

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ

Кафедра фізіології людини і тварин

СПОДИНЮК ЛІЛІЯ ВІКТОРІВНА

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ТА ЦИТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ
КРОВІ В ДІТЕЙ З РІЗНИМ ТЕРМІНОМ НЕДОНОШЕНОСТІ**

Спеціальність: 091 «Біологія та біохімія»

Освітня програма: «Лабораторна діагностика»

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник:

**КАЧИНСЬКА ТЕТЯНА
ВАЛЕРІЇВНА**

кандидат біологічних наук,
доцент

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № 2

засідання кафедри фізіології людини і

тварин від 21.11. 2025 р.

завідувач кафедри доц. Качинська Т. В.



Луцьк – 2025

АНОТАЦІЯ

Сподинюк Л. В.

Спеціальність 091 “Біологія та біохімія”

Освітня програма “Лабораторна діагностика”

Особливості клінічних та цитологічних показників крові в дітей з різним терміном недоношеності

Мета роботи полягала у встановленні особливостей клінічних та цитологічних показників крові у недоношених дітей різного гестаційного віку. У ході роботи було проведено загально-клінічний та цитоморфологічний аналіз крові. Дослідження проведене для 30 недоношених дітей, розподілених на три групи по 10 новонароджених за терміном гестації: 22-27 тижнів, 28-31 тиждень, 32-36 тижнів. У ході роботи проаналізовано гематологічні показники загального аналізу, а також досліджено цитологічні особливості клітин крові недоношених дітей різного терміну гестації, обчислювалась лейкоцитарна формула крові. Виявлено, що показники крові, а також наявність незрілих клітин крові тісно пов'язані з гестаційним терміном. Різний термін гестації має свої особливості. Найнижчі показники гемоглобіну найчастіше спостерігаються у дітей 22-27 тижня народження. При цитологічному дослідженні крові, були виявленні морфологічно незрілі клітини, нормобласти ацидофільні, поліхроматофільні, базофільні, молоді форми лейкоцитів мієлоцити, промієлоцити. Це пов'язане з незрілим гемопоезом недоношених дітей. Незрілі клітини можуть бути важливими для прогнозування ризику ускладнення.

Ключові слова: недоношені діти, гематологічні показники, цитологічний аналіз, гестаційний вік, еритропоез, анізоцитоз, клітини крові.

ANOTATION

Spodynyuk L. V.

Speciality: 091 "Biology and biochemistry"

Educational program: "Laboratory diagnostics "

Features of clinical and cytological blood parameters in children with different degrees of prematurity

The aim of the study was to establish the characteristics of clinical and cytological blood parameters in premature infants of different gestational ages. During the study, general clinical and cytomorphological blood tests were performed. The study was conducted on 30 premature infants divided into three groups of 10 newborns according to gestational age: 22-27 weeks, 28-31 weeks, and 32-36 weeks. Studying the characteristics of hematological and cytological blood parameters in premature infants depending on gestation is important and relevant for improving diagnosis and treatment. In the course of the work, hematological indicators of the general analysis were analyzed, and the cytological characteristics of blood cells of premature infants of different gestational ages were studied, and the leukocyte formula of the blood was calculated. It was found that blood parameters, as well as the presence of immature blood cells, are closely related to gestational age. Different gestational ages have their own characteristics. The lowest hemoglobin levels are most often observed in children born at 22-27 weeks. Cytological examination of blood revealed morphologically immature cells, acidophilic normoblasts, polychromatophilic cells, basophilic cells, young forms of leukocytes, myelocytes, and promyelocytes. This is associated with the immature hematopoiesis of premature infants. Immature cells may be important for predicting the risk of complications.

Keywords: premature infants, hematological parameters, cytological analysis, gestational age, erythropoiesis, anisocytosis, blood cells.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ I .ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ДОСЛІДЖЕННЯ	8
1.1. Фізіологічні особливості гемопоезу у недоношених новонароджених..	8
1.2. Морфофункціональні характеристики клітин крові у недоношених дітей.....	12
1.3. Клінічне значення лабораторної діагностики у неонатології	15
РОЗДІЛ II. КОНТИНГЕНТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	18
2.1. Контингент дослідження.....	18
2.2. Методи дослідження.....	20
2.3. Статистичні методи обробки даних.....	25
РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	26
3.1. Аналіз гематологічних показників залежно від терміну гестації.....	266
3.2. Цитологічні особливості клітин крові у недоношених дітей.....	35
РОЗДІЛ IV. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	48
ВИСНОВКИ	50
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	51

ВСТУП

Актуальність роботи. Недоношеність залишається однією з найактуальніших проблем, оскільки є ключовою причиною неонатальної захворюваності та смертності новонароджених у всьому світі. В Україні частота передчасних пологів коливається від 4,5% до 12,8% залежно від регіону, при цьому спостерігається зростання кількості дітей, народжених у надзвичайно ранні терміни гестації [1].

