael R, Ghanouni P. NICU positioning strategies to reduce stress in preterm infants: A scoping review. *Early Child Development and Care.* 2021;191:2333-2350. <https://doi.org/10.1080/03004430.2019.1707815>

99. Cakici M, Mutlu B. Effect of body position on cardiorespiratory stabilization and comfort in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Journal of Pediatric Nursing.* 2020;54:e1-e8. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2020.06.015>

100. Modesto IF, Avelar AF, Pedreira Mda L, Pradella-Hallinan M, Avena MJ, Pinheiro EM. Effect of sleeping position on arousals from sleep in preterm infants. *J Spec Pediatr Nurs.* 2016 Jul;21(3):131-8. doi: 10.1111/jspn.12147.

101. Santos AMG, Viera CS, Bertolini GRF, Osaku EF, Costa CR, Grebinski ATK. Physiological and behavioural effects of preterm infant positioning in a neonatal intensive care unit. *British Journal of Midwifery.* 2017;25:647-654. <https://doi.org/10.12968/bjom.2017.25.10.647>

102. King C, Norton D. Does therapeutic positioning of preterm infants impact upon optimal health outcomes? A literature review. *J Neonatal Nurs.* 2017;23(5):218–222. <https://doi.org/10.1016/j.jnn.2017.03.004>

103. Lavallée A, De Clifford-Faugere G, Matte C, Aita M. Effets bénéfiques du positionnement sur le développement du nouveau-né prématuré. *Cah Puéricultrice.* 2018;55:15–18. DOI:10.1016/j.cahpu.2018.02.003

104. van den Hoogen A, Teunis CJ, Shellhaas RA, Pillen S, Benders M, Dudink J. How to improve sleep in a neonatal intensive care unit: A systematic review. *Early Hum Dev.* 2017 Oct;113:78-86. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2017.07.002.

105. Kuhn P, Zores C, Langlet C, Escande B, Astruc D, Dufour A. Moderate acoustic changes can disrupt the sleep of very preterm infants in their incubators. *Acta Paediatr.* 2013;102(10):949-54. doi: 10.1111/apa.12330.

106. Graven SN, Browne JV. Sleep and brain development: the critical role of sleep in fetal and early neonatal brain development. *Newborn Infant Nurs Rev.* 2008;8:173-179.

107. Pereira FL, Nogueira de Goes Fdos S, Fonseca LM, Scochi CG, Castral TC, Leite AM. Handling of preterm infants in a neonatal intensive care unit. *Rev Esc Enferm USP.* 2013;47:1272–1278. doi: 10.1590/S0080-623420130000600003.

108. Peng NH, Bachman J, Chen CH, Huang LC, Lin HC, Li TC. Energy expenditure in preterm infants during periods of environmental stress in the

neonatal intensive care unit. *Jpn J Nurs Sci.* 2014;11:241–247. doi: 10.1111/jjns.12025.

109. Campbell-Yeo M, Eriksson M, Benoit B. Assessment and Management of Pain in Preterm Infants: A Practice Update. *Children (Basel).* 2022;9(2):244. doi: 10.3390/children9020244.

110. Vinall J, Miller SP, Chau V, Brummelte S, Synnes AR, Grunau RE. Neonatal pain in relation to postnatal growth in infants born very preterm. *Pain.* 2012;153(7):1374-1381. doi: 10.1016/j.pain.2012.02.007.

111. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, Poskitt KJ, Brant R, Vinall J, et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol.* 2012;71(3):385-96. doi: 10.1002/ana.22267.

112. Zwicker JG, Grunau RE, Adams E, Chau V, Brant R, Poskitt KJ, et al. Score for neonatal acute physiology-II and neonatal pain predict corticospinal tract development in premature newborns. *Pediatr Neurol.* 2013;48(2):123-129.e1. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.10.016.

113. Visscher MO, Adam R, Brink S, Odio M. Newborn infant skin: physiology, development, and care. *Clin Dermatol.* 2015;33(3):271-280. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.12.003.

114. Chiurazzi M, Cozzolino M, Reinelt T, Nguyen TD, Elke Chie S, Natalucci G, et al. Human Milk and Brain Development in Infants. *Reprod. Med.* 2021;2:107-117. <https://doi.org/10.3390/reprodmed2020011>

115. Deoni SC, Dean DC, Piryatinsky I, O’Muircheartaigh J, Waskiewicz N, Lehman K, et al. Breastfeeding and early white matter development: A cross-sectional study. *Neuroimage.* 2013;82:77–86. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.090.

116. Belfort MB, Anderson PJ, Nowak VA, Lee KJ, Molesworth C, Thompson DK, Doyle LW, et al. Breast milk feeding, brain development, and neurocognitive outcomes: A 7-year longitudinal study in infants born at less than

30 Weeks' gestation. *J Pediatr.* 2016;177:133–139. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.045.

117. Gibertoni D, Corvaglia L, Vandini S, Rucci P, Savini S, Alessandrini R, Sansavini A, et al. Positive effect of human milk feeding during NICU hospitalization on 24 month neurodevelopment of very low birth weight infants: an Italian cohort study. *PLoS One.* 2015;10:e0116552. doi: 10.1371/journal.pone.0116552

118. Sammallahti S, Kajantie E, Matinoli HM, Pyhala R, Lahti J, Heinonen K, et al. Nutrition after preterm birth and adult neurocognitive outcomes. *PLoS One.* 2017;12:e0185632.

119. Austin S, De Castro CA, Sprenger N, Binia A, Affolter M, Garcia-Rodenas CL, et al. Human Milk Oligosaccharides in the Milk of Mothers Delivering Term versus Preterm Infants. *Nutrients.* 2019;11:1282. doi: 10.3390/nu11061282.

120. Kafouri S, Kramer M, Leonard G, Perron M, Pike B, Richer L, et al. Breastfeeding and brain structure in adolescence. *Int J Epidemiol.* 2013;42(1):150-159. doi: 10.1093/ije/dys172.

121. Coviello C, Keunen K, Kersbergen KJ, Groenendaal F, Leemans A, Peels B, et al. Effects of early nutrition and growth on brain volumes, white matter microstructure, and neurodevelopmental outcome in preterm newborns. *Pediatr Res.* 2018;83:102–110. doi: 10.1038/pr.2017.227

122. Deoni S, Dean D, Joelson S, O'Regan J, Schneider N. Early nutrition influences developmental myelination and cognition in infants and young children. *Neuroimage.* 2018;178:649–659. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.12.056

123. Schneider N, Hauser J, Oliveira M, Cazaubon E, Mottaz SC, O'Neill BV, et al. Sphingomyelin in Brain and Cognitive Development: Preliminary Data. *eNeuro.* 2019;6(4):ENEURO.0421-18.2019. doi: 10.1523/ENEURO.0421-18.2019.

124. Griffiths N, Spence K, Loughran-Fowlds A, Westrup B. Individualised developmental care for babies and parents in the NICU: Evidence-based best practice guideline recommendations. *Early Hum Dev.* 2019 Dec;139:104840. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.104840.

125. EFCNI – European Foundation for the Care of Newborn Infants. EFCNI White Paper. Available at: <http://www.efcni.org/index.php?id=1890>. Accessed July 26, 2016.

126. Holditch-Davis D, Blackburn ST, Vandenberg KA. Newborn and infant neurobehavioral development. In: Kenner C, Lot JW, editors. *Comprehensive neonatal nursing: A physiologic perspective*. 3rd edition. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 236–84.

127. Hendricks MR, Amboiram P, Nanyam SRP. Neurodevelopment and neuroprotection in preterm neonates *Perinatology*. 2022-2023; 23(3-4):145-152.

128. O'Brien K, Bracht M, Robson K, Ye XY, Mirea L, Cruz M, et al. Evaluation of the Family Integrated Care model of neonatal intensive care: a cluster randomized controlled trial in Canada and Australia. *BMC Pediatr.* 2015;15:210. doi: 10.1186/s12887-015-0527-0.

129. Benzies KM, Aziz K, Shah V, Faris P, Isaranuwachai W, Scotland J, et al; Alberta FICare Level II NICU Study Team. Effectiveness of Alberta Family Integrated Care on infant length of stay in level II neonatal intensive care units: a cluster randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):535. doi: 10.1186/s12887-020-02438-6.

130. Hei M, Gao X, Li Y, Gao X, Li Z, Xia S, Zhang Q, Han S, Gao H, Nong S, Zhang A, Li J, Wang Y, Ye XY, Lee SK. Family Integrated Care for Preterm Infants in China: A Cluster Randomized Controlled Trial. *J Pediatr.* 2021;228:36-43.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.09.006.

131. He SW, Xiong YE, Zhu LH, Lv B, Gao XR, Xiong H, et al. Impact of family integrated care on infants' clinical outcomes in two children's hospitals in

China: a pre-post intervention study. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):65. doi: 10.1186/s13052-018-0506-9.

132. van Veenendaal NR, van der Schoor SRD, Heideman WH, Rijnhart JJM, Heymans MW, Twisk JWR, et al. Family integrated care in single family rooms for preterm infants and late-onset sepsis: a retrospective study and mediation analysis. *Pediatr Res*. 2020;88:593-600. doi: 10.1038/s41390-020-0875-9

133. Beebe B, Myers MM, Lee SH, Lange A, Ewing J, Rubinchik N, et al. Family nurture intervention for preterm infants facilitates positive mother-infant face-to-face engagement at 4 months. *Dev Psychol*. 2018;54(11):2016-2031. doi: 10.1037/dev0000557.

134. Welch MG, Firestein MR, Austin J, Hane AA, Stark RI, Hofer MA, et al. Family Nurture Intervention in the Neonatal Intensive Care Unit improves social-relatedness, attention, and neurodevelopment of preterm infants at 18 months in a randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(11):1202-11. doi: 10.1111/jcpp.12405.

135. Hane AA, Myers MM, Hofer MA, Ludwig RJ, Halperin MS, Austin J, Glickstein SB, et al. Family nurture intervention improves the quality of maternal caregiving in the neonatal intensive care unit: evidence from a randomized controlled trial. *J Dev Behav Pediatr*. 2015;36(3):188-96. doi: 10.1097/DBP.0000000000000148.

136. Udani RH, Hinduja ARA, Rao SPN, Kabra NS. Role of Kangaroo Mother Care in Preventing Neonatal Morbidity in the Hospital and Community: A review article. *Journal of Neonatology*. 2014;28(4):29-36.

137. Cho ES, Kim SJ, Kwon MS, Cho H, Kim EH, Jun EM, et al. The Effects of Kangaroo Care in the Neonatal Intensive Care Unit on the Physiological Functions of Preterm Infants, Maternal-Infant Attachment, and Maternal Stress. *J Pediatr Nurs*. 2016;31(4):430-8. doi: 10.1016/j.pedn.2016.02.007.

138. Forde D, Fang ML, Miaskowski C. A Systematic Review of the Effects of Skin-to-Skin Contact on Biomarkers of Stress in Preterm Infants and Parents. *Adv Neonatal Care.* 2022;22(3):223-230. doi: 10.1097/ANC.0000000000000905.

139. Campbell-Yeo ML, Disher TC, Benoit BL, Johnston CC. Understanding kangaroo care and its benefits to preterm infants. *Pediatric Health Med Ther.* 2015;6:15-32. doi: 10.2147/PHMT.S51869.

140. Conde-Agudelo A, Díaz-Rossello JL. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;8:CD002771. DOI: 10.1002/14651858.CD002771.pub4

141. Mc Loughlin G. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birth weight infants. *Int J Nurs Pract.* 2018;24:e12541. <https://doi/10.1111/ijn.12541>

142. Lee J, Parikka V, Lehtonen L, Soukka H. Parent-infant skin-to-skin contact reduces the electrical activity of the diaphragm and stabilizes respiratory function in preterm infants. *Pediatr Res.* 2022;91(5):1163-1167. doi: 10.1038/s41390-021-01607-2.

143. Zhu Z, Wang X, Chen W, Pei S, Wang Q, Guan H, Zhu G. The efficacy of Kangaroo-Mother care to the clinical outcomes of LBW and premature infants in the first 28 days: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Pediatr.* 2023;11:1067183. doi: 10.3389/fped.2023.1067183.

144. Li L, Ji F, Wang Y, Wang L, Yu L, Wu X, et al. The clinical experience of early skin-to-skin contact combined with non-nutritive comfort sucking in mothers of preterm infants: a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):281. doi: 10.1186/s12884-023-05581-x.

145. Olsson E, Ahlsén G, Eriksson M. Skin-to-skin contact reduces near-infrared spectroscopy pain responses in premature infants during blood sampling. *Acta Paediatr.* 2016;105(4):376-80. doi: 10.1111/apa.13180.

146. Bera A, Ghosh J, Singh AK, Hazra A, Mukherjee S, Mukherjee R. Effect of kangaroo mother care on growth and development of low birthweight babies up to 12 months of age: a controlled clinical trial. *Acta Paediatr.* 2014;103(6):643-50. doi: 10.1111/apa.12618.

147. Feldman R, Rosenthal Z, Eidelman A. Maternal-preterm skin-to-skin contact enhances child physiologic organization and cognitive control across the first 10 years of life. *Biol Psychiatry.* 2014;75:56–64. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.08.012.

148. Linnér A, Westrup B, Lode-Kolz K, Klemming S, Lillieskold S, Markhus Pike H, Morgan B, et al. Immediate parent-infant skin-to-skin study (IPISTOSS): study protocol of a randomised controlled trial on very preterm infants cared for in skin-to-skin contact immediately after birth and potential physiological, epigenetic, psychological and neurodevelopmental consequences. *BMJ Open.* 2020;10(7):e038938. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038938.

149. Widström AM, Brimdyr K, Svensson K, Cadwell K, Nissen E. Skin-to-skin contact the first hour after birth, underlying implications and clinical practice. *Acta Paediatr.* 2019;108(7):1192-1204. doi: 10.1111/apa.14754

150. Cadwell K, Brimdyr K, Phillips R. Mapping, measuring, and analyzing the process of skin-to-skin contact and early breastfeeding in the first hour after birth. *Breastfeed med off j acad breastfeed Med.* 2018;13(7):485–492. doi: 10.1089/bfm.2018.0048.

151. Anderzén-Carlsson A, Lamy ZC, Eriksson M. Parental experiences of providing skin-to-skin care to their newborn infant—Part 1: A qualitative systematic review. *Int J Qual Stud Health Well-Being.* 2014;9:24906. doi: 10.3402/qhw.v9.24906.

152. Robiquet P, Zamiara P-E, Rakza T, Deruelle P, Mestdagh B, Blondel G, et al. Observation of skin-to-skin contact and analysis of factors linked to failure to breastfeed within 2 hours after birth. *Breastfeed Med.* 2016;11:126– 32. doi: 10.1089/bfm.2015.0160.

153. Lagercrantz H. The good stress of being born. *Acta Paediatr.* 2016;105:1413–6. doi: 10.1111/apa.13615.

154. Dani C, Cecchi A, Commare A, Rapisardi G, Breschi R, Pratesi S. Behavior of the Newborn during Skin-to-Skin. *J Hum Lact.* 2015;31:452–7. doi: 10.1177/0890334414566238.

155. Fawcett C, Arslan M, Falck-Ytter T, Roeyers H, Gredebäck G. Human eyes with dilated pupils induce pupillary contagion in infants. *Sci Rep.* 2017;7(1):9601. doi: 10.1038/s41598-017-08223-3.

156. Brimdyr K, Cadwell K, Stevens J, Takahashi Y. An implementation algorithm to improve skin-to-skin practice in the first hour after birth. *Matern Child Nutr.* 2018;14:e12571. doi: 10.1111/mcn.12571

157. Cadwell K, Brimdyr K. Intrapartum administration of synthetic oxytocin and downstream effects on breastfeeding: elucidating physiologic pathways. *Ann Nurs Res Pr.* 2017;2:1024.

158. Cato K, Sylvén SM, Skalkidou A, Rubertsson C. Experience of the first breastfeeding session in association with the use of the hands-on approach by healthcare professionals: a population-based Swedish study. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med.* 2014;9:294–300. doi: 10.1089/bfm.2014.0005.

159. Parker LA, Sullivan S, Krueger C, Mueller M. Association of timing of initiation of breastmilk expression on milk volume and timing of lactogenesis stage II among mothers of very low-birth-weight infants. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med.* 2015;10:84–91. doi: 10.1089/bfm.2014.0089.

160. Kristoffersen L, Bergseng H, Engesland H, Bagstevold A, Aker K, Støen R. Skin-to-skin contact in the delivery room for very preterm infants: a randomised clinical trial. *BMJ Paediatr Open.* 2023;7(1):e001831. doi: 10.1136/bmjpo-2022-001831.

161. Похилько ВІ, Шкурупій ДА, Адамчук НМ, Чернявська ЮІ, Бодулев ОЮ. Методи моніторингу та лікування больового синдрому у новонароджених в умовах відділення анестезіології та інтенсивної терапії.

Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;3(37):20-25. DOI: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.3

162. Fleishman RA, Mayock DE. Neonatal Pain and Stress: Assessment and Management. In: Christine A. Gleason CS, Juul SE, editors. *Avery's Diseases of the Newborn* (Tenth Edition). Elsevier (2018). p.432-445. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40139-5.00034-6>

163. D'Agata AL, Sanders MR, Grasso DJ, Young EE, Cong X, McGrath JM. Unpacking the burden of care for infants in the NICU. *Infant Mental Health Journal*. 2017;38:306–317. <https://doi.org/10.1002/imhj.21636>

164. Pados BF. Physiology of Stress and Use of Skin-to-Skin Care as a Stress-Reducing Intervention in the NICU. *Nurs Womens Health*. 2019;23(1):59-70. doi: 10.1016/j.nwh.2018.11.002.

165. Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med*. 1987;317(21):1321-9. doi: 10.1056/NEJM198711193172105.

166. Hatfield LA. Neonatal pain: What's age got to do with it? *Surg Neurol Int*. 2014;5:479-89. doi: 10.4103/2152-7806.144630.

167. Koepfel M, Peters S, Huber G, Rosenberger F, Wiskemann J. Comment on: "Attempting to Separate Placebo Effects from Exercise in Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis" *Sports Med*. 2022;52(4):959-960. doi: 10.1007/s40279-021-01621-8.

168. Maxwell L, Fraga MV, Malavolta CP. Assessment of Pain in the Newborn: An Update. *Clin Perinatol*. 2019;46:693–707. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2019.08.005>.

169. Kothari SY, Dongara AR, Nimbalkar SM, Phatak AG, Nimbalkar AS. Missed Opportunities for Sedation and Pain Management at a Level III Neonatal Intensive Care Unit, India. *Frontiers in pediatrics*. 2016;23(4):7. doi: 10.3389/fped.2016.00007.

170. Cruz MD, Fernandes AM, Oliveira CR. Epidemiology of painful procedures performed in neonates: A systematic review of observational studies. *European journal of pain*. 2016;20:489–98. doi: 10.1002/ejp.757.

171. Rohan AJ. Pain-associated stressor exposure and neuroendocrine values for premature infants in neonatal intensive care. *Dev Psychobiol*. 2016;58:60–70. doi: 10.1002/dev.21346.

172. Victoria NC, Murphy AZ. The long-term impact of early life pain on adult responses to anxiety and stress: Historical perspectives and empirical evidence. *Experimental neurology*. 2016;275Pt2:261–73.

173. Courtois E, Cimerman P, Dubuche V, Goiset M-F, Orfèvre C, Lagarde A, et al. The burden of venipuncture pain in neonatal intensive care units: EPIPAIN 2, a prospective observational study. *Int J Nurs Stud*. 2016;57:48–59. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2016.01.014.

174. Courtois E, Droutman S, Magny JF, Merchaoui Z, Durrmeyer X, Roussel C, et al. Epidemiology and neonatal pain management of heelsticks in intensive care units: EPIPAIN 2, a prospective observational study. *Int J Nurs Stud*. 2016;59:79-88. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2016.03.014.

175. Johnston C, Campbell-Yeo M, Disher T, Inglis D, Streiner D, Zee R. Skin-to-skin care for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD008435. doi: 10.1002/14651858.CD008435.pub2.

176. Cong X, Wu J, Vittner D, Xu W, Hussain N, Galvin S, Fitzsimons M, et al. The Impact of Cumulative Pain/Stress on Neurobehavioral Development of Preterm Infants in the NICU. *Early Hum Dev*. 2017;108:9–16. doi:10.1016/j.earlhumdev.2017.03.003.

177. Anand KJS, Eriksson M, Boyle EM, Avila-Alvarez I, Andersen RD, Sarafidis K, et al. Assessment of continuous pain in newborns admitted to NICUs in 18 European countries. *Acta Paediatr*. 2017;106(8):1248-1259. doi: 10.1111/apa.13810.

178. Roofthoof DWE, Simons SHP, Anand KJS, Tibboel D, van Dijk M. Eight Years Later, Are We Still Hurting Newborn Infants? *Neonatology*. 2014;105(3):218-26.

179. Andersen RD, Munsters JMA, Vederhus BJ, Gradin M. Pain assessment practices in Swedish and Norwegian neonatal care units. 2018;32(3):1074-82. doi: 10.1111/scs.12553.

180. Avila-Alvarez A, Carbajal R, Courtois E, Pertega-Diaz S, Anand KJ, Muniz-Garcia J. Clinical assessment of pain in Spanish Neonatal Intensive Care Units. *An Pediatr (Barc)*. 2016;85(4):181-188. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.09.019.

181. Grunau RE. Neonatal pain in very preterm infants: Long-term effects on brain, neurodevelopment and pain reactivity. *Rambam Maimonides Med J*. 2013;4:e0025. doi: 10.5041/RMMJ.10132.

182. Fitzgerald M, Walker SM. Infant pain management: A developmental neurobiological approach. *Nat Clin Pract Neurol*. 2009;5:35-50. doi: 10.1038/ncpneuro0984.

183. Abdallah C, Geha P. Chronic Pain and Chronic Stress: Two Sides of the Same Coin? *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2017;1:2470547017704763. doi: 10.1177/2470547017704763

184. Weber A, Harrison TM. Reducing toxic stress in the neonatal intensive care unit to improve infant outcomes. *Nurs Outlook*. 2019;67(2):169-189. doi: 10.1016/j.outlook.2018.11.002.

185. Hatfield LA, Murphy N, Karp K, Polomano RC. A systematic review of behavioral and environmental interventions for procedural pain management in preterm infants. *J Pediatr Nurs*. 2019;44:22-30. doi: 10.1016/j.pedn.2018.10.004.

186. Bellù R, Romantsik O, Nava C, de Waal KA, Zanini R, Bruschetti M. Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 3. Art. No.: CD013732. DOI: 10.1002/14651858.CD013732.pub

187. Boggini T, Pozzoli S, Schiavolin P, Erario R, Mosca F, Brambilla P, et al. Cumulative procedural pain and brain development in very preterm infants: a systematic review of clinical and preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;123:320-336. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.12.016.

188. Brandon DH, Hatch D, Barnes A, Vance AJ, Harney J, Voigtman B, et al. Impact of diaper change frequency on preterm infants' vital sign stability and skin health: A RCT. *Early Hum Dev.* 2022;164:105510. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2021.105510.

189. van Veenendaal NR, van Kempen AAMW, Franck LS, O'Brien K, Limpens J, van der Lee JH, van Goudoever JB, et al. Hospitalising preterm infants in single family rooms versus open bay units: a systematic review and meta-analysis of impact on parents. *EClinicalMedicine.* 2020;23:100388. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100388.

190. Schiavenato M, Antos SA, Bell FA, Freedman BR, Kozak AJ, Kroot TB, et al. Development of a scale for estimating procedural distress in the newborn intensive care unit: the procedural load index. *Early Hum Dev.* 2013;89(9):615-9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.04.007.

191. Ionio C, Mascheroni E, Colombo C, Castoldi F, Lista G. Stress and feelings in mothers and fathers in NICU: identifying risk factors for early interventions. *Prim Health Care Res Dev.* 2019;20:e81. doi: 10.1017/S1463423619000021

192. McCance KL, Huether SE. *Pathophysiology: The biologic basis for disease in adults and children (7th ed.)*. St. Louis, MO: Elsevier. 2014.

193. Alexandraki KI, Spyroglou A, Tucci L, Di Dalmazi G. Environmental Impact on the Hypothalamus–Pituitary–Adrenal Axis. In: Pivonello, R., Diamanti-Kandarakis, E. (eds). *Environmental Endocrinology and Endocrine Disruptors. Endocrinology*. Springer, Cham. 2022. https://doi.org/10.1007/978-3-030-38366-4_4-1

194. Porges SW. The polyvagal theory: Neurophysiological foundations of emotions, attachment, communication, and selfregulation (1st ed.). New York, NY: W.W. Norton. 2011.

195. Farre R, Tack J. Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: Physiological aspects. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108:698–706. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.24>

196. Weber A, Harrison TM, Sinnott L, Shoben A, Steward D. Associations between nurse-guided variables and plasma oxytocin trajectories in premature infants during initial hospitalization. *Advances in Neonatal Care*. 2018;18(1):E12–E23. doi: 10.1097/ANC.0000000000000452.

197. Hillman N, Kallapur SG, Jobe A. Physiology of Transition from intrauterine to Extrauterine Life. *Clin Perinatol*. 2012;39(4):769–783. doi:10.1016/j.clp.2012.09.009.

198. Mooney-Leber SM, Brummelte S. Neonatal pain and reduced maternal care: Early-life stressors interacting to impact brain and behavioral development. *Neuroscience*. 2017;342:21–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.05.0012017>

199. Fumagalli M, Provenzi L, De Carli P, Dessimone F, Sirgiovanni I, Giorda R, et al. From early stress to 12-month development in very preterm infants: Preliminary findings on epigenetic mechanisms and brain growth. *PLOS ONE*. 2018;13(1):e0190602. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190602>

200. MohanKumar K, Namachivayam K, Ho TT, Torres BA, Ohls RK, Maheshwari A. Cytokines and growth factors in the developing intestine and during necrotizing enterocolitis. *Seminars in Perinatology*. 2017;41:52–60. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.018>

201. Leroy S, Caumette E, Waddington C, Hebert A, Brant R, Lavoie PM. A time-based analysis of inflammation in infants at risk of bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Pediatrics*. 2018;192:60–65. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.011>

202. Hellgren G, Lofqvist C, Hansen-Pupp I, Gram M, Smith LE, Ley D, Hellström A, et al. Increased postnatal concentrations of proinflammatory cytokines are associated with reduced IGF-I levels and retinopathy of prematurity. *Growth Hormone and IGF Research*. 2018;39:19–24. doi: 10.1016/j.ghir.2017.11.006.

203. Gold PW. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Molecular Psychiatry*. 2015;20:32–47. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.163>

204. Lavanga M, Bollen B, Caicedo A, Dereymaeker A, Jansen K, Ortibus E, et al. The effect of early procedural pain in preterm infants on the maturation of electroencephalogram and heart rate variability. *PAIN*. 2021;162(5):1556-1566. DOI:10.1097/j.pain.0000000000002125.

205. Walker SM. Long-Term Effects of Neonatal Pain. *Semin. Fetal Neonatal Med*. 2019;24:101005. doi: 10.1016/j.siny.2019.04.005.

206. Calvo M, Dawes JM, Bennett DL. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. *Lancet Neurol*. 2012;11:629-42. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70134-5

207. Witt N, Coynor S, Edwards C, Bradshaw H. A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2016;4:1–10. DOI 10.1007/s40138-016-0089-y

208. Valeri BO, Holsti L, Linhares MBM. Neonatal pain and developmental outcomes in children born preterm: a systematic review. *Clin J Pain*. 2015;31(4):355-62. doi: 10.1097/AJP.0000000000000114.

209. Chau CMY, Ranger M, Bichin M, Park MTM, Amaral RSC, Chakravarty M, et al. Hippocampus, amygdala, and thalamus volumes in very preterm children at 8 years: neonatal pain and genetic variation. *Front. Behav. Neurosci*. 2019;13:51. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00051.

210. Doesburg SM, Chau CM, Cheung TPL, Moiseev A, Ribary U, Herdman AT, Miller SP, et al. Neonatal Pain-Related Stress, Functional Cortical

Activity and Visual-Perceptual Abilities in School-Age Children Born at Extremely Low Gestational Age. *Pain*. 2013;154:1946–1952. doi: 10.1016/j.pain.2013.04.009

211. Maitre NL, Key AP, Chorna OD, Slaughter JC, Matusz PJ, Wallace MT, et al. The dual nature of early-life experience on somatosensory processing in the human infant brain. *Curr Biol*. 2017;27:1048–54. doi: 10.1016/j.cub.2017.02.036

212. Burnett AC, Cheong JLY, Doyle LW. Biological and social influences on the neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Clin Perinatol*. 2018;45:485–500. doi: 10.1016/j.clp.2018.05.005

213. Hunt RW, Hickey LM, Burnett AC, Anderson PJ, Cheong JLY, Doyle LW, et al. Early surgery and neurodevelopmental outcomes of children born extremely preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103:F227–32. doi: 10.1136/archdischild-2017-313161

214. Jaekel J, Eryigit-Madzwamuse S, Wolke D. Preterm Toddlers' inhibitory control abilities predict attention regulation and academic achievement at age 8 years. *J Pediatr*. 2016;169:87–92. e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.029

215. Olsen A, Dennis EL, Evensen KAI, Husby Hollund IM, Løhaugen GCC, Thompson PM, et al. Preterm birth leads to hyper-reactive cognitive control processing and poor white matter organization in adulthood. *Neuroimage*. 2018;167:419–28. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.11.055

216. Vinall J, Miller SP, Synnes AR, Grunau RE. Parent behaviors moderate the relationship between neonatal pain and internalizing behaviors at 18 months corrected age in children born very prematurely. *Pain*. 2013;154:1831–9. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.050

217. Williams MD, Lascelles BDX. Early Neonatal Pain-A Review of Clinical and Experimental Implications on Painful Conditions Later in Life. *Front Pediatr*. 2020;8:30. doi: 10.3389/fped.2020.00030.

218. Möllers LS, Yousuf EI, Hamatschek C, Morrison KM, Hermanussen M, Fusch C, et al. Metabolic-endocrine disruption due to preterm birth impacts growth, body composition, and neonatal outcome. *Pediatr Res.* 2022;91:1350–1360. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01566-8>

219. Schwaller F, Fitzgerald M. The consequences of pain in early life: Injury-induced plasticity in developing pain pathways. *Eur J Neurosci* 2014;39:344-52. doi: 10.1111/ejn.12414.

220. Van PV, Alison M, Morel B, Beck J, Bednarek N, Hertz-Pannier L, et al. Advanced brain imaging in preterm infants: a narrative review of microstructural and connectomic disruption. *Children (Basel).* 2022;9(3):356. doi: 10.3390/children9030356.