Зокрема на Рівненщині спостерігається тенденція з початком повномасштабної війни в Україні значно зросла кількість передчасно народжених дітей. Згідно статистики, якщо у 2023 році показник недоношених діток становив 9,3%, то у 2024 році він зріс до 10,5%, а за перше півріччя 2025 року вже сягнув 11,5%. Це може бути тісно пов'язане з зростанням стресу у вагітних жінок [2, 18].

Серед причин недоношеності немовлят фахівці називають три головні причини: гормональні, генетичні та інфекційні. Незрілість недоношених новонароджених торкається всіх органів та систем організму, включаючи гемопоєз, що має принципове значення для адаптації до позаутробного життя та подальшого розвитку дитини. Гемопоетична система недоношених дітей характеризується суттєвими особливостями, пов'язаними з незавершеністю переходу від фетального до дефінітивного кровотворення, незрілістю регуляторних механізмів залежно від ступеня недоношеності [6, 7, 46].

Гематологічні показники у недоношених дітей мають важливе значення для своєчасного виявлення захворювання, моніторингу ефективності лікування та оцінки ризику розвитку ускладнень. Проте стандартні референтні значення, розроблені для доношених новонароджених та дорослих людей, часто виявляються неактуальними для інтерпретації результатів лабораторних досліджень у недоношених дітей різного гестаційного віку [36, 47].

Актуальність дослідження зумовлена недостатністю систематизованих даних про особливості клінічних та цитологічних показників крові у недоношених дітей з урахуванням різного ступеня морфо-функціональної зрілості. Особливої уваги потребує вивчення цитологічних особливостей клітин крові у недоношених дітей, оскільки морфологічні зміни можуть передувати різним порушенням та мати важливе діагностичне значення. Наявність незрілих клітинних форм у периферичній крові, специфічні морфологічні характеристики еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів можуть бути маркерами ступеня зрілості гемопоетичної системи та факторами розвитку подальших ускладнень у новонароджених з різним періодом гестації.

Мета роботи: полягає у встановленні особливостей клінічних та цитологічних показників крові у недоношених дітей різного гестаційного віку.

Для досягнення поставленої мети визначено наступні завдання:

1. Провести порівняльний аналіз клінічних показників у недоношених дітей трьох груп, з різним терміном гестації.
2. Дослідити гематологічні показники залежно від терміну гестації з детальним аналізом показників червоної крові, лейкоцитарної формули, тромбоцитарних параметрів та проведенням порівняльного аналізу між трьома групами недоношених дітей.
3. Вивчити цитологічні особливості клітин крові у недоношених дітей з оцінкою морфологічних змін еритроцитів, характеристик лейкоцитів та тромбоцитів, ідентифікацією різних незрілих клітин.
4. Встановити зв'язки між гестаційним віком та гематологічними показниками.

Об'єкт дослідження: є зміни клінічних і цитологічних показників в недоношених новонароджених з терміном гестації від 22 до 36 тижнів включно, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених Перинатального центру.

Предмет дослідження: є гематологічні та цитологічні показники крові недоношених дітей залежно від терміну гестації, включаючи кількісні параметри клітин крові та їх морфологічні особливості.

Наукова новизна отриманих даних: дослідження полягає у проведенні детального порівняльного аналізу клінічних та цитологічних показників крові у недоношених дітей з урахуванням різного ступеня недоношеності. Встановлено зв'язки між гестаційним віком та гематологічними показниками, визначено важливі морфологічні незрілості гемопоєзу, що можуть використовуватися для прогнозування клінічного перебігу та ризику розвитку ускладнень у немовлят.

Практичне значення роботи: визначається можливістю використання отриманих результатів гематологічних показників для недоношених дітей різного гестаційного віку, для складання плану лікування у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених, покращення якості інтерпретації лабораторних даних та кращому розумінню гемопоєзу у новонароджених і закономірності показників. Результати дослідження можуть бути впроваджені у практику неонатальних відділень для покращення діагностики патологічних станів, раннього виявлення ускладнень та підбору тактики лікування недоношених дітей.

Апробація результатів дослідження

1. Сподинюк Л. В. Особливості клінічних та цитологічних показників крові в дітей з різним терміном недоношеності. X Міжнародна студентська конференція «Теоретичне та практичне застосування результатів сучасної науки» (12.12.2025, м. Запоріжжя, Україна.)