221. Donia AE-S, Tolba OA. Effect of early procedural pain experience on subsequent pain responses among premature infants. *Egypt Pediatr Assoc Gazette.* 2016;64:74–80. doi: 10.1016/j.epag.2016.03.002

222. Gao H, Li M, Xu G, Li F, Zhou J, Zou Y, et al. Effect of non-nutritive sucking and sucrose alone and in combination for repeated procedural pain in preterm infants: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud.* 2018;83:25–33. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2018.04.006

223. Smith GC, Gutovich J, Smyser C, Pineda R, Newnham C, Tjoeng TH, Vavasseur C, et al. Neonatal Intensive Care Unit Stress Is Associated with Brain Development in Preterm Infants. *Ann. Neurol.* 2011;70:541–549. doi: 10.1002/ana.22545.

224. Duerden EG, Grunau RE, Guo T, Foong J, Pearson A, Au-Young S, et al. Early Procedural Pain Is Associated with Regionally-Specific Alterations in Thalamic Development in Preterm Neonates. *J. Neurosci.* 2018;38:878–886. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0867-17.2017.

225. Ranger M, Zwicker JG, Chau CMY, Park MTM, Chakravarthy MM, Poskitt K, et al. Neonatal Pain and Infection Relate to Smaller Cerebellum in Very

Preterm Children at School Age. *J. Pediatr.* 2015;167:292–298. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.04.055.

226. Provenzi L, Giusti L, Fumagalli M, Tasca H, Ciceri F, Menozzi G, et al. Pain-Related Stress in the Neonatal Intensive Care Unit and Salivary Cortisol Reactivity to Socio-Emotional Stress in 3-Month-Old Very Preterm Infants. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;72:161–165. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.07.010.

227. COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN and SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics.* 2016 Feb;137(2):e20154271. doi: 10.1542/peds.2015-4271.

228. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161(9):1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.

229. Eriksson M, Campbell-Yeo M. Assessment of Pain in Newborn Infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24:101003. doi: 10.1016/j.siny.2019.04.003.

230. Pereira-da-Silva L, Virella D, Monteiro I, Gomes S, Rodrigues P, Serelha M, et al. Skin conductance indices discriminate nociceptive responses to acute stimuli from different heel prick procedures in infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(6):796-801. doi: 10.3109/14767058.2011.587919

231. Munsters J, Wallstrom L, Agren J, Norsted T, Sindelar R. Skin conductance measurements as pain assessment in newborn infants born at 22-27 weeks gestational age at different postnatal age. *Early Hum Dev.* 2012;88(1):21-6. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.06.010.

232. De Jonckheere J, Rakza T, Logier R, Jeanne M, Jounwaz R, Storme L. Heart rate variability analysis for newborn infants prolonged pain assessment.

Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2011;2011:7747-50. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6091909

233. Cowen R, Stasiowska MK, Laycock H, Bantel C. Assessing pain objectively: the use of physiological markers. *Anaesthesia*. 2015;70:828-847. <https://doi.org/10.1111/anae.13018>

234. Tennant F. The physiologic effects of pain on the endocrine system. *Pain Ther*. 2013;2(2):75-86. doi: 10.1007/s40122-013-0015-x.

235. Williams G, Fabrizi L, Meek J, Jackson D, Tracey I, Robertson N, et al. Functional magnetic resonance imaging can be used to explore tactile and nociceptive processing in the infant brain. *Acta Paediatr*. 2015;104(2):158-66. doi: 10.1111/apa.12848.

236. Pettersson M, Olsson E, Ohlin A, Eriksson M. Neurophysiological and Behavioral Measures of Pain during Neonatal Hip Examination. *Paediatr Neonatal Pain*. 2019;1:15–20. doi: 10.1002/pne2.12006

237. Jones L, Laudiano-Dray MP, Whitehead K, Meek J, Fitzgerald M, Fabrizi L, Fabrizi L, et al. The Impact of Parental Contact upon Cortical Noxious-related Activity in Human Neonates. *Eur J Pain*. 2021;25:149–159. doi: 10.1002/ejp.1656

238. Hartley C, Duff EP, Green G, Mellado GS, Worley A, Rogers R, et al. Nociceptive Brain Activity as a Measure of Analgesic Efficacy in Infants. *Sci Transl Med*. 2017;9:eaah6122. doi: 10.1126/scitranslmed.aah6122.

239. Verriotis M, Fabrizi L, Lee A, Cooper RJ, Fitzgerald M, Meek J. Mapping Cortical Responses to Somatosensory Stimuli in Human Infants with Simultaneous Near-Infrared Spectroscopy and Event-Related Potential Recording. *eNeuro*. 2016;3(2):ENEURO.0026-16.2016. doi: 10.1523/ENEURO.0026-16.2016.

240. Benoit B, Martin-Misener R, Newman A, Latimer M, Campbell-Yeo M. Neurophysiological assessment of acute pain in infants: a scoping review of research methods. *Acta Paediatr*. 2017;106(7):1053-1066. doi: 10.1111/apa.13839.

241. Ibrahim Sa, Reynolds KA, Poon E, Alam M. The evidence base for US joint commission hospital accreditation standards: cross sectional study *BMJ*. 2022;377:e063064. doi: 10.1136/bmj-2020-063064.
242. Piga O. Основні принципи оцінювання болю у дітей. З турботою про дитину. 2017;4(62):17-22.
243. Tsze DS, von Baeyer CL, Bulloch B, Dayan PS. Validation of Self-Report Pain Scales in Children. *Pediatrics*. 2013;132(4):e971–e979. doi: 10.1542/peds.2013-1509.
244. Міщук ВР. Оцінка больового синдрому у дітей. Сучасний стан проблеми. *Медицина невідкладних станів*. 2016;8(79):15-20. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.8.79.2016.90389>
245. Pabis E. Evaluation of postoperative pain in children. *Nursing Topics*. 2011;19(1):122-129. DOI: 10.5603.
246. Meesters N, Dilles T, Simons S, van Dijk M. Do Pain Measurement Instruments Detect the Effect of Pain-Reducing Interventions in Neonates? A Systematic Review on Responsiveness. *J. Pain*. 2019;20:760–770. doi: 10.1016/j.jpain.2018.12.005.
247. Schenk K, Stoffel L, Bürgin R, Stevens B, Bassler D, Schulzke S, et al. The influence of gestational age in the psychometric testing of the Bernese Pain Scale for Neonates. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):20. doi: 10.1186/s12887-018-1380-8.
248. Olsson E, Ahl H, Bengtsson K, Vejayaram D, Norman E, Bruschetti M, et al. The use and reporting of neonatal pain scales: a systematic review of randomized trials. *PAIN*. 2021;162(2):353-360. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002046.
249. Raffaelli G, Cristofori G, Befani B, De Carli A, Cavallaro G, Fumagalli M, et al. EDIN Scale Implemented by Gestational Age for Pain Assessment in Preterms: A Prospective Study. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9253710. doi: 10.1155/2017/9253710.

250. Meesters NJ, Dilles T, van Rosmalen J, van den Bosch GE, Simons SHP, van Dijk M. COMFORTneo scale: a reliable and valid instrument to measure prolonged pain in neonates? *J Perinatol.* 2023 May;43(5):595-600. doi: 10.1038/s41372-023-01628-1.

251. Bucsea O, Pillai Riddell R. Non-pharmacological pain management in the neonatal intensive care unit: Managing neonatal pain without drugs. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24(4):101017. doi: 10.1016/j.siny.2019.05.009.

252. AAP committee on fetus and newborn and section on anesthesiology and pain medicine. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics.* 2016;137(2):e20154271

253. Pillai Riddell RR, Racine NM, Turcotte K, Uman LS, Horton RE, Din Osmun L, et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD006275. doi: 10.1002/14651858.CD006275.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;12:CD006275.

254. Oliveira DJD, Medeiros KS, Sarmiento ACA, Oliveira FJD, Costa APF, Souza NL, Gonçalves AK, Silva MLC. Use of glucose for pain management in premature neonates: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open.* 2021;11(12):e052901. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052901.

255. Leng HY, Zheng XL, Zhang XH, He HY, Tu GF, Fu Q, et al. Combined non-pharmacological interventions for newborn pain relief in two degrees of pain procedures: A randomized clinical trial. *Eur J Pain.* 2016;20(6):989-97. doi: 10.1002/ejp.824.

256. Foster JP, Taylor C, Spence K. Topical anaesthesia for needle-related pain in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD010331. doi: 10.1002/14651858.CD010331.pub2.

257. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, Haliburton S, Shorkey A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane*

Database Syst Rev. 2016 Jul 16;7(7):CD001069. doi: 10.1002/14651858.CD001069.pub5.

258. McPherson C, Ortinau CM, Vesoulis Z. Practical Approaches to Sedation and Analgesia in the Newborn. *J. Perinatol.* 2020;41:383–395. doi: 10.1038/s41372-020-00878-7.

259. Allegaert K, van den Anker JN. Perinatal and neonatal use of paracetamol for pain relief. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(5):308-313. doi: 10.1016/j.siny.2017.07.006.

260. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (Acetaminophen) for Prevention or Treatment of Pain in Newborns. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;6:11219. doi: 10.1002/14651858.CD011219.pub3.

261. Brindle ME, McDiarmid C, Short K, Miller K, MacRobie A, Lam JYK, Brockel M, et al. Consensus Guidelines for Perioperative Care in Neonatal Intestinal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J. Surg.* 2020;44:2482–2492. doi: 10.1007/s00268-020-05530-1.

262. Jones LJ, Craven PD, Lakkundi A, Foster JP, Badawi N. Regional (Spinal, Epidural, Caudal) versus General Anaesthesia in Preterm Infants Undergoing Inguinal Herniorrhaphy in Early Infancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;2015:CD003669. doi: 10.1002/14651858.CD003669.pub2.

263. Völler S, Flint RB, Andriessen P, Allegaert K, Zimmermann LJI, Liem KD, et al. Rapidly Maturing Fentanyl Clearance in Preterm Neonates. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2019;104:F598–F603. doi: 10.1136/archdischild-2018-315920.

264. Steinhorn R, McPherson C, Anderson PJ, Neil J, Doyle LW, Inder T. Neonatal morphine exposure in very preterm infants-cerebral development and outcomes. *J. Pediatr.* 2015 May;166(5):1200-1207.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.02.012.

265. Fróes GF, Mendes ENW, Pedroza GA, da Cunha MLC. Stress experienced by mothers of preterm newborns in a neonatal intensive care unit. *Rev Gaucha Enferm.* 2019;41(spe):e20190145. doi: 10.1590/1983-1447.2020.20190145. eCollection 2020.

266. Agrawal R, Gaur A. Parent stress in neonatal intensive care unit: an unattended aspect in medical care. *International Journal of Contemporary Pediatrics* 2016;4(1):148. DOI:10.18203/2349-3291.ijcp20164596

267. O'Brien K, Robson K, Bracht M, Cruz M, Lui K, Alvaro R. Effectiveness of Family Integrated Care in neonatal intensive care units on infant and parent outcomes: A multicentre, multinational, cluster-randomised controlled trial. *The Lancet Child & Adolescent Health.* 2018;2(4):245–254. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30039-7.

268. Al Maghaireh DF, Abdullah KL, Chan CM, Piaw CY, Al Kawafha MM. Systematic review of qualitative studies 19 exploring parental experiences in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Clin Nurs.* 2016;25(19-20):2745-56. doi: 10.1111/jocn.13259

269. Sui G, Pan B, Liu G, Liu G, Wang L. The long-term effects of maternal postnatal depression on a child's intelligence quotient: a meta-analysis of prospective cohort studies based on 974 cases. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(11):e1474–e1482

270. Farias-Antunez S, Xavier MO, Santos IS. Effect of maternal postpartum depression on offspring's growth. *J Affect Disord.* 2018;228:143–152. doi: 10.1016/j.jad.2017.12.013.

271. Luu TM, Rehman Mian MO, Nuyt AM. Long-Term Impact of Preterm Birth: Neurodevelopmental and Physical Health Outcomes. *Clin Perinatol.* 2017;44(2):305-14. doi: 10.1016/j.clp.2017.01.003

272. Salomè S, Mansi G, Lambiase CV, Barone M, Piro V, Pesce M, et al. Impact of psychological distress and psychophysical wellbeing on posttraumatic

symptoms in parents of preterm infants after NICU discharge. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01202-z>.

273. Pace CC, Spittle AJ, Molesworth CM, Lee KJ, Northam EA, Cheong JL, et al. Evolution of Depression and Anxiety Symptoms in Parents of Very Preterm Infants During the Newborn Period. *JAMA Pediatr.* 2016;170(9):863-70. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.0810.

274. Horwitz SM, Leibovitz A, Lilo E, Jo B, Debattista A, St John N, Shaw RJ. Does an intervention to reduce maternal anxiety, depression and trauma also improve mothers' perceptions of their preterm infants' vulnerability? *Infant Ment Health J.* 2015;36(1):42-52. doi: 10.1002/imhj.21484.

275. Bernardo J, Rent S, Arias-Shah A, Hoge MK, Shaw RJ. Parental Stress and Mental Health Symptoms in the NICU: Recognition and Interventions. *Neoreviews.* 2021;22(8):e496-e505. doi: 10.1542/neo.22-8-e496.

276. Boulais J, Vente T, Daley M, Ramesh S, McGuirl J, Arzuaga B. Concern for mortality in the neonatal intensive care unit (NICU): parent and physician perspectives. *J Perinatol.* 2018;38(6):718-27. doi: 10.1038/s41372-018-0076-0

277. Noergaard B, Ammentorp J, Garne E, Fenger-Gron J, Kofoed PE. Fathers' Stress in a Neonatal Intensive Care Unit. *Adv Neonatal Care.* 2018;18(5):413-422. doi: 10.1097/ANC.0000000000000503.

278. Pichler-Stachl E, Urlesberger P, Mattersberger C, Baik-Schneditz N, Schwabegger B, Urlesberger B, et al. Parental Stress Experience and Age of Mothers and Fathers After Preterm Birth and Admission of Their Neonate to Neonatal Intensive Care Unit; A Prospective Observational Pilot Study. *Front Pediatr.* 2019;7:439. doi: 10.3389/fped.2019.00439.

279. Ganguly R, Patnaik L, Sahoo J, Pattanaik S, Sahu T. Assessment of stress among parents of neonates admitted in the neonatal intensive care unit of a tertiary care hospital in Eastern India. *J Educ Health Promot.* 2020;9:288. doi: 10.4103/jehp.jehp_169_20.

280. Varma JR, Nimbalkar SM, Patel D, Phatak AG. The Level and Sources of Stress in Mothers of Infants Admitted in Neonatal Intensive Care Unit. *Indian J Psychol Med.* 2019;41(4):338-342. doi: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_415_18.

281. Sousa FP, Curado MA. Parental stress in the neonatology unit-The influence of hospital stay length and neonatal unit differentiation. *J Neonatal Nurs.* 2022;26(n.sup):c13-c14. <https://doi.org/10.1016/j.jnn.2022.08.009>.

282. Cheng C, Franck LS, Ye XY, Hutchinson SA, Lee SK, O'Brien K. Evaluating the effect of Family Integrated Care on maternal stress and anxiety in neonatal intensive care units. *J Reprod Infant Psychol* 2021;39(2):166-179. doi: 10.1080/02646838.2019.1659940.

283. Foligno S, Finocchi A, Brindisi G, Pace A, Amadio P, Dall'Oglio I, Portanova A, et al. Evaluation of Mother's Stress during Hospitalization Can Influence the Breastfeeding Rate. Experience in Intensive and Non Intensive Departments. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(4):1298. doi: 10.3390/ijerph17041298

284. Guttman K, Patterson C, Haines T, Hoffman C, Masten M, Lorch S, Chuo J. Parent Stress in Relation to Use of Bedside Telehealth, an Initiative to Improve Family-Centeredness of Care in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Patient Exp.* 2020 Dec;7(6):1378-1383. doi: 10.1177/2374373520950927.

285. Franck LS, Kriz RM, Bisgaard R, Cormier DM, Joe P, Miller PS, et al. Comparison of family centered care with family integrated care and mobile technology (mFICare) on preterm infant and family outcomes: A multi-site quasi-experimental clinical trial protocol. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):469. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1838-3>

286. Dahan S, Bourque CJ, Reichherzer M, Prince J, Mantha G, Savaria M, Janvier A. Peer support groups for families in Neonatology: Why and how to get started? *Acta Paediatr.* 2020 Dec;109(12):2525-2531. doi: 10.1111/apa.15312.

287. Chou JH, Roumiantsev S, Singh R. PediTools Electronic Growth Chart Calculators: Applications in Clinical Care, Research, and Quality Improvement. *J Med Internet Res.* 2020;22(1):e16204. doi: 10.2196/16204.

288. David Wild. *The Immunoassay Handbook. Theory and Applications of Ligand Binding, ELISA and Related Techniques.* 4th Edition. 2013, pp 696-699.

289. Miles MS, Funk SG, Carlson J. Parental Stressor Scale: neonatal intensive care unit. *Nurs Res.* 1993;42(3):148-52.

290. Squires J, Twombly E, Bricker D, Potter L. *ASQ-3 User's Guide.* 3rd ed. Baltimore, Md.: Paul H. Brookes, 2009.

291. Dowdy SM. *Statistics for research.* 3rd Edition. / Shirley Dowdy, Stanley Weardon, Daniel Chilko. 2004. Wiley series in probability and statistics; 640 p.

292. Pavlyshyn H, Bokinieć R, Borszewska-Kornacka MK, Sarapuk I, Horishna I. Neonatal outcomes of preterm infants depending on the care approaches. *Arch Balk Med Union.* 2021;56(1):43-50. doi: 10.31688/ABMU.2021.56.1.05.

293. 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.

294. 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.

295. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Tscherning C, Slyva V. Developmental care advantages in preterm infants management. *Journal of Neonatal Nursing.* 2023;29(1):117-122. <https://doi.org/10.1016/j.jnn.2022.03.008>

296. van Veenendaal NR, Labrie NHM, Mader S, van Kempen AAMV, van der Schoor SRD, van Gou-doever 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. <https://doi.org/10.1002/ped4.12339>

297. 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.

298. 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.

299. 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.

300. 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.

301. 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.

302. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Klishch O. The impact of skin-to-skin contact on the nosocomial infection incidence in preterm newborns. *Standardy Medyczne/ Pediatria.* 2017;14(4):668.

303. 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.

304. 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.

305. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Klishch O. What does affect the efficacy of skin-to-skin contact in preterm infants? *Standardy Medyczne/Pediatrics*. 2018;15(4):711.

306. 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.

307. 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.

308. Pavlyshyn H, Sarapuk I. Skin-to-skin contact – an effective intervention on pain and stress reduction in preterm infants. *Front Pediatr*. 2023;11:1148946. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1148946>

309. Pavlyshyn HA, Sarapuk IM, Kozak KV, Zaitseva TYu. 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

310. 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.

311. 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

312. 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

313. 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.

314. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Horishna I, Slyva S, 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.

315. 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.

316. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Kozak K. Peculiarities of melatonin levels in preterm infants. *Wien Klin Wochenschr*. 2022 Nov 24. doi: 10.1007/s00508-022-02109-9. Online ahead of print.

317. 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

318. 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.

319. 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.

320. 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.

321. 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>

322. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Saturdayska 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.

323. 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

324. 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.

325. 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

326. Serenius F, Ewald U, Farooqi A, Fellman V, Hafström M, Hellgren K, et al. Extremely Preterm Infants in Sweden Study Group. Neurodevelopmental Outcomes Among Extremely Preterm Infants 6.5 Years After Active Perinatal

Care in Sweden. *JAMA Pediatr.* 2016;170:954-63. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.1210

327. Flannery D, Puopolo K, Hansen N, Sánchez P, Stoll B. Neonatal infections: Insights from a multicenter longitudinal research collaborative. *Seminars in Perinatology.* 2022;46(7):151637. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2022.151637>

328. Ramasethu J. Prevention and treatment of neonatal nosocomial infections. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2017;3:5. doi: 10.1186/s40748-017-0043-3.

329. Nanou C, Paulopoulou I, Losis G, Tsoumakas K, Saroglou G. Risk factors for nosocomial infections in neonatal intensive care units (NICU). *Health Sci J.* 2015;9:9.

330. Kumbhojkar S, Mokase Y, Sarawade S. Kangaroo Mother Care (KMC): An Alternative to Conventional Method of Care for Low Birth Weight Babies. *Int J Health Sci Res.* 2016;36(6):36-42. doi: 10.1007/s12098-008-0077-7.

331. Patel AL, Johnson TJ, Engstrom JL, Fogg LF, Jegier BJ, Bigger HR, et al. Impact of early human milk on sepsis and health care costs in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2013;33:514–9. doi: 10.1038/jp.2013.2

332. Assad M, Elliott MJ, Abraham JH. Decreased cost and improved feeding tolerance in VLBW infants fed an exclusive human milk diet. *J Perinatol.* 2016;36(3):216-20. doi: 10.1038/jp.2015.168.

333. Berkhout DJC, Klaassen P, Niemarkt HJ, de Boode WP, Cossey V, van Goudoever JB, et al. Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis: A Prospective Multicenter Case-Control Study. *Neonatology.* 2018;114(3):277-284. doi: 10.1159/000489677.

334. Ludington-Hoe SM. Skin-to-Skin Contact: A Comforting Place With Comfort Food. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2015;40(6):359-66. doi: 10.1097/NMC.000000000000178.

335. Baldassarre ME, Di Mauro A, Capozza M, Rizzo V, Schettini F, Panza R, et al. Dysbiosis and Prematurity: Is There a Role for Probiotics? *Nutrients*. 2019;11:1273. doi: 10.3390/nu11061273.

336. Ganji N, Alganabi M, Yamoto M, Chusilp S, Pierro A, Li B. Family care reduces the incidence of neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2023;11:1089229. doi: 10.3389/fped.2023.1089229.

337. Li XY, Lee S, Yu HF, Ye XY, Warre R, Liu XH, et al. Breaking down barriers: enabling care-by-parent in neonatal intensive care units in China. *World J Pediatr*. 2017;13:144–51. doi: 10.1007/s12519-016-0072-4

338. Li B, Yu FZ, Minich A, Hock A, Lee C, Pierro A. Neonatal intestinal injury induced by maternal separation: pathogenesis and pharmacological targets (1). *Can J Physiol Pharmacol*. 2019;97:193–6. doi: 10.1139/cjpp-2018-0370

339. McAnulty G, Duffy FH, Butler S, Parad R, Ringer S, Zurakowski D, et al. Individualized developmental care for a large sample of very preterm infants: health, neurobehaviour and neurophysiology. *Acta Paediatr*. 2009;98(12):1920-6. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01492.

340. Westrup B. Family-Centered Developmentally Supportive Care. *NeoReviews*. 2014;15(8):e325-e335. DOI: 10.1542/neo.15-8-e325

341. Peña-Bautista C, Durand T, Vigor C, Oger C, Galano JM, Cháfer-Pericás C. Non-invasive assessment of oxidative stress in preterm infants. *Free Radic Biol Med*. 2019;142:73-81. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.02.019

342. Amer R, Moddemann D, Seshia M, Alvaro R, Synnes A, Lee KS, et al; Canadian Neonatal Network and Canadian Neonatal Follow-up Network Investigators. Neurodevelopmental Outcomes of Infants Born at <29 Weeks of Gestation Admitted to Canadian Neonatal Intensive Care Units Based on Location of Birth. *J Pediatr*. 2018;196:31-37.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.11.038.

343. Vesoulis ZA, Bank RL, Lake D, Wallman-Stokes A, Sahni R, Moorman JR, et al. Early hypoxemia burden is strongly associated with severe

intracranial hemorrhage in preterm infants. *J Perinatol.* 2019 Jan;39(1):48-53. doi: 10.1038/s41372-018-0236-2.

344. Tsao PC. Pathogenesis and Prevention of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants. *J Korean Neurosurg Soc.* 2023;66(3):228-238. doi: 10.3340/jkns.2022.0288.

345. Als H, Duffy FH, McAnulty G, Butler SC, Lightbody L, Kosta S, et al. NIDCAP improves brain function and structure in preterm infants with severe intrauterine growth restriction. *J Perinatol.* 2012;32(10):797-803. doi: 10.1038/jp.2011.201.

346. Martin RJ, Wang K, Köroğlu O, Di Fiore J, Kc P. Intermittent Hypoxic Episodes in Preterm Infants: Do They Matter? *Neonatology.* 2011;100(3):303–310. doi: 10.1159/000329922

347. Solaz-García A, Lara-Cantón I, Pinilla-González A, Montejano-Lozoya R, Gimeno-Navarro A, Sánchez-Illana A, et al. Impact of Kangaroo Care on Premature Infants' Oxygenation: Systematic Review. *Neonatology.* 2022;119(5):537-546. doi: 10.1159/000525014.

348. Solaz-García Á, Sánchez-Illana Á, Lara-Cantón I, Montejano-Lozoya R, Gimeno-Navarro A, Pinilla-González A, et al. Analysis of Fractional Cerebral Oxygen Extraction in Preterm Infants during the Kangaroo Care. *Neonatology.* 2023 Jun 7:1-9. doi: 10.1159/000530027.

349. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, Kim JH, Bilan D, Sauve R, et al. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatr.* 2013;13:92 doi: 10.1186/1471-2431-13-92

350. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, Barros FC, et al; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21(st) Century (INTERGROWTH-21(st)). Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st)

Project. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):e681-91. doi: 10.1016/S2214-109X(15)00163-1.

351. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt B):2309-2314. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.944.

352. Rover MM, Viera CS, Silveira RC, Guimarães AT, Grassioli S. Risk factors associated with growth failure in the follow-up of very low birth weight newborns. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(3):307-13. doi: 10.1016/j.jpmed.2015.09.006.

353. Onyango S, Brentani A, Fink G. Kangaroo mother care for preterm infants and child development – evidence from São Paulo, Brazil. *Early Child Development and Care*. 2022;192(9):1413-1421. DOI: 10.1080/03004430.2021.1885393

354. Chellani H, Arya S, Mittal P, Bahl R. Mother-Newborn Care Unit (MNCU) Experience in India: A Paradigm Shift in Care of Small and Sick Newborns. *Indian J Pediatr*. 2022;89:484-9. doi: 10.1007/s12098-022-04145-9.

355. Lamy Filho F, de Sousa SHC, Freitas IJS, Lamy ZC, Simões VMF, da Silva AAM, et al. Effect of maternal skin-to-skin contact on decolonization of Methicillin-Oxacillin-Resistant *Staphylococcus* in neonatal intensive care units: a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:63-9. doi: 10.1186/s12884-015-0496-1.

356. Abouelfettoha A, Ludington-Hoea SM, Buranta CJ, Visscher MO. Effect of Skin-To-Skin Contact on Preterm Infant Skin Barrier Function and Hospital-Acquired Infection. *J Clin Med Res*. 2011;3(1):36-46. doi: 10.4021/jocmr479w.

357. Filho FL, Cavalcante de Sousa SH, Freitas IJ, Lamy ZC, Simões VM, da Silva AA, et al. Effect of maternal skin-to-skin contact on decolonization of Methicillin-Oxacillin-Resistant *Staphylococcus* in neonatal intensive care units: a

randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:63-9. doi: 10.1186/s12884-015-0496-1.

358. Kochanowicz JF, Nowicka A, Al-Saad SR, Karbowski LM, Gadzinowski J, Szpecht D. Catheter-related bloodstream infections in infants hospitalized in neonatal intensive care units: a single center study. *Sci Rep.* 2022;12(1):13679. doi: 10.1038/s41598-022-17820-w.

359. Schulman J, Stricof R, Stevens PT, Horgan M, Gase K, Holzman IR, et al. Statewide NICU central-line-associated bloodstream infection rates decline after bundles and checklists. *Pediatrics.* 2011;127:436-44. doi: 10.1542/peds.2010-2873.

360. Siffel C, Kistler KD, Lewis JFM, Sarda SP. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(11):1721-1731. doi: 10.1080/14767058.2019.1646240.

361. Nelin LD, Bhandari V. How to decrease bronchopulmonary dysplasia in your neonatal intensive care unit today and "tomorrow". *F1000Res.* 2017;6:539. doi: 10.12688/f1000research.10832.1.

362. Mitchell AJ, Yates C, Williams K, Hall RW. Effects of daily kangaroo care on cardiorespiratory parameters in preterm infants. *J Neonatal Perinatal Med.* 2013;6(3):243–9. doi: 10.3233/NPM-1370513.

363. Lapcharoensap W, Kan P, Powers RJ, Shaw GM, Stevenson DK, Gould JB, et al. The Relationship of Nosocomial Infection Reduction to Changes in Neonatal Intensive Care Unit Rates of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr.* 2016;180:105-9.

364. Baley J. Skin-to-Skin Care for Term and Preterm Infants in the Neonatal ICU. *Pediatrics.* 2015;136(3):596-9. doi: 10.1542/peds.2015-2335.

365. World Health Organization, 2009. *Baby-Friendly Hospital Initiative: Revised, Updated and Expanded for Integrated Care.* World Health Organization, Geneva (<http://www.who>.

int/nutrition/publications/infantfeeding/bfhi_trainingcourse/en/ (Accessed July 29, 2015).

366. Nyqvist KH, Anderson GC, Bergman N, Cattaneo A, Charpak N, Davanzo R, et al. Towards universal kangaroo mother care: recommendations and report from the First European conference and Seventh International Workshop on Kangaroo Mother Care. *Acta Paediatr.* 2010;99(6):820–6. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01787.x.

367. Mahmood I, Jamal M, Khan N. Effect of mother-infant early skin-to-skin contact on breastfeeding status: a randomized controlled trial. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011 Oct;21(10):601-5. doi: 10.2011/JCPSP.601605.

368. Flacking R, Ewald U, Wallin L. Positive effect of kangaroo mother care on long-term breastfeeding in very preterm infants. *J Obstet Gynaecol Neonatal Nurs.* 2011;40(2):190–7. doi: 10.1089/bfm.2020.0358.

369. Alkozei A, McMahon E, Lahav A. Stress levels and depressive symptoms in NICU mothers in the early postpartum period. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(17):1738-43.

370. Wight NE. Breastfeeding the NICU Infant: What to Expect. *Clin Obstet Gynecol.* 2015;58(4):840-54. doi: 10.1097/GRF.0000000000000140.

371. Uvnäs Moberg K, Ekström-Bergström A, Buckley S, Massarotti C, Pajalic Z, Luegmair K, et al. Maternal plasma levels of oxytocin during breastfeeding-A systematic review. *PLoS One.* 2020;15(8):e0235806. doi: 10.1371/journal.pone.0235806.