РОЗДІЛ I

ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ДОСЛІДЖЕННЯ

1.1. Фізіологічні особливості гемопоезу у недоношених новонароджених

Гемопоез є складним багатоетапним процесом утворення клітин крові, який розпочинається на ранніх стадіях ембріогенезу та продовжується протягом усього життя людини. У недоношених дітей цей процес має суттєві особливості, пов'язані з незавершеністю морфо-функціонального дозрівання органів кровотворення та адаптаційними механізмами до позаутробного існування [1].



Рис. 1.1. Схема кровотворення

Ембріональний гемопоез характеризується послідовною зміною локалізації та спеціалізації кровотворних органів. Першою анатомічною структурою, де відбувається утворення клітин крові, є жовтковий мішок, де на 2-3 тижні внутрішньоутробного розвитку формуються примітивні еритробласти та мегалобласти. Цей етап називається мезобластичним або жовтково-мішковим періодом гемопоезу і характеризується продукцією переважно еритроїдних клітин з високим вмістом ембріонального гемоглобіну [27].

З 6-го тижня гестації провідну роль у кровотворенні починає відігравати печінка, що знаменує початок гепатичного періоду гемопоезу. У цей час печінка стає основним джерелом усіх ліній кровотворних клітин, включаючи еритроцити, лейкоцити та тромбоцити. Максимальна активність печінкового гемопоезу спостерігається на 12-24 тижнях гестації, після чого поступово знижується [4]. Паралельно з печінковим гемопоезом розвивається кровотворення в селезінці та лімфатичних вузлах, що забезпечує диверсифікацію джерел продукції клітин крові.

Формування кісткового мозку як основного органу кровотворення розпочинається приблизно на 10-11 тижні внутрішньоутробного розвитку з появи остеобластичних ніш у довгих кістках. Проте активний медулярний гемопоез встановлюється лише на 20-24 тижні гестації, коли кістковий мозок поступово бере на себе функції основного кровотворного органу [34]. У недоношених дітей, народжених до 32 тижнів гестації, цей перехід залишається незавершеним, що призводить до збереження значної активності екстрамедулярного кровотворення в печінці та селезінці.

Особливості формування кісткового мозку у недоношених дітей пов'язані з незрілістю стромального мікрооточення та недостатньою васкуляризацією кісткових порожнин. Гемопоетичні стовбурові клітини у таких дітей характеризуються підвищеною проліферативною активністю, але зниженою здатністю до диференціювання в зрілі функціонально активні елементи [51]. Це призводить до появи в периферичній крові значної кількості незрілих форм

клітин, включаючи нормобласти ацидофільні, поліхроматофільні, базофільні також мієлоцити та метамієлоцити.

Регуляція гемопоезу в неонатальному періоді здійснюється складною системою гуморальних факторів, цитокінів та факторів росту. Еритропоєтин, основний регулятор еритропоезу, у недоношених дітей характеризується зниженою продукцією нирками та підвищеною чутливістю рецепторів еритроїдних попередників [35]. Це призводить до розвитку фізіологічної анемії недоношених, яка є адаптаційною реакцією на підвищену концентрацію кисню в позаутробному середовищі порівняно з внутрішнім.

Тромбопоєтин, що регулює мегакаріопоез та продукцію тромбоцитів, також характеризується зниженою активністю у недоношених дітей, що може призводити до тромбоцитопенії.

Особливою характеристикою гемопоезу у недоношених дітей є збереження високого рівня фетального гемоглобіну (HbF) та повільний перехід до синтезу дорослого гемоглобіну (HbA). Фетальний гемоглобін складається з двох α -глобінових та двох γ -глобінових ланцюгів і характеризується підвищеною спорідненістю до кисню порівняно з дорослим гемоглобіном [29]. У доношених новонароджених концентрація HbF становить 60-80% від загального гемоглобіну, тоді як у недоношених дітей цей показник може досягати 85-95%.

Метаболічні особливості еритроцитів у недоношених дітей включають підвищену активність ферментів гліколізу та знижену концентрацію 2,3-дифосфогліцерату, що впливає на киснево-транспортну функцію крові. Життєвий цикл еритроцитів у таких дітей скорочений до 45-60 днів порівняно з 120 днями у дорослих, що пов'язано з підвищеною осмотичною та механічною крихкістю клітинних мембран [32].