372. Asztalos EV. Supporting Mothers of Very Preterm Infants and Breast Milk Production: A Review of the Role of Galactogogues. *Nutrients.* 2018 May 12;10(5):600. doi: 10.3390/nu10050600.

373. Meek JY, Noble L; Section on Breastfeeding. Policy Statement: Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics.* 2022;150(1):e2022057988. doi: 10.1542/peds.2022-057988.

374. Matthews TJ, Hamilton BE. First births to older women continue to rise. *NCHS Data Brief*. 2014;152:1–8.

375. Hundalani SG, Irigoyen M, Braitman LE, Matam R, Mandakovic-Falconi S. Breastfeeding among inner-city women: from intention before delivery to breastfeeding at hospital discharge. *Breastfeed Med*. 2013;8:68–72. doi: 10.1089/bfm.2012.0004.

376. Senarath U, Dibley MJ, Agho KE. Factors associated with nonexclusive breastfeeding in 5 East and Southeast Asian countries: a multilevel analysis. *J Hum Lact*. 2010;26:248–257. doi: 10.1177/0890334409357562

377. Uvnas-Moberg K, Handlin L, Petersson M. Neuroendocrine mechanisms involved in the physiological effects caused by skin-to-skin contact – With a particular focus on the oxytocinergic system. *Infant Behav Dev*. 2020;61:101482. doi: 10.1016/j.infbeh.2020.101482.

378. Pados BF, Hess F. Systematic Review of the Effects of Skin-toSkin Care on Short-Term Physiologic Stress Outcomes in Preterm Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *Adv Neonatal Care*. 2020;20(1):48-58. doi: 10.1097/ANC.0000000000000596

379. El-Farrash RA, Shinkar DM, Ragab DA, Salem RA, Saad WE, Farag AS, et al. Longer duration of kangaroo care improves neurobehavioral performance and feeding in preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatric Research*. 2020; 87:683–688. doi: 10.1038/s41390-019-0558-6

380. Rebelato CTC, Stumm EMF. Analysis of pain and free cortisol of newborns in intensive therapy with therapeutic procedures *BrJP*. São Paulo. 2019;2(2):159-65 DOI 10.5935/2595-0118.20190029

381. Kahraman A, Başbakkal Z, Yalaz M, Sözmen EY. The effect of nesting positions on pain, stress and comfort during heel lance in premature infants. *Pediatrics and Neonatology*. 2018;59(4):352-359. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.11.010

382. Johnston CC, Fernandes AM, Campbell-Yeo M. Pain in neonates is different. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S65-S73. doi: 10.1016/j.pain.2010.10.008.

383. van Dokkum NH, de Kroon ML, Gilk PH, Kraft KE, Reijneveld SA, Bos AF. Course of Stress during the Neonatal Intensive Care Unit Stay in Preterm Infants. *Neonatology*. 2022;119(1):84-92. doi: 10.1159/000520513.

384. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. *Pediatrics*. 2015;136:819-822. doi: 10.1542/peds.2015-2651.

385. Li F, Wu T, Lei X, Zhang H, Mao M, Zhang J. The apgar score and infant mortality. *PLoS One*. 2013;8(7):e69072. doi: 10.1371/journal.pone.0069072.

386. Bellù R, Romantsik O, Nava C, de Waal KA, Zanini R, Bruschetti M. Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD013732. doi: 10.1002/14651858.CD013732.pub2.

387. Wielenga JM. Stress and discomfort in the care of preterm infants: A study of the Comfort Scale and the Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) in a Dutch level III NICU (2008).

388. Lubejko ST, Graham RD, Livrizzi G, Schaefer R, Banghart MR, Creed MC. The role of endogenous opioid neuropeptides in neurostimulation-driven analgesia. *Front Syst Neurosci*. 2022;16:1044686. doi: 10.3389/fnsys.2022.1044686.

389. Clynen E, Swijsen A, Raijmakers M, Hoogland G, Rigo J-M. Neuropeptides as Targets for the Development of Anticonvulsant Drugs *Mol Neurobiol*. 2014;50(2):626–646. doi: 10.1007/s12035-014-8669-x.

390. Kovac S, Walker MC. Neuropeptides in epilepsy. *Neuropeptides*. 2013;47:467–475. doi: 10.1016/j.npep.2013.10.015.

391. Marek B, Kajdaniuk D, Kos-Kudla B, Kapustecki J, Swietochowska E, Ostrowska Z, et al. Mean daily plasma concentrations of beta-endorphin, leu-enkephalin, ACTH, cortisol, and DHEAS in epileptic patients with complex partial seizures evolving to generalized tonic-clonic seizures. *Endokrynol Pol.* 2010;61:103–110.

392. Nagamitsu S, Matsuishi T, Yamashita Y, Shimizu T, Iwanaga R, Murakami Y, et al. Decreased cerebrospinal fluid levels of beta-endorphin and ACTH in children with infantile spasms. *J Neural Transm.* 2001;108:363–371. doi: 10.1007/s007020170081.

393. Badiee Z, Nassiri Z, Armanian A. Cobedding of twin premature infants: calming effects on pain responses. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(4):262-8. doi: 10.1016/j.pedneo.201.11.008.

394. Lai MN, Foong SC, Foong WC, Tan K. Co-bedding in neonatal nursery for promoting growth and neurodevelopment in stable preterm twins. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD008313. doi: 10.1002/14651858.CD008313.pub3.

395. Campbell-Yeo ML, Johnston CC, Joseph KS, Feeley N, Chambers CT, Barrington KJ. Cobedding and recovery time after heel lance in preterm twins: results of a randomized trial. *Pediatrics.* 2012;130:500e6. doi: 10.1542/peds.2012-0010.

396. Perrone S, Laschi E, Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in the fetus and in the newborn. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:23-31. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.034.

397. Lembo C, Buonocore G, Perrone S. Oxidative Stress in Preterm Newborns. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(11):1672. doi: 10.3390/antiox10111672.

398. Field T. Preterm newborn pain research review. *Infant Behav Dev.* 2017;49:141-150. doi: 10.1016/j.infbeh.2017.09.002.

399. Perrone S, Bellieni CV, Negro S, Longini M, Santacroce A, Tataranno ML, et al. Oxidative Stress as a Physiological Pain Response in Full-Term

Newborns. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3759287. doi: 10.1155/2017/3759287.

400. Biran V, Decobert F, Bednarek N, Boizeau P, Benoist J-F, Claustrat B, et al. Melatonin levels in preterm and term infants and their mothers. *Int J Mol Sci.* 2019;20:2077. doi:10.3390/ijms20092077

401. Marseglia L, Gitto E, Laschi E, Giordano M, Romeo C, Cannavò L, et al. Antioxidant Effect of Melatonin in Preterm Newborns. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Nov 19;2021:6308255. doi: 10.1155/2021/6308255.

402. Tamura H, Nakamura Y, Terron MP, Flores LJ, Manchester LC, Tan D-X, et al. Melatonin and Pregnancy in the Human. *Reprod. Toxicol.* 2008;25:291–303.

403. Muñoz-Hoyos A, Bonillo-Perales A, Ávila-Villegasa R, González-Ripoll M, Uberos J, Florido-Navíoet J, et al. Melatonin Levels during the First Week of Life and Their Relation with the Antioxidant Response in the Perinatal Period. *Neonatology.* 2007;92:209–216. DOI: 10.1159/000102957

404. Gandhi AV, Mosser EA, Oikonomou G, Prober DA. Melatonin is required for the circadian regulation of sleep. *Neuron.* 2015;85(6):1193–1199. doi:10.1016/j.neuron.2015.02.016

405. Anderson G, Maes M. The gut-brain axis: the role of melatonin in linking psychiatric, inflammatory and neurodegenerative conditions. *Adv. Integr. Med.* 2015;2(1):31-37.

406. Cardinali DP. An Assessment of Melatonin's Therapeutic Value in the Hypoxic-Ischemic Encephalopathy of the Newborn. *Front Synaptic Neurosci.* 2019;11:34. doi: 10.3389/fnsyn.2019.00034.

407. Hassell KJ, Ezzati M, Alonso-Alconada D, Hausenloy DJ, Robertson NJ. New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100:F541–F552. doi: 10.1136/archdischild-2014-306284

408. Yadav S, Lee B, Kamity R. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.PMID:32809614.
409. Chen Y-C, Tain Y-L, Sheen J-M, Huang L-T. Melatonin utility in neonates and children. *J Formos Med Assoc.* 2012;111(2):57-66. doi: 10.1016/j.jfma.2011.11.024.
410. Gitto E, Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Barberi I, Salpietro C, et al. Protective Role of Melatonin in Neonatal Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:980374. doi: 10.1155/2013/980374.
411. Gitto E, Reiter RJ, Cordaro SP, La Rosa M, Chiurazzi P, Trimarchi G, et al. Oxidative and inflammatory parameters in respiratory distress syndrome of preterm newborns: beneficial effects of melatonin. *Am J Perinatol.* 2004;21(4)209-16. doi: 10.1111/j.1600-079X.2005.00251.x
412. Perrone S, Santacroce A, Longini M, Proietti F, Bazzini F, Buonocore G. The free radical diseases of prematurity: from cellular mechanisms to bedside. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;1:1-14. doi: 10.1155/2018/7483062.
413. D'Angelo G, Chimenz R, Reiter RJ, Gitto E. Use of melatonin in oxidative stress related neonatal diseases. *Antioxidants.* 2020;9:477. doi: 10.3390/antiox9060477.
414. Falsaperla R, Lombardo F, Filasco F, Romano C, Saporito MAN, Puglisi F, et al. Oxidative stress in preterm infants: overview of current evidence and future prospects. *Pharmaceuticals.* 2020;13(7):145. doi: 10.3390/ph13070145.
415. El-Kabbany ZA, El-Farghali OG, Khafagy SM, Shaaban HA, Osman HA, Metwally MH. Melatonin as an adjuvant therapy in preterm infants with neonatal sepsis, randomized trial. *Egyptian Pediatric Association Gazette.* 2020;68:2.
416. Henderson R, Kim S, Lee E. Use of melatonin as adjunctive therapy in neonatal sepsis: a systematic review and meta analysis. *Complemen Ther Med* 2018;39:131-136. doi: 10.1016/j.ctim.2018.06.002.

417. Khan ZA, Mondal G, Sharma C, Falak S, Ansari A, Chatteraj A. Role of Melatonin in Preterm Birth. *Chronobiol Med* 2020;2(4):148-154. DOI: <https://doi.org/10.33069/cim.2020.0024>.

418. Beggs S, Fitzgerald M. Development of peripheral and spinal nociceptive systems. In Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ, eds. *Pain in Neonates and Infants*, 3rd edition. Edinburgh: Elsevier, 2007. Pp 11-24.

419. Cong X, Cusson RM, Walsh S, Hussain N, Ludington-Hoe SM, Zhang D. Effects of skin-to-skin contact on autonomic pain responses in preterm infants. *J Pain*. 2012;13:636–45. doi: 10.1016/j.jpain.2012.02.008.

420. Gao H, Xu G, Gao H, Dong R, Fu H, Wang D, et al. Effect of repeated Kangaroo Mother Care on repeated procedural pain in preterm infants: A randomized controlled trial. *International Journal of Nursing Studies*. 2015;52(7):1157-1165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2015.04.006>

421. Nimbalkar S, Shukla VV, Chauhan V, Phatak A, Patel D, Chapla A, et al. Blinded Randomized Crossover Trial: Skin-to-Skin Care vs. Sucrose for Preterm Neonatal Pain. *J Perinatol*. 2020;40:896–901. doi: 10.1038/s41372-020-0638-9.

422. Obeidat HM, Shuriquie MA. Effect of breast-feeding and maternal holding in relieving painful responses in full-term neonates: a randomized clinical trial. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2015;29(3):248-254. doi: 10.1097/JPN.000000000000121

423. Sahoo JP, Rao S, Nesargi S, Ranjit T, Ashok C, Bhat S. Expressed breast milk vs 25% dextrose in procedural pain in neonates, a double blind randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2013;50(2):203-207. doi: 10.1007/s13312-013-0067-3

424. Campbell-Yeo M, Benoit B, Newman A, Johnston C, Bardouille T, Stevens B, et al. The influence of skin-to-skin contact on Cortical Activity during Painful procedures in preterm infants in the neonatal intensive care unit (iCAP

mini): study protocol for a randomized control trial. *Trials*. 2022;23(1):512. doi: 10.1186/s13063-022-06424-4.

425. Vittner D, McGrath J, Robinson J, Lawhon G, Cusson R, Eisenfeld L, et al. Increase in oxytocin from skin-to-skin contact enhances development of parent-infant relationship. *Biological Research for Nursing*. 2018;20:54–62. <https://doi.org/10.1177/1099800417735633>.

426. Liljencrantz J, Olausson H. Tactile C fibers and their contributions to pleasant sensations and to tactile allodynia. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2014;8:37. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00037.

427. Henderson A. Understanding the breast crawl: implications for nursing practice. *Nurs Womens Health*. 2011;15:296–307. doi: 10.1111/j.1751-486X.2011.01650.x.

428. Aydin D, Inal S. Effects of Breastfeeding and Heel Warming on Pain Levels during Heel Stick in Neonates. *Int J Nurs Pract*. 2019;25:e12734. doi: 10.1111/ijn.12734.

429. Zhu J, He H-G, Zhou X, Wei H, Gao Y, Ye B, et al. Pain Relief Effect of Breast Feeding and Music Therapy during Heel Lance for Healthy-Term Neonates in China: A Randomized Controlled Trial. *Midwifery*. 2015;31:365–372. doi: 10.1016/j.midw.2014.11.001

430. Van Dijk M, Roofthoof DWE, Anand KJS, Guldemon F, de Graaf J, Simons S. Taking Up the Challenge of Measuring Prolonged Pain in (Premature) Neonates The COMFORTneo Scale Seems Promising. *Clin J Pain*. 2009;25:607–616.

431. Benoit B, Martin-Misener R, Latimer M, Campbell-Yeo M. Breast-Feeding Analgesia in Infants: An Update on the Current State of Evidence. *J Perinat. Neonatal Nurs*. 2017;31:145–159. doi: 10.1097/JPN.0000000000000253.

432. Qiu J, Jiang Y, Li F, Tong Q, Rong H, Cheng R. Effect of combined music and touch intervention on pain response and β -endorphin and cortisol

concentrations in late preterm infants. *BMC Pediatrics*. 2017;17:38. DOI 10.1186/s12887-016-0755-y.

433. Cong X, Ludington-Hoe SM, Hussain N, Cusson RM, Walsh S, Vazquez V. Parental oxytocin responses during skin-to-skin contact in pre-term infants. *Early Hum Dev*. 2015;91(7):401-6. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.04.012.

434. Gitau R, Modi N, Gianakoulopoulos X, Bond C, Glover V, Stevenson J. Acute effects of maternal skin-to-skin contact and massage on saliva cortisol in preterm infants. *J Reproduct Infant Psychol*. 2002;20(2):83–8. doi.org/10.1080/02646830220134595

435. Lyngstad LT, Tandberg BS, Storm H, Ekeberg BL, Moen A. Does skin-to-skin contact reduce stress during diaper change in preterm infants? *Early Human Development*. 2014;90(4):169-172. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.01.011>

436. Bergman NJ. Birth practices: Maternal-neonate separation as a source of toxic stress. *Birth Defects Research*. 2019;111(15):1087-1109. DOI: 10.1002/bdr2.1530

437. Jones L, Laudiano-Dray M, Whitehead K, Verriotis M, Meek J, Fitzgerald M, et al. EEG, behavioural and physiological recordings following a painful procedure in human neonates. *Sci Data*. 2018;5:180248. <https://doi.org/10.1038/sdata.2018.248>

438. Kommers D, Broeren M, Oei G, Feijs L, Andriessen P, Bambang OS. Oxytocin levels in the saliva of preterm infant twins during Kangaroo care. *Biol Psychol*. 2018;137:18-23. doi: 10.1016/j.biopsycho.2018.06.009

439. Yapici G, Ozel S, Oner S, Harmanogullari L. Evaluation of Mothers' Stress in the Neonatal Intensive Care Unit. *Journal of Nursing and Health Science*. 2018;7(2):40-49. DOI: 10.9790/1959-0702104049.

440. Aftyka A, Rozalska I, Rybojad B, Samardakiewicz ME. Polish version of the Parental Stressor Scale: Neonatal Intensive Care Unit. *Ann Agric Environ Med.* 2019;26(1):67-72. doi: 10.26444/aaem/89769.

441. Woodward LJ, Bora S, Clark CA, Montgomery-Hönger A, Pritchard VE, Spencer C, et al. Very preterm birth: maternal experiences of the neonatal intensive care environment. *J Perinatol.* 2014;34(7):555-61. doi: 10.1038/jp.2014.43.

442. Hoffman C, Dunn DM, Njoroge WFM. Impact of Postpartum Mental Illness Upon Infant Development. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(12):100. doi: 10.1007/s11920-017-0857-8.

443. Garthus-Niegel S, Ayers S, Martini J, von Soest T, Eberhard-Gran M. The impact of postpartum post-traumatic stress disorder symptoms on child development: a population-based, 2-year follow-up study. *Psychol Med.* 2017;47(1):161-170. doi: 10.1017/S003329171600235X.

444. Brummelte S, Grunau RE, Synnes AR, Whitfield MF, Petrie-Thomas J. Declining cognitive development from 8 to 18 months in preterm children predicts persisting higher parenting stress. *Early Hum Dev.* 2011;87(4):273-80. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.01.030.

445. Ahlqvist-Björkroth S, Boukydis Z, Axelin AM, Lehtonen L. Close Collaboration with Parent intervention to improve parents' psychological well-being and child development: description of the intervention and study protocol. *Behav Brain Res.* 2017;325(Pt B):303-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.10.020>

446. Pineda R, Bender J, Hall B, Shabosky L, Annecca A, Smith J. Parent participation in the neonatal intensive care unit: predictors and relationships to neurobehavior and developmental outcomes. *Early Hum Dev.* 2018;117:32-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.12.008>

447. Amsri P, Deoisres W, Suppaseemanont W. Factors Influencing Stress among Mothers of Preterm Infant Hospitalized in Neonatal Intensive Care Unit. *The Journal of Faculty of Nursing Burapha University*. 2019;27(3):54-63.

448. Turner M, Chur-Hansen A, Winefiles H, Stanners M. The assessment of parental stress and support in the neonatal intensive care unit using the Parent Stress Scale – Neonatal Intensive Care Unit. *Women Birth* 2015;28(3):252-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2015.04.001>

449. Chourasia N, Surianarayanan P, Adhisivam B, VishnuBhat B. NICU admissions and maternal stress levels. *Indian J Pediatr*. 2013;80(5):380-4. doi: 10.1007/s12098-012-0921-7.

450. Baía I, Amorim M, Silva S, Kelly-Irving M, Freitas C, Alves E. Parenting very preterm infants and stress in Neonatal Intensive Care Units. *Early Hum Dev*. 2016;101:3-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.04.001>

451. Kawafha MM. Parental stress in the neonate intensive care unit and its association with parental and infant characteristics. *J Neonatal Nurs*. 2018;24(5):266-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnn.2018.05.005>

452. Franck LS, McNulty A, Alderdice F. The Perinatal-Neonatal care journey for parents of preterm infants: What is working and what can be improved. *Journal of Perinatal Neonatal Nursing*. 2017;31(3):244–255. doi: 10.1097/JPN.0000000000000273

453. Khasawneh W, Khasawneh AA. Predictors and barriers to breastfeeding in north of Jordan: Could we do better? *Int Breastfeed J*. 2017;12:49. doi: 10.1186/s13006-017-0140-y

454. Dimitraki M, Tsikouras P, Manav B, Gioka T, Koutlaki N, Zervoudis S, et al. Evaluation of the effect of natural and emotional stress of labor on lactation and breast-feeding. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293:317–328. doi: 10.1007/s00404-015-3783-1.

455. Buckley SJ. Executive Summary of Hormonal Physiology of Childbearing: Evidence and Implications for Women, Babies, and Maternity Care. *J Perinat Educ*. 2015;24:145–153. doi: 10.1891/1058-1243.24.3.145.

456. Mörelius E, Örténstrand A, Theodorsson A, Frostell A. A randomized trial of continuous skin-to-skin contact after preterm birth and the effects on salivary cortisol, parental stress, depression, and breastfeeding. *Early Human Development*. 2015;91(1):63-70. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.12.005.

457. Lisanti AJ, Demianczyk AC, Costarino A, Vogiatzi MG, Hoffman R, Quinn R, et al. Skin-to-Skin Care is Associated with Reduced Stress, Anxiety, and Salivary Cortisol and Improved Attachment for Mothers of Infants With Critical Congenital Heart Disease. *JOGNN*. 2021;50:40–54. doi: 10.1161/JAHA.122.028489.

458. Lisanti AJ, Vittner D, Medoff-Cooper B, Fogel J, Wernovsky G, Butler S. Individualized Family-Centered Developmental Care: An Essential Model to Address the Unique Needs of Infants With Congenital Heart Disease. *J Cardiovasc Nurs*. 2019;34(1):85-93. doi: 10.1097/JCN.0000000000000546.

459. Harrison TM, Chen C-Y, Stein P, Brown R, Heathcock JC. Neonatal Skin-to-Skin Contact: Implications for Learning and Autonomic Nervous System Function in Infants with Congenital Heart Disease. *Biol Res Nurs*. 2019;21(3):296-306. doi: 10.1177/1099800419827599.

460. Matricardi S, Agostino R, Fedeli C, Montirosso R. Mothers are not fathers: differences between parents in the reduction of stress levels after a parental intervention in a NICU. *Acta Paediatr*. 2013;102:8–14. doi: 10.1111/apa.12058.

461. Vinall J, Miller SP, Bjornson BH, Fitzpatrick KP, Poskitt KJ, Brant R, Synnes AR, Cepeda IL, Grunau RE. Invasive procedures in preterm children: brain and cognitive development at school age. *Pediatrics*. 2014;133(3):412-21. doi: 10.1542/peds.2013-1863.

462. McAnulty GB, Duffy FH, Butler SC, Bernstein JH, Zurakowski D, Als H. Effects of the Newborn Individualized Developmental Care and

Assessment Program (NIDCAP) at age eight years: Preliminary data. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010;49(3):258–70. DOI: 10.1177/0009922809335668.

463. McAnulty G, Duffy FH, Butler S, Parad R, Ringer S, Zurakowski D, et al. Individualized developmental care for a large sample of very preterm infants: Health, neuro-behavior and neurophysiology. *Acta Paediatr*. 2009;98:1920–6. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01492.x.

464. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, Boyd R, Doyle LW. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(11):CD005495. doi: 10.1002/14651858.CD005495.pub4.

ДОДАТОК А

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).
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.
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.
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.
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
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

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. Paediatr Croat.* 2021;65:7-12. doi: 10.13112/PC.2021.2. **(SCOPUS, Q4)**
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)**
9. Pavlyshyn H, Bokiniec 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)**
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 Nov;82(7):639-645. doi: 10.1002/jdn.10216. Epub 2022 Jul 22. **(SCOPUS, Q3)**
11. Sarapuk I, Pavlyshyn H. Assessment and Correction of Stress in Preterm Infants and Their Mothers. *Turk Arch Pediatr (Turk Pediatri Arsivi).* 2022 Mar;57(2):146-150. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2022.21158. **(SCOPUS, Q3)**
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)**
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)**
14. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Kozak K. Peculiarities of melatonin levels in preterm infants. *Wien Klin Wochenschr.* 2022 Nov 24. doi: 10.1007/s00508-022-02109-9. Online ahead of print. **(SCOPUS, Q3)**

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

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)**

17. van Veenendaal NR, Labrie NHM, Mader S, van Kempen AAMV, van der Schoor SRD, van Gou-doever 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)**

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)**

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)**

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)**

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)**

22. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Klishch O. The impact of skin-to-skin contact on the nosocomial infection incidence in preterm newborns. *Standardy Medyczne/ PEDIATRIA.* 2017;14(4):668.

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.

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.

25. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Klishch O. What does affect the efficacy of skin-to-skin contact in preterm infants? *Standardy Medyczne/Pediatrics*. 2018;15(4):711.

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.*

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.*

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.*

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.*

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.

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.

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.

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.

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.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- Міжнародна науково-практична конференція «Стратегії стандартизації перинатальної допомоги передчасно народженим дітям в Україні. Здобутки, перспективи» (м. Київ, 29–30 вересня 2016 р.) (*усна доповідь*);
- Summer conference on neonatology (м. Авіньйон, 6–9 вересня 2017 р.) (*стендова доповідь*);
- Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa «Neonatus 2017» (м. Познань, 28–29 вересня 2017 р.) (*усна доповідь і публікація тез*);
- XXXIII International Symposium of the Polish Neonatal Society (м. Краків, 12–14 жовтня 2017 р.) (*стендова доповідь і публікація тез*);
- 2nd Congress of joint European Neonatal Societies (jENS 2017) (м. Венеція, Італія, 31 жовтня – 4 листопада 2017 р.) (*стендова доповідь і публікація тез*);
- Конференція молодих вчених України: "Перинатальна медицина" (м. Київ, 21 травня 2018 р.) (*усна доповідь*);
- Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa «Neonatus 2018» (м. Познань, 27–28 вересня 2018 р.) (*усна доповідь і публікація тез*);
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Традиції та інновації в педіатрії» (м. Тернопіль, 10 січня 2019 р.) (*усна доповідь*);
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Європейські стандарти діагностики та лікування найпоширеніших захворювань дитячого віку» (м. Тернопіль, 3 травня 2019 р.) (*усна доповідь*);
- ICCN 2019 – International Conference on Clinical Neonatology (м. Венеція, Італія, 09–11 червня 2019 р.) (*стендова доповідь і публікація тез*);

- підсумкова LXII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 13 червня 2019 р.) (*стендова доповідь і публікація тез*);
- 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.) (*усна доповідь і публікація тез*);
- 3-rd Congress of joint European Neonatal Societies – 3rd jENS 2019 (м. Маастріхт, 16–23 вересня 2019 р.) (*усна доповідь і публікація тез*);
- Перший Міжнародний Україно-Німецький симпозиум з громадського здоров'я «Громадське здоров'я в соціальному і освітньому просторі – виклики сьогодення і перспективи розвитку» (м. Тернопіль, 25–26 вересня 2019 р.) (*усна доповідь*);
- VII Міжнародний конгрес неонатологів «Досягнення і виклики у виходжуванні недоношених дітей» (м. Київ, 26–27 вересня 2019 р.) (*усна доповідь*);
- International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists «Biomedical perspectives» (м. Суми, 16-18 жовтня 2019 р.) (*усна доповідь і публікація тез*);
- підсумкова LXIII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 12 червня 2020 р.) (*усна доповідь і публікація тез*);
- Другий міжнародний україно-німецький симпозиум 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.) (*усна доповідь*);
- Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей

- з соматичною патологією» (м. Харків, 17-18 березня 2021 р.) *(усна доповідь)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології” (м. Тернопіль, 8–9 квітня 2021 р.) *(усна доповідь)*;
 - Науково-практична онлайн конференція 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.) *(усна доповідь)*;
 - Науково-практична конференція з міжнародною участю «Європейські стандарти діагностики та лікування найпоширеніших захворювань дитячого віку» (м. Тернопіль, 5-6 травня 2021 р.) *(усна доповідь)*;
 - The 8th SCENE (Separation and Closeness Experiences in the Neonatal Environment) Symposium (м. Таллін, 19–20 травня 2021 р.) *(усна доповідь)*;
 - 4th joint European Neonatal Societies Congress (jENS 2021), Live Online Congress (м. Афіни, 14–18 вересня 2021 р.) *(стендова доповідь і публікація тез)*;
 - I науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти» (м. Львів, 19-20 жовтня 2021 р.) *(усна доповідь)*;
 - Науково-практична конференція «Медико-соціальні проблеми дитячого віку» (м. Тернопіль, 21-22 жовтня 2021 р.) *(усна доповідь)*;
 - 12th International Congress of Union of European Neonatal and Perinatal Societies (м. Краків, 02–04 вересня 2022 р.) *(стендова доповідь і публікація тез)*;
 - Четвертий науковий симпозіум 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.) *(усна доповідь)*;
- Науково-практична конференція 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.) *(усна доповідь)*;
 - Науково-практична конференція з міжнародною участю «ІРІР-2023: International platform for integrative pediatrics»/«ІПП – 2023: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії» (м. Київ, 19–20 квітня 2023 р.) *(усна доповідь)*;
 - Науково-практична конференція «Досвід допомоги новонародженим дітям в умовах війни» (м. Київ, 26 травня 2023 р.) *(усна доповідь)*.

ДОДАТОК В.1



Акт впровадження:

1. **Назва пропозиції для впровадження:**
Застосування контакту «шкіра-до-шкіри» з метою попередження больового синдрому у новонароджених при інвазивних процедурах (забір крові для клінічного аналізу).
 2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павлішин Г. А., к.мед.н. Саранук І. М.
 3. **Джерело інформації:**
Johnston C, Campbell-Yeo M, Fernandes A, Inglis D, Streiner D, Zee R. Skin-to-skin care for procedural pain in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD008435.
 4. **Де і коли впроваджено:**
КНЗ ДРК №1 Факультет педіатрії, акушерства та гінекології
квітень 2019 - вересень 2019
 5. **Загальна кількість обстежених хворих:** 56
 6. **Результати застосування методу:**
позитивний ефект (кількість спостережень) - 53 ;
негативний ефект (кількість спостережень) - - ;
відсутність ефекту (кількість спостережень) - 3 .
 7. **Ефективність від впровадження:**
Виміщення інтенсивної покривалою
больового синдрому
 8. **Зауваження, пропозиції:**
активне впровадження в Україні
- Відповідальні за впровадження:
Дав. Писменик Щербинь О. Д.
- 5.11. 2019р.

ДОДАТОК В.2



Акт впровадження:

1. Назва пропозиції для впровадження:

Застосування елементів нейро-розвиткового догляду за передчасно народженими немовлятами.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павлишин Г. А., к.мед.н. Сарапук І. М.

3. Джерело інформації:

Silva NF, Linhares MB, Gasparido CM. Developmental Care Approaches for Mitigating Stress in Preterm Neonates in the Neonatal Intensive Care Unit: A Systematic Review. Psychology and Neuroscience, 2018, Vol. 11, No. 2, 117–131.