Гемопоез – це складний, етапний процес утворення, диференціації та дозрівання клітин крові, який у новонароджених має виразні вікові та адаптаційні особливості. У період новонародженості відбувається завершення переходу від внутрішньоутробного кровотворення до постнатального типу,

коли провідну роль відіграє кістковий мозок. Після народження продукція формених елементів крові зосереджується в червоному кістковому мозку, який у новонароджених займає весь об'єм трубчастих та плоских кісток; екстрамедулярний гемопоєз у печінці та селезінці різко зменшується або припиняється, хоча на дуже ранніх етапах він може ще фіксуватися морфологічно. Еритропоєз у новонароджених має виражені диференційні особливості: на момент народження спостерігається підвищений рівень гемоглобіну та кількості еритроцитів у порівнянні з дорослими, що є адаптивною реакцією на внутрішньоутробну гіпоксію та перехід до зовнішнього середовища з більш високою концентрацією кисню. Також відмічається висока частка фетального гемоглобіну (HbF), яка потім поступово зменшується протягом перших тижнів життя, а синтез дорослих гемоглобінів наростає. Лейкопоетична система новонароджених характеризується відмінностями у чисельності та співвідношенні субпопуляцій лейкоцитів, що відображає адаптацію імунної системи до зовнішніх умов. У перші дні життя відносно часто визначається підвищений рівень лейкоцитів, зокрема нейтрофілів, що є відповіддю на перинатальний стрес та активацію імунних механізмів. Поступова зміна лейкоцитарної формули до вікових норм відбувається впродовж першого місяця життя. Система тромбоцитарного паростка та гемостаз у новонароджених також має свої особливості: концентрації факторів згортання крові, зокрема вітамін-К-залежних факторів, і природних інгібіторів коагуляції значно нижчі, ніж у дорослих, але загальний баланс між про- та антикоагулянтними механізмами зберігається, що забезпечує відносно стабільну гемостазу у фізіологічних умовах.

Таким чином, гемопоєз у новонароджених є динамічною системою, що відзначається високою проліферативною активністю клітин-попередників, значною адаптивною варіабельністю та специфічними віковими параметрами, які обов'язково враховуються при інтерпретації лабораторних гематологічних показників у клінічній практиці.

1.2. Морфо-функціональні характеристики клітин крові у недоношених дітей

Еритроцитарна система недоношених новонароджених характеризується рядом специфічних особливостей, що відрізняють її від показників доношених дітей та дорослих. Кількість еритроцитів у пуповинній крові недоношених дітей коливається від 3,8 до $5,2 \times 10^{12}/\text{л}$ залежно від терміну гестації, що нижче за відповідні показники доношених новонароджених [23]. Морфологічно еритроцити недоношених дітей характеризуються підвищеним поліморфізмом, наявністю макроцитів та мікроцитів, а також збереженням значної кількості ретикулоцитів, що свідчить про активну регенерацію еритроїдного паростка.

Концентрація гемоглобіну у недоношених новонароджених варіює від 140 до 180 г/л при народженні, проте протягом перших тижнів життя спостерігається її прогресивне зниження. Концентрація Hb у пуповинній крові недоношених новонароджених не відрізняється значно від концентрації у доношених. Проте поспатальне зменшення рівня гемоглобіну швидше, раннє і більш значне [17].

Це явище, відоме як фізіологічна анемія недоношених, розвивається внаслідок швидкого зростання об'єму циркулюючої крові, зниженої продукції еритропоєтину та скороченого життєвого циклу еритроцитів [9]. Мінімальні значення гемоглобіну досягаються на 4-8 тижні життя і можуть становити 70-90 г/л у глибоко недоношених дітей.

Гематокрит недоношених новонароджених при народженні складає 45-55%, що дещо нижче за показники доношених дітей. Особливістю є виражена залежність гематокриту від місця забору крові - венозна кров характеризується на 10-15% вищими значеннями порівняно з капілярною [40]. Середній об'єм еритроцитів у недоношених дітей підвищений і становить 100-118 фл, що пов'язано з незрілістю еритроїдних попередників та особливостями синтезу гемоглобіну.

Лейкоцитарна система недоношених новонароджених демонструє значні відмінності від доношених дітей як у кількісному, так і в якісному складі. Загальна кількість лейкоцитів у пуповинній крові недоношених дітей коливається від $6,0$ до $18,0 \times 10^9/\text{л}$, що нижче за відповідні показники доношених новонароджених [49]. Характерною особливістю є виражена лейкопенія, особливо у глибоко недоношених дітей з гестаційним віком менше 28 тижнів, у яких кількість лейкоцитів може становити $3,0-6,0 \times 10^9/\text{л}$.

Нейтрофільна ланка лейкопоезу у недоношених дітей характеризується зниженою абсолютною кількістю нейтрофілів та підвищеним відсотком незрілих форм. Абсолютна кількість нейтрофілів у таких дітей становить $2,0-8,0 \times 10^9/\text{л}$ порівняно з $5,0-15,0 \times 10^9/\text{л}$ у доношених новонароджених [38]. Лейкоцитарна формула характеризується зсувом вліво з наявністю 10-20% паличкоядерних нейтрофілів та поодиноких мієлоцитів і метамієлоцитів.