4. Де і коли впроваджено:

*Відділення неонатології, Дитяча лікарня
 педіатрії №2 Тернопільського національного медичного університету
 квітень 2019 - травень 2019*

5. Загальна кількість обстежених хворих: 52

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 50 :

негативний ефект (кількість спостережень) – 0 :

відеутність ефекту (кількість спостережень) – 2 :

7. Ефективність від впровадження:

*За допомогою впровадження елементів нейро-розвиткового догляду
 у неонатальному відділенні педіатрії №2 Тернопільського національного медичного університету
 зменшено частоту виникнення неонатальної смертності, синдромів респіраторного дистрес-синдрому,
 сепсису, внутрішньочерепної геморагії, перивентрикулярної лейкоенцефалопатії*

8. Зауваження, пропозиції:

Використання в шкільну медичну школу

Відповідальні за впровадження:

*Заступником з виконання за керуванням
 народничкою І.М. - Завздука В.В. Савченко Н.М.*

5-11

2019р.

ДОДАТОК В.3



Акт впровадження:

1. **Назва пропозиції для впровадження:**
Застосування шкали NIPS (Neonatal Infant Pain Scale – шкала болю у новонароджених немовлят) для оцінки гострого болю у новонароджених.
 2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павліанин Г. А., к.мед.н. Саранук І. М.
 3. **Джерело інформації:** Witt N, Coyner S, Edwards C. A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. CurrEmergHospMedRep 2016; 4: 1–10.
 4. **Де і коли впроваджено:**
*КП, ДНМК № Тернопільського національного медичного університету
квітень 2019 – вересень 2019*
 5. **Загальна кількість обстежених хворих:** 56
 6. **Результати застосування методу:**
позитивний ефект (кількість спостережень) – 56 ;
негативний ефект (кількість спостережень) – - ;
відсутність ефекту (кількість спостережень) – - ;
 7. **Ефективність від впровадження:**
Сокращение болевой боли у новорожденных.
 8. **Зауваження, пропозиції:**
активне впровадження в практику
- Відповідальні за впровадження:
Зав. педіатричним відділенням Савченко В.Т.
- 5.11. 2019р.

ДОДАТОК В.4



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження:

Оцінка болю у новонароджених різного гестаційного віку за допомогою шкал, що використовуються у неонатології, та менеджмент больового синдрому.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павлишин Г. А., к.мед.н. Саранук І. М.

3. Джерело інформації:

Hall RW., Anand KJ. Pain Management in Newborns. Clin Perinatol. 2014; 41: 895–924.

4. Де і коли впроваджено:

Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня, відділення патології новонароджених, лютий-вересень 2019.

5. Загальна кількість обстежених хворих: 48

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 42;

негативний ефект (кількість спостережень) – 0;

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 6.

8. Ефективність від впровадження: Використання фармакологічних та нефармакологічних середників ефективно купують гострий біль, що підтверджується за допомогою оцінки болю за допомогою шкал NIPS та DAN.

9. Зауваження, пропозиції: немає.




13.11.2019р.

Відповідальні за впровадження:

Завідувач кафедри педіатрії №2

Асистент кафедри педіатрії №2

Завідувач відділення патології новонароджених

 д.мед.н., проф. Павлишин Г. А.
 к.мед.н. Саранук І. М.
 Король З.В.

ДОДАТОК В.5

«Затверджую»
 Генеральний директор
 КНП «Тернопільська обласна дитяча
 клінічна лікарня» ТОР
 М. В. Корилецький Г. І.
 13.11.2019р.




Акт впровадження

1. **Назва пропозиції для впровадження:**
 Оцінка батьківського стресу, чиї діти народжені передчасно та потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павлішин Г. А., к.мед.н. Сарапук І. М.
3. **Джерело інформації:** Wormal FB, Tapia JL, Torres G et al. Stress in parents of very low birth weight preterm infants hospitalized in neonatal intensive care units. A multicenter study. Arch Argent Pediatr 2015; 113(4): 303-309.
4. **Де і коли впроваджено:** КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР, відділення патології новонароджених, лютий-вересень 2019.
5. **Загальна кількість обстежених хворих:** 32
6. **Результати застосування методу:**
 позитивний ефект (кількість спостережень) – 31;
 негативний ефект (кількість спостережень) – 0;
 відсутність ефекту (кількість спостережень) – 1.
8. **Ефективність від впровадження:** Використання шкали PSS: NICU (Parental Stressor Scale: Neonatal Intensive Care Unit) дозволило оцінити ступінь батьківського стресу, чиї діти перебувають на лікуванні у ВІТН, та визначити основні стресові чинники та подальшу тактику підтримки батьків передчасно народжених немовлят.
9. **Зауваження, пропозиції:** немає.

13.11.2019р.

Відповідальні за впровадження:
 Завідувач кафедри педіатрії №2
 Асистент кафедри педіатрії №2
 Завідувач ВІТН

 д.мед.н., проф. Павлішин Г. А.
 к.мед.н. Сарапук І. М.
 Лугова Л.І.

ДОДАТОК В.6

«Затверджую»
 Директор КНП «Дитяча клінічна лікарня
 (керівник установи, де проведено впровадження)
 Святої Зінаїди» Сумської міської ради
 Сметь О.М.
 «17» 12 2019 р.

Акт впровадження:

1. Назва пропозиції для впровадження:

Застосування елементів нейро-розвиткового догляду за передчасно народженими немовлятами.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павлишин Г. А., к.мед.н. Саранук І. М.

3. Джерело інформації:

Silva NF, Linhares MB, Gaspardo CM. Developmental Care Approaches for Mitigating Stress in Preterm Neonates in the Neonatal Intensive Care Unit: A Systematic Review. Psychology and Neuroscience, 2018, Vol. 11, No. 2, 117–131.

Де і коли впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство «Дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди» Сумської міської ради.

4. Загальна кількість обстежених хворих: 42

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 40;

негативний ефект (кількість спостережень) – -;

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 2.

7. Ефективність від впровадження:

Використання нейро-розвиткового стилю у взаємодії передчасно народжених дітей знизить ризик використання сервісу, спри-
 яє зростанню вираження то покращує фізичний

8. Зауваження, пропозиції: розвиток дітей.

Активно впроваджувати з перших днів життя
та дітини.

Відповідальні за впровадження:

17

17. 12. 2019р.


ДОДАТОК В.7

«Затверджую»



Директор КНП «Дитяча клінічна лікарня
 (керівник установи, де проведено впровадження)
 Святої Зінаїди» Сумської міської ради
 Ємець О.М.
 « 17 » 12 2019 р.

Акт впровадження:

1. **Назва пропозиції для впровадження:**
Застосування контакту «шкіра-до-шкіри» з метою попередження болювого синдрому у новонароджених при інвазивних процедурах (забір крові для клінічного аналізу).
 2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павлишин Г. А., к.мед.н. Сарапук І. М.
 3. **Джерело інформації:**
Johnston C, Campbell-Yeo M, Fernandes A, Inglis D, Streiner D, Zee R. Skin-to-skin care for procedural pain in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD008435.
 4. **Де і коли впроваджено:** Комунальне некомерційне підприємство «Дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди» Сумської міської ради.
 5. **Загальна кількість обстежених хворих:** 44
 6. **Результати застосування методу:**
 позитивний ефект (кількість спостережень) – 41 ;
 негативний ефект (кількість спостережень) – — ;
 відсутність ефекту (кількість спостережень) – 3 ;
 7. **Ефективність від впровадження:**
Контакт «шкіра до шкіри» є ефективним методом попередження болю у новонароджених при інвазивних маніпуляціях.
 8. **Зауваження, пропозиції:** —
- Відповідальні за впровадження: 
- 17 12 2019р.

ДОДАТОК В.8

«Затверджую»

Директор КНП «Дитяча клінічна лікарня
(керівник установи, де проведено впровадження)
Святої Зінаїди» Сумської міської ради
Ємець О.М.

« 17 » 12 2019 р.

Акт впровадження:

1. Назва пропозиції для впровадження:

Застосування шкали NIPS (Neonatal Infant Pain Scale – шкала болю у новонароджених немовлят) для оцінки гострого болю у новонароджених.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павлишин Г. А., к.мед.н. Сарапук І. М.

3. Джерело інформації: Witt N, Covnor S, Edwards C. A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. CurrEmergHospMedRep 2016; 4: 1–10.

4. Де і коли впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство «Дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди» Сумської міської ради.

5. Загальна кількість обстежених хворих: 50

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 50;

негативний ефект (кількість спостережень) – -;

відсутність ефекту (кількість спостережень) – -.

7. Ефективність від впровадження:

Використання шкали NIPS у рутинній практиці дозволяє об'єктивно оцінити біль у новонароджених.

8. Зауваження, пропозиції:

Використовувати у рутинній практиці у неонатальних відділеннях.

Відповідальні за впровадження:

ЛБ

17. 12 2019р.

ДОДАТОК В.9

«Затверджую»
 Генеральний директор
 КНП «Тернопільська обласна дитяча
 клінічна лікарня» ТОР
 д.мед.н. Корницький Г. І.
 « 07 » _____ 2020р.



Акт впровадження



1. **Назва пропозиції для впровадження:** Активне впровадження методу Кенгуру з метою підтримки грудного вигодовування
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павлишин Г. А., Сарапук І.М.
3. **Джерело інформації:** Alemayehu Gonie Mekonnen, Sisay Shewasinad Yehuaiashet and Alebachew Demelash Bayleyegn. The effects of kangaroo mother care on the time to breastfeeding initiation among preterm and LBW infants: a meta-analysis of published studies. Mekonnen et al. International Breastfeeding Journal (2019) 14:12
4. **Де і коли впроваджено:** КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР, відділення інтенсивної терапії для новонароджених, лютий-листопад 2020.
5. **Загальна кількість обстежених хворих:** 52
6. **Результати застосування методу:**
 позитивний ефект (кількість спостережень) – 52;
 відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0
7. **Ефективність від впровадження:** Підтримка грудного вигодовування, особливо для передчасно народжених за допомогою впровадження методу Кенгуру
8. **Ефективність від впровадження:** Підтримка грудного вигодовування, особливо для передчасно народжених за допомогою впровадження методу Кенгуру
9. **Зауваження, пропозиції:** немає.

7.12.2020р.

Відповідальні за впровадження:


Керівник неонатального центру

Завідувач відділення інтенсивної терапії
 для новонароджених

 д.мед.н., проф. Павлишин Г. А.
 Лугова Л.І.

ДОДАТОК В.10

«Затверджую»
 Генеральний директор
 КНП «Тернопільська обласна дитяча
 клінічна лікарня» ТОР
 д. мед. н. Корицький Г. І.
 « 07 / 12 2020р.



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження:

Оцінка хронічного болю за допомогою шкали болю EDIN (Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né - Шкала больового дискомфорту для новонароджених) у передчасно народжених немовлят у відділенні інтенсивної терапії для новонароджених.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павлишин Г. А., Сарапук І.М.

3. Джерело інформації:

EDIN Scale Implemented by Gestational Age for Pain Assessment in Preterms: A Prospective Study/ Raffaelli G., Cristofori G., Befani B. et al.// BioMed Research International Volume 2017, Article ID 9253710, 8 pages <https://doi.org/10.1155/2017/9253710>.

4. Де і коли впроваджено: КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР, відділення інтенсивної терапії для новонароджених, лютий-листопад 2020.

5. Загальна кількість обстежених хворих: 38

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 37;

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 1

8. Ефективність від впровадження: Шкала болю EDIN вказує на наявність болю у новонароджених немовлят та потребу зменшення больових відчуттів, знеболення.

9. Зауваження, пропозиції: немає.

7.12.2020р.

Відповідальні за впровадження:

Керівник неонатального центру

Завідувач відділення інтенсивної терапії
 для новонароджених

 д.мед.н., проф. Павлишин Г. А.
 Лугова Л.І.

ДОДАТОК В.11

«Затверджую»
 Генеральний директор
 КНП «ТОКПЦ» ТОР
 к.мед.н. Овчарук В.В.
 « 9 » _____ 2022р.



Акт впровадження:

1. Назва пропозиції для впровадження:

Застосування шкали болю EDIN (Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né – шкала неонатального болю та дискомфорту) для оцінки хронічного болю у новонароджених різного гестаційного віку.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павлишин Г. А., к.мед.н. Сарапук І. М., Сатурська У.В.

3. Джерело інформації:

Witt N, Covnor S, Edwards C. A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. Curr Emerg Hosp Med Rep 2016; 4: 1–10.

4. Де і коли впроваджено:

Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина», відділення інтенсивної терапії новонароджених, січень-листопад 2022.

5. Загальна кількість обстежених хворих: 42

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 38;
 негативний ефект (кількість спостережень) – 0;
 відсутність ефекту (кількість спостережень) – 4.

8. Ефективність від впровадження: Високі показники шкали болю EDIN вказують на наявність хронічного болю у новонароджених немовлят під час перебування у ВІТН, що потребує використання нефармакологічних та фармакологічних засобів для його попередження.

9. Зауваження, пропозиції: немає.

09.12.2022р.

Відповідальні за впровадження:
 Завідувачка ВІТН



Скубенко Н.В.

ДОДАТОК В.12

«Затверджую»
 Генеральний директор
 КНП «ТОКПЦ» ТОР
 к.мед.н. Овчарук В.В.
 2022р.

« 9 »



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження:

Застосування методу Кенгуру з метою покращення ранніх наслідків виходжування передчасно народжених дітей.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павлишин Г. А., к.мед.н. Сарапук І. М.

3. Джерело інформації:

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.

4. Де і коли впроваджено:

Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина», відділення інтенсивної терапії новонароджених, січень-листопад 2022.

5. Загальна кількість обстежених хворих: 45

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 39;

негативний ефект (кількість спостережень) – 0;

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 6.

8. Ефективність від впровадження: Контакт шкіра-до-шкіри дитини та матері сприяє зниженню показників пізнього неонатального сепсису та ВШК, покращує фізичний розвиток та сприяє грудному вигодовуванню при виходжуванні передчасно народжених немовлят.

9. Зауваження, пропозиції: немає.

09.12.2022р.

Відповідальні за впровадження:

Завідувачка ВІТН

Скубенко Н.В.

ДОДАТОК В.13

«Затверджую»
 Генеральний директор
 КНП «ТОКПЦ» ТОР
 к. мед. н. Овчарук В.В.
 « 9 » _____ 2022р.



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження:

Оцінка батьківського стресу, чиї діти народжені передчасно та потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павлишин Г. А., к.мед.н. Саралук І. М., Сатурська У.В.

3. Джерело інформації:

Wormal FB, Tapia JL, Torres G et al. Stress in parents of very low birth weight preterm infants hospitalized in neonatal intensive care units. A multicenter study. Arch Argent Pediatr 2015; 113(4): 303-309.

4. Де і коли впроваджено:

Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина», відділення інтенсивної терапії новонароджених, січень 2021-листопад 2022.

5. Загальна кількість обстежених хворих: 75

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 72;

негативний ефект (кількість спостережень) – 0;

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 3.

8. Ефективність від впровадження: Використання опитувальника PSS: NICU (Parental Stressor Scale: Neonatal Intensive Care Unit) дозволило оцінити рівень материнського стресу, чиї діти перебувають на лікуванні у ВІТН та визначити тактику подальшої психологічної підтримки матерів передчасно народжених дітей.

9. Зауваження, пропозиції: немає.

09.12.2022р.

Відповідальні за впровадження:
 Завідувачка ВІТН



Скубенко Н.В.

ДОДАТОК В.14

«Затверджую»
 Генеральний директор
 КНП «ТОКПЦ» ТОР
 к.мед.н. Овчарук В.В.
 « 9 » _____ 2022р.



Акт впровадження:

1. Назва пропозиції для впровадження:

Застосування елементів нейро-розвиткового догляду за передчасно народженими немовлятами.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павлишин Г. А., к.мед.н. Сарапук І. М.

3. Джерело інформації:

Als H, McAnulty GB. The Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) with Kangaroo Mother Care (KMC): Comprehensive Care for Preterm Infants. Curr Women's health Rev. 2011; 7(3): 288–301.

4. Де і коли впроваджено:

Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина», відділення інтенсивної терапії новонароджених, січень 2021-листопад 2022.

6. Загальна кількість обстежених хворих: 60

7. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 55;

негативний ефект (кількість спостережень) – 0;

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 5.

8. Ефективність від впровадження: Використання елементів нейро-розвиткового догляду сприяє покращенню результатів виходжування передчасно народжених немовлят.

9. Зауваження, пропозиції: немає.

09.12.2022р.

Відповідальні за впровадження:
 Завідувачка ВІТН



Скубенко Н.В.

ДОДАТОК В.15

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 В.о. директора (головного лікаря)
 КНП ВСР «Тернопільська центральна
 районна лікарня»
 Галина ОСІНЧУК
 « 12 » 12 2022р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження:

Оцінка розвитку статусу передчасно народжених немовлят за допомогою опитувальників вікових категорій та стадій (Ages & Stages Questionnaires).

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павлишин Г. А., к.мед.н. Саранук І. М.

3. Джерело інформації:

Squires J., Twombly E., Bricker D., Potter L. ASQ-3 User's Guide. Paul H. Brookes Publishing Co., Inc. 2009. 227 p.

4. Де і коли впроваджено:

КНП ВСР «Тернопільська центральна районна лікарня», січень-листопад 2022.

5. Загальна кількість обстежених хворих: 30

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 28;

негативний ефект (кількість спостережень) – 0;

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 2.

8. Ефективність від впровадження: Використання опитувальників ASQ для катамнестичного спостереження за передчасно народженими немовлятами ефективно допомагає виявити порушення розвитку статусу на ранніх стадіях.

9. Зауваження, пропозиції: немає.

12.12.2022р.

Відповідальні за впровадження:

Лікар-педіатр



Сиваш О.В.

ДОДАТОК В.16

«Затверджую»

Директор медичний

з акушерства і пологової допомоги

КНП ТКМЛ №2

Ольга Сидорчук

2023р.



Акт впровадження:

1. Назва пропозиції для впровадження:

Оцінка батьківського стресу, чиї діти народжені передчасно та потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павлишин Г. А., к.мед.н. Саранук І. М., Сатурська У.В.

3. Джерело інформації:

Pavlyshyn H, Sarapuk I, Saturska U. Maternal Stress Experience in the Neonatal Intensive Care Unit after Preterm Delivery. Am J Perinatol. 2022 Aug 27. Online ahead of print.

4. Де і коли впроваджено:

КНП "Тернопільська комунальна лікарня №2" Будівництво неонатального відділу та лікування новонароджених, сесійна-буфетна 2023

5. Загальна кількість обстежених хворих: 40

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 38негативний ефект (кількість спостережень) – 0відсутність ефекту (кількість спостережень) – 2

7. Ефективність від впровадження:

*Указом PSS: N100/10000000 башик везеко струу
у ВТН дае моклівшче власно ажила ривань
башик везако струу, іго асобняк і укрокноб маази,
іко домамаат вурсаши тасілу касскарошкноб
пуртреліссі*

9. Зауваження, пропозиції:

реамат

Відповідальні за впровадження: Наталя Бадюк



ДОДАТОК В.17

«Затверджую»

Директор медичний

з акушерства і пологової допомоги

КНП ТКМЛ №2

Ольга Сидорчук



2023р.

Акт впровадження:

1. Назва пропозиції для впровадження:

Застосування шкали болю EDIN (Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né – шкала неонатального болю та дискомфорту) для оцінки хронічного болю у новонароджених різного гестаційного віку.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павлишин Г.А., к.мед.н. Сарапук І.М., Зайцева Т.Ю.

3. Джерело інформації:

Witt N, Covnor S, Edwards C. A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. Curr Emerg Hosp Med Rep 2016; 4: 1–10.

4. Де і коли впроваджено:

У КНП „Тернопільське комунальне місто міського №2”, вулиця Корошишанська, 2, м. Тернопіль, в палаті новонароджених; з травня 2022 року – жовтень 2023 року

5. Загальна кількість обстежених хворих: 51

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 51

негативний ефект (кількість спостережень) – —

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 1

7. Ефективність від впровадження:

Методом ЕОМ/ЕДМ є найбільш ефективним
для однієї хвильової діли у новоса-
регресивних; регулятори виходять на шлях
і діють дією домінують у власному функціональному
області впливу.

9. Зауваження, пропозиції:

немає

Відповідальні за впровадження: Наталя Бадюк



ДОДАТОК В.18

«Затверджую»

Директор медичний

з акушерства і пологової допомоги

КНП ТКМЛ №2

Ольга Сидорчук

2023р.



Акт впровадження:

1. Назва пропозиції для впровадження:

Застосування контакту шкіра-до-шкіри для зменшення неонатального стресу у передчасно народжених немовлят

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павлишин Г. А., к.мед.н. Сарапук І. М., Сатурська У.В.

3. Джерело інформації:

Pavlyshyn H, Sarapuk I, Horishna I, Slyva S, Skubenko N. Skin-to-skin contact to support preterm infants and reduce NICU-related stress. Int J Dev Neurosci. 2022;82(7):639-645.

4. Де і коли впроваджено:

УКНП «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2, д.мед.н., проф. Павлишин Г. А., к.мед.н. Сарапук І. М., Сатурська У.В.»

5. Загальна кількість обстежених хворих: 38

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 37

негативний ефект (кількість спостережень) – —

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 1

7. Ефективність від впровадження:

Контакт шкіра до-шкіри є ефективним

*зробити для зменшення стресу у передшколь-
нах дітей*

9. Зауваження, пропозиції:

немає

Відповідальні за впровадження: Наталя Бадюк



ДОДАТОК В.19

«Затверджую»
 Генеральний директор
 КНП «ГОДКЛ» ТОР
 д.мед.н. Корицький Г. І.
 «21» _____ 2022р.



Акт впровадження


1. **Назва пропозиції для впровадження:**
 Застосування методу Кенгуру з метою покращення ранніх наслідків виходжування передчасно народжених дітей.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
 Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павлишин Г. А., к.мед.в. Сарпук І. М.
3. **Джерело інформації:**
 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.
4. **Де і коли впроваджено:**
 Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня, неонатальний центр, січень-листопад 2022.
5. **Загальна кількість обстежених хворих: 38**
6. **Результати застосування методу:**
 позитивний ефект (кількість спостережень) – 32;
 негативний ефект (кількість спостережень) – 0;
 відсутність ефекту (кількість спостережень) – 6.
8. **Ефективність від впровадження:** Застосування методу Кенгуру у виходжуванні передчасно народжених дітей сприяє зниженню рівня пізнього сепсису та ВШК, покращує фізичний розвиток немовлят та сприяє грудному вигодовуванню.
9. **Зауваження, пропозиції:** немає.

21.11.2022р.

Відповідальні за впровадження:

Завідувач кафедри педіатрії №2,
 куратор неонатального центру
 Доцент кафедри педіатрії №2

д.мед.н., проф. Павлишин Г. А.
 к.мед.в. Сарпук І. М.



ДОДАТОК В.20

«Затверджую»
 Генеральний директор
 КНП «ТОДКЛ» ТОР
 д.мед.н. Корицький Г. І.
 «21» _____ 2022р.



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження:

Оцінка розвитку статусу передчасно народжених немовлят за допомогою опитувальників вікових категорій та стадій (Ages & Stages Questionnaires).

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павлишин Г. А., к.мед.н. Сарапук І. М.

3. Джерело інформації:

Squires J., Twombly E., Bricker D., Potter L. ASQ-3 User's Guide. Paul H. Brookes Publishing Co., Inc. 2009. 227 p.

4. Де і коли впроваджено:

Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня, катamnестичний кабінет, січень-жовтень 2022.

5. Загальна кількість обстежених хворих: 48

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 46;

негативний ефект (кількість спостережень) – 0;

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 2.

8. Ефективність від впровадження: Опитувальники ASQ - це ефективний інструмент скринінгового методу оцінки стану розвитку дитини в п'яти сферах розвитку: спілкування, велика моторика, дрібна моторика, вирішення проблем і особистісно-соціальний розвиток й соціальні взаємодії, який допомагає виявити порушення на ранніх стадіях.

9. Зауваження, пропозиції: немає.

21.11.2022р.

Відповідальні за впровадження:

Завідувач кафедри педіатрії №2,

Доцент кафедри педіатрії №2

Завідувач катamnестичного кабінету

д.мед.н., проф. Павлишин Г. А.
 к.мед.н. Сарапук І. М.
 Король З.В.

ДОДАТОК В.21

«Затверджую»

В.о. генерального директора
КНП «Міський клінічний пологовий
будинок №2» ЧМР

К.мед.н. доцент Альберт КУРІЦІН



2023 р.

Акт впровадження:

1. Назва пропозиції для впровадження:

Застосування контакту шкіра-до-шкіри для зменшення неонатального стресу у передчасно народжених немовлят

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павлишин Г. А., к.мед.н. Сарапук І. М., Сатурська У.В.

3. Джерело інформації:

Pavlyshyn H, Sarapuk I, Horishna I, Slyva S, Skubenko N. Skin-to-skin contact to support preterm infants and reduce NICU-related stress. Int J Dev Neurosci. 2022;82(7):639-645.

4. Де і коли впроваджено: КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2» Чернівецької міської ради, ВІТН, відділення постінтенсивного виходжування новонароджених та неонатального догляду

5. Загальна кількість обстежених хворих: 57

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 57

негативний ефект (кількість спостережень) – 0

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0

7. Ефективність від впровадження: Застосування контакту шкіра-до-шкіри матері та новонародженого дозволяє зменшити рівень неонатального стресу у доношених і передчасно народжених немовлят.

9. Зауваження, пропозиції: Немає

Відповідальні за впровадження:

Забигунов ВУГК *Шаранська Р.С.*

ДОДАТОК В.22

«Затверджую»

В.о. генерального директора
КНП «Міський клінічний пологовий
будинок №2» ЦМР

к.мед.н. доцент Альберт КУРЦІН



2023 р.

Акт впровадження:

1. Назва пропозиції для впровадження:

Застосування шкали болю EDIN (Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né – шкала неонатального болю та дискомфорту) для оцінки хронічного болю у передчасно народжених немовлят.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Павлишин Г.А., к.мед.н. Саранук І.М.

3. Джерело інформації:

Witt N, Covnor S, Edwards C. A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. Curr Emerg Hosp Med Rep 2016; 4: 1–10.

4. Де і коли впроваджено: КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2» Чернівецької міської ради, ВІПН, відділення постінтенсивного виходжування новонароджених та неонатального догляду

5. Загальна кількість обстежених хворих: 36

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 36

негативний ефект (кількість спостережень) – 0

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0

7. Ефективність від впровадження:

Використання шкали болю EDIN (Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né дозволяє своєчасно визначити важкість больового синдрому у новонароджених для призначення відповідного лікування.

9. Зауваження, пропозиції: Немає

Відповідальні за впровадження:

Galyna BVDK *Alberth Kurcin M.D.*

ДОДАТОК В.23

«Затверджую»

В.о. генерального директора
КНП «Міський клінічний пологовий
будинок №2» ЧМР

к.мед.н. д-р мед. наук Альберт КУРІЩИН



03 2023 р

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження:

Оцінка батьківського стресу, чиї діти народжені передчасно та потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії №2; д.мед.н., проф. Паулішин Г. А., к.мед.н. Сарапук І. М., Сатурська У.В.

3. Джерело інформації:

Pavlyshyn H, Sarapuk I, Satura U. Maternal Stress Experience in the Neonatal Intensive Care Unit after Preterm Delivery. Am J Perinatol. 2022 Aug 27. Online ahead of print.

4. Де і коли впроваджено: КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2» Чернівецької міської ради, ВІПН, відділення постінтенсивного виходжування новонароджених та неонатального догляду

5. Загальна кількість обстежених хворих: 57

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 57

негативний ефект (кількість спостережень) – 0

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0

7. Ефективність від впровадження: Оцінка батьківського стресу, чиї діти народжені передчасно та потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, надає змогу зменшити рівень тривоги, покращити взаємодію між батьками та медичним персоналом, що спрямовано на підвищення ефективності медичної допомоги дітям та їх батькам.

9. Зауваження, пропозиції: Немає

Відповідальні за впровадження:

Zabiruzhenko V.P. *Alberk A.P.*

ДОДАТОК В.24

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету імені
І.Я. Горбачевського МОЗ України



проф. А. ШУЛЬГАЙ

2022 р.

Акт

про впровадження у навчальний процес
матеріалів наукових досліджень

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оцінка та менеджмент болю у передчасно народжених немовлят відділення інтенсивної терапії
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії 2. 46001, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна. Автор: Сарапук І.М.
3. **Джерело інформації:** A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. Witt N, Covnor S, Edwards C. Curr Emerg Hosp Med Rep 2016; 4: 1–10.
4. **Ким і коли впроваджено:** кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією, кафедра педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Термін впровадження:** з вересня 2021 р. по грудень 2022 р.
6. **Основні напрямки використання результатів дослідження у навчальному процесі:** а) під час читання лекцій та проведення практичних занять з дисципліни «Педіатрія з дитячими інфекційними хворобами та медичною генетикою», «Педіатрія з дитячими інфекційними захворюваннями та неонатологією», вибіркового профілю акушерство та гінекологія з неонатологією» для студентів медичного факультету та факультету іноземних студентів; б) під час читання лекцій та проведення практичних занять з аспірантами зі спеціальності «Сучасні наукові дослідження з неонатології»;
7. **Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань студентів, аспірантів при вивченні питань сучасної неонатології, виходжування передчасно народжених дітей.
8. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри педіатрії № 2,
доктор медичних наук, професор

Галина ПАВЛИШИН

ДОДАТОК В.25

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету імені
І.Я. Горбачевського МОЗ України



проф. А. ШУЛЬГАЙ

12 2022 р.

Акт

**про впровадження у навчальний процес
матеріалів наукових досліджень**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Впровадження нейро-розвиткового догляду у виходжуванні передчасно народжених дітей.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра педіатрії № 2, 46001, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна. Автор: Сарапук І.М.
3. **Джерело інформації:** Individualised developmental care for babies and parents in the NICU: Evidence-based best practice guideline recommendations. Nadine Griffiths, Kaye Spence, Alison Loughran-Fowlds, Bjorn Westrup. Early Hum Dev. 2019 Dec;139:104840. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.104840. Epub 2019 Aug 21.
4. **Ким і коли впроваджено:** кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією, кафедра педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Термін впровадження:** з вересня 2021 р. по грудень 2022 р.
6. **Основні напрямки використання результатів дослідження у навчальному процесі:** а) під час читання лекцій та проведення практичних занять з дисципліни «Педіатрія з дитячими інфекційними хворобами та медичною генетикою», «Педіатрія з дитячими інфекційними захворюваннями та неонатологією», вибірковий профіль акушерство та гінекологія з неонатологією» для студентів медичного факультету та факультету іноземних студентів; б) під час читання лекцій та проведення практичних занять з аспірантами зі спеціальності «Сучасні наукові дослідження з неонатології»;
7. **Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань студентів, аспірантів при вивченні питань сучасної неонатології, виходжування передчасно народжених дітей.
8. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри педіатрії № 2,
доктор медичних наук, професор

Галина ПАВЛИШИН