Функціональна активність нейтрофілів у недоношених дітей знижена, що проявляється зменшенням хемотаксису, фагоцитарної активності та бактерицидної здатності. Експресія адгезивних молекул на поверхні нейтрофілів недостатня для забезпечення ефективної міграції до вогнища запалення [24]. Дегрануляція нейтрофілів також порушена внаслідок незрілості внутрішньоклітинних органел та ферментних систем.

Лімфоцитарна ланка у недоношених дітей характеризується абсолютною лімфопенією з кількістю лімфоцитів $1,5-4,0 \times 10^9/\text{л}$. Відносний вміст лімфоцитів у лейкоцитарній формулі становить 25-40%, що нижче за показники доношених дітей [47]. Субпопуляційний склад лімфоцитів характеризується зниженим вмістом Т-лімфоцитів, особливо CD4^+ клітин, та підвищеною часткою природних кілерів.

Моноцитарна ланка у недоношених новонароджених представлена абсолютною кількістю $0,3-1,5 \times 10^9/\text{л}$, що становить 8-15% від загальної кількості лейкоцитів. Функціональна активність моноцитів знижена, що проявляється зменшенням продукції цитокінів та антиген-презентуючої

здатності [37]. Еозинофіли та базофіли у периферичній крові недоношених дітей зустрічаються рідко і становлять менше 1-2% від загальної кількості лейкоцитів.

Тромбоцитарна ланка гемостазу у недоношених дітей характеризується помірною тромбоцитопенією з кількістю тромбоцитів $100-250 \times 10^9/\text{л}$ порівняно з $200-400 \times 10^9/\text{л}$ у доношених новонароджених [46]. Особливо виражена тромбоцитопенія спостерігається у дітей з гестаційним віком менше 30 тижнів, у яких кількість тромбоцитів може знижуватися до $50-100 \times 10^9/\text{л}$ протягом перших днів життя [25].

Морфологічно тромбоцити недоношених дітей характеризуються підвищеним об'ємом та наявністю великих форм, що свідчить про активний мегакаріопоез. Середній об'єм тромбоцитів становить 9-12 фл порівняно з 7-9 фл у дорослих [42]. Функціональна активність тромбоцитів знижена, що проявляється зменшенням агрегаційної здатності та секреторної функції.

Особливості системи гемостазу у недоношених дітей включають зниження концентрації більшості факторів згортання крові, особливо вітамін-К залежних факторів II, VII, IX та X. Концентрація фібриногену може бути зниженою до 1,0-2,0 г/л порівняно з 2,5-4,0 г/л у доношених дітей [6].

Вікові норми гематологічних показників для недоношених дітей суттєво відрізняються від стандартних референтних значень та залежать від терміну гестації, постнатального віку та клінічного стану дитини. Для глибоко недоношених дітей (22-27 тижнів гестації) характерні найбільш виражені відхилення від норм доношених новонароджених, тоді як у помірно недоношених дітей (32-36 тижнів) показники наближаються до нормальних значень [33].

1.3. Клінічне значення лабораторної діагностики у неонатології

Лабораторна діагностика відіграє ключову роль у веденні недоношених новонароджених, забезпечуючи раннє виявлення патологічних станів, моніторинг ефективності лікування та прогнозування клінічних наслідків. Особливості фізіології та патофізіології недоношених дітей вимагають специфічного підходу до інтерпретації результатів лабораторних досліджень з урахуванням гестаційного віку, постнатального віку та супутніх захворювань [13].

Методи лабораторного дослідження крові у новонароджених включають широкий спектр аналітичних технологій, адаптованих до особливостей роботи з малими об'ємами біоматеріалу. Автоматичні гематологічні аналізатори дозволяють проводити підрахунок клітин крові з високою точністю, використовуючи об'єми зразків від 20 до 100 мкл [44]. Проточна цитометрія забезпечує детальну характеристику клітинних популяцій та виявлення незрілих форм клітин, що особливо важливо для оцінки стану кровотворної системи недоношених дітей.

Мікроскопічний аналіз мазків крові залишається незамінним методом для морфологічної оцінки клітин крові та виявлення патологічних змін. У недоношених дітей особливу увагу приділяють наявності нормобластів у периферичній крові, ступеню анізоцитозу еритроцитів та морфологічним особливостям лейкоцитів [32]. Диференційний підрахунок лейкоцитарної формули проводиться вручну з підрахунком 100 клітин для забезпечення статистичної достовірності результатів.

Інтерпретація результатів гематологічного аналізу у недоношених дітей вимагає урахування множинних факторів, що впливають на показники крові. Гестаційний вік є одним з найважливіших показників нормальних значень гематологічних параметрів. Для дітей з гестаційним віком 24-27 тижнів

характерні найбільш виражені відхилення від стандартних норм, включаючи лейкоцитоз, анемію та тромбоцитопенію [30, 52].

Постнатальний вік також суттєво впливає на динаміку гематологічних показників. Протягом перших 72 годин життя спостерігається фізіологічне зниження кількості лейкоцитів та гематокриту, що пов'язано з адаптацією до позаутробного існування [38]. Найбільш виражені зміни відбуваються у перші 6-12 годин після народження, коли показники можуть коливатися у широких межах.

Діагностичні критерії патологічних станів у недоношених дітей розроблені з урахуванням специфіки цієї групи пацієнтів. Анемія недоношених діагностується при зниженні концентрації гемоглобіну нижче 100 г/л у дітей з масою тіла менше 1500 г або нижче 120 г/л у дітей з масою тіла 1500-2500 г [35]. Критерії тяжкості анемії включають легкий ступінь (90-120 г/л), помірний (70-90 г/л) та тяжкий (менше 70 г/л).

Нейтропенія у недоношених дітей визначається як зниження абсолютної кількості нейтрофілів нижче $1,0 \times 10^9/\text{л}$ у дітей з гестаційним віком менше 32 тижнів або нижче $1,5 \times 10^9/\text{л}$ у дітей старшого гестаційного віку [47]. Тяжка нейтропенія діагностується при кількості нейтрофілів менше $0,5 \times 10^9/\text{л}$ та асоціюється з підвищеним ризиком інфекційних ускладнень.

Тромбоцитопенія недоношених класифікується як легка ($100-150 \times 10^9/\text{л}$), помірна ($50-100 \times 10^9/\text{л}$) та тяжка (менше $50 \times 10^9/\text{л}$) [47]. Критерії для проведення трансфузії тромбоцитів залежать не лише від кількості тромбоцитів, але й від клінічного стану дитини та ризику кровотеч.

Особливості забору та обробки біоматеріалу у недоношених дітей пов'язані з малими розмірами пацієнтів та обмеженим об'ємом циркулюючої крові. Загальний об'єм крові у недоношеній дитини з масою тіла 1000 г становить лише 80-100 мл, тому кожен забір крові для лабораторних досліджень може становити значну частку від загального об'єму [40]. Рекомендований добовий

об'єм забору крові не повинен перевищувати 1-3% від загального об'єму крові або 1-3 мл/кг маси тіла.

Техніка забору крові у недоношених дітей включає капілярний забір з п'ятки або пальця для рутинних досліджень та венозний забір для спеціальних аналізів. Капілярна кров характеризується дещо вищими значеннями гематокриту та кількості еритроцитів порівняно з венозною внаслідок артеріо-венозних різниць [40].

Преаналітичні фактори, що впливають на результати лабораторних досліджень у недоношених дітей, включають час забору крові, положення дитини під час забору, використання периферичних венозних катетерів та контамінацію зразків інфузійними розчинами. Постаналітична обробка результатів вимагає урахування індивідуальних особливостей пацієнта та порівняння з відповідними референтними значеннями для конкретного гестаційного та постнатального віку [43].

Лабораторна діагностика у неонатології є ключовим інструментом оцінки стану кровотворної системи недоношених новонароджених. Вона забезпечує своєчасне виявлення патологічних змін, контроль ефективності лікування та прогнозування клінічного перебігу, сприяючи зниженню ризику ускладнень та підвищенню якості медичної допомоги. Застосування сучасних аналітичних методів у поєднанні з індивідуалізованою інтерпретацією результатів дозволяє підвищити точність діагностики та ефективність клінічної практики.

РОЗДІЛ II

КОНТИНГЕНТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Контингент дослідження

Комплексне лабораторне обстеження недоношених новонароджених здійснювалось на базі КП “Обласного перинатального центру” РОР. Відбір пацієнтів для дослідження здійснювався відповідно до чітко визначених критеріїв включення та виключення, що забезпечило формування вибірки та достовірність отриманих результатів.

Критерії включення пацієнтів у дослідження передбачали народження дитини у терміні гестації від 22 до 36 тижнів включно, що підтверджувалося даними ультразвукового дослідження, проведеного до 20 тижня вагітності, або розрахунками за останньою менструацією матері. До дослідження включалися діти обох статей з масою тіла при народженні від 500 до 3200 грамів, які потребували медичного спостереження у відділенні інтенсивної терапії новонароджених [2].

Характеристика груп дослідження за терміном гестації ґрунтувалася на загальноприйнятій класифікації недоношеності, що дозволило провести порівняльний аналіз гематологічних показників залежно від ступеня морфо-функціональної незрілості новонароджених. Перша група включала глибоко недоношених дітей з терміном гестації 22-27 тижнів, які характеризувалися найбільш вираженою незрілістю всіх органів та систем, включаючи кровотворну систему [4]. До цієї групи увійшли 10 новонароджених з середньою масою тіла при народженні 770 ± 190 грамів та середнім терміном гестації $24,2 \pm 1,8$ тижня (табл. 2.1.).

Таблиця 2.1.

**Розподіл пацієнтів за терміном гестації та основними
антропометричними показниками**

Група	Термін гестації (тижні)	Кількість пацієнтів	Маса тіла (г)	Довжина тіла (см)
I	22-27	10	770±190	32,5±3,2
II	28-31	10	1340±320	37,8±2,9
III	32-36	10	1890±510	42,1±3,5
Загалом	22-36	30	1420±550	38,2±5,1

Глибоко недоношені діти з гестаційним терміном 22-27 тиждень є групою немовлят з високою летальністю та складністю виходжування дітей з екстремально низькою масою тіла при народженні.

Друга група охоплювала дуже недоношених дітей з терміном гестації 28-31 тиждень, які мали проміжні характеристики між глибоко недоношеними та помірно недоношеними дітьми. У цю групу увійшло 10 новонароджених з середньою масою тіла 1340±320 грамів та середнім терміном гестації 29,7±1,4 тижня (табл. 2.1.). Діти цієї групи характеризувалися значно кращими адаптаційними можливостями порівняно з глибоко недоношеними, проте потребували інтенсивного медичного спостереження та підтримки життєво важливих функцій [5].

Третя група включала помірно недоношених дітей з терміном гестації 32-36 тижнів, які становили найчисельнішу категорію обстежених пацієнтів. До цієї групи увійшло 10 новонароджених з середньою масою тіла 1890±510 грамів та середнім терміном гестації 34,1±1,6 тижня (табл. 2.1.). Діти цієї групи мали найкращі показники виживаності та найменший ризик розвитку тяжких ускладнень, характерних для глибокої недоношеності [10].

Забір крові для лабораторних досліджень проводився виключно у випадках клінічної необхідності, без додаткових процедур спеціально для цілей дослідження. Використовувалися залишки біологічного матеріалу після проведення лабораторних аналізів, що мінімізувало ризики для пацієнтів та не потребувало додаткових інвазивних процедур. Конфіденційність персональних даних забезпечувалася шляхом кодування інформації та обмеження доступу до ідентифікаційних даних пацієнтів.

2.2. Методи дослідження

Методика виконання загального аналізу крові передбачала використання капілярної крові об'ємом 0,5-1,0 мл, отриманої під час лабораторного обстеження пацієнтів із відділення інтенсивної терапії новонароджених. Забір крові здійснювався натще або через 3-4 години після годування у стерильні пробірки з антикоагулянтом.

Дослідження клінічних показників крові здійснювалось у гематологічному відділі. Обстеження включало стандартизовані методи гематологічного аналізу, адаптовані до особливостей роботи з малими об'ємами крові та специфіки роботи з біологічним матеріалом новонароджених. Загальний аналіз крові проводився з використанням автоматичного гематологічного аналізатора Abacus 380 (рис. 2.1.).



Рис. 2.1. Гематологічний аналізатор Abacus 380

Кожного дня аналізатор проходить перевірку через стандартну пробу та підтверджує отримання достовірних результатів при роботі з малими об'ємами біоматеріалу (рис. 2.2.).

WBC	22.01 $10^9/l$	+	RBC	4.53 $10^{12}/l$	
LYM	4.20 $10^9/l$	+	HGB	179 g/l	+
MID	0.64 $10^9/l$		HCT	48.54 %	+
GRA	17.17 $10^9/l$	+	MCV	107 fl	+
LYM%	19.1 %		MCH	39.4 pg	+
MID%	2.9 %	-	MCHC	368 g/l	+
GRA%	78.0 %	+	RDWc	16.0 %	+
			PLT	233 $10^9/l$	
			PCT	0.20 %	
P-LCC	60 $10^9/l$		MPV	8.4 fl	
P-LCR	25.84 %		PDWc	38.6 %	

Рис. 2.2. Показники аналізатора Abacus 380

Аналізатор вимірює 20 показників крові і забезпечує високу точність підрахунку клітин крові та мінімізувало вплив людського фактора на результати дослідження [13].

Використання різних фізичних принципів для підрахунку різних типів клітин забезпечувало незалежність вимірювань та можливість взаємного контролювати результат. Підрахунок тромбоцитів у пацієнтів проводиться також в ручну відповідно методики за Фоніо.

Підрахунок лейкоцитарної формули здійснювався комбінованим методом, що включав автоматичний підрахунок лейкоцитів за допомогою автоматичного аналізатора Abacus 380, а також ручним методом 100 клітин у мазках крові, забарвлених за методом Романовського-Гімзи. Підрахунок тромбоцитів за Фоніо та підрахунок лейкоцитарної формули здійснювалось у клінічному відділі. Автоматичний підрахунок забезпечував швидке отримання результатів та високу відтворюваність, тоді як ручний метод дозволяло виявити морфологічні особливості клітин та атипові форми [44].

Приготування мазків крові проводилося стандартним методом забарвлення за Романовським-Гімзою з використанням предметних скелець, попередньо знежирених та висушених. Товщина мазка контролювалася для забезпечення оптимальних умов мікроскопії та точного підрахунку клітин. Фіксація мазків здійснювалася барвником Мая-Грюнвальда протягом 3-5 хвилин. Після чого проводилося забарвлення барвником Гімзи 10-15 хв , 1:10 фарби і дистильованої води за стандартним протоколом [32].

Протокол забарвлення мазків крові забезпечував хорошу візуалізацію клітин та дозволяв проводити точне диференціювання різних типів лейкоцитів, моноцитів, лімфоцитів. Контроль якості забарвлення мазка здійснювався шляхом оцінки інтенсивності та рівномірності забарвлення еритроцитів, які повинні мати рожевий колір з центральною просвітленою зоною.

Морфологічний аналіз клітин крові проводився з використанням світлової мікроскопії при збільшенні $\times 1000$ з імерсійним об'єктивом, з використанням

іммерсійної олії. Оцінювалися розміри, форма, структура цитоплазми та ядра клітин, наявність включень та патологічних змін у клітинах. Особлива увага приділялася виявленню незрілих форм клітин, характерних для недоношених новонароджених, включаючи нормобласти в еритроцитарному паростку та незрілі гранулоцити [38].

Визначення гематокриту здійснювалося розрахунковим методом на основі даних про кількість еритроцитів та їх середній об'єм, отриманих за допомогою автоматичного аналізатора (табл. 2.2.) [40]. Концентрація гемоглобіну визначалася за допомогою автоматичного аналізатора Abacus 380.

Таблиця 2.2.

Референтні значення гематологічних показників для недоношених дітей

Параметр	22-27 тиж.	28-31 тиж.	32-36 тиж.	Одиниці вимірювання
Еритроцити	3,0-4,5	3,5-5,0	4,0-5,5	$\times 10^{12}/\text{л}$
Гемоглобін	110-160	140-180	150-200	г/л
Гематокрит	35-48	42-54	45-60	%
Лейкоцити	3,0-15,0	5,0-18,0	6,0-20,0	$\times 10^9/\text{л}$
Тромбоцити	100-300	150-350	200-400	$\times 10^9/\text{л}$

Референтні значення гематологічних показників були розроблені на основі проаналізованих літературних джерел, наукових статей та власних спостережень з урахуванням специфіки трьох груп недоношених новонароджених. Використання диференційованих норм дозволяло адекватно інтерпретувати результати лабораторних досліджень та своєчасно виявляти патологічні відхилення.

Оцінка тромбоцитарних показників включала визначення кількості тромбоцитів, їх морфологічних характеристик та функціональної активності. Підрахунок тромбоцитів здійснювався автоматичним методом з використанням лазерного розсіювання світла, що забезпечувало високу точність навіть при низьких концентраціях [46]. Морфологічна оцінка тромбоцитів проводилася в мазках крові з визначенням розмірів, форми та наявності агрегатів за методом Фоніо.

Контроль якості лабораторних досліджень включав щоденну калібровку обладнання, використання контрольних матеріалів з Охматдиту Diacon 3 Hematology Control та участь у програмах зовнішнього контролю якості. Внутрішньолaboratorний контроль якості здійснювався з використанням контрольних сироваток з відомими значеннями аналітів, що дозволяє кожного дня контролювати точність і правильність результатів дослідження.

Дослідження морфології еритроцитів включало оцінку розмірів, форми, забарвлення та наявності включень у мазках крові. Використовувалася стандартизована класифікація морфологічних змін еритроцитів з визначенням ступеня анізоцитозу, пойкилоцитозу та гіпохромії. Підрахунок ретикулоцитів проводився за допомогою суправітального забарвлення бриліантовим крезиловим синім з підрахунком щонайменше 1000 еритроцитів [32].

Спеціальні дослідження дозволяли отримати додаткову інформацію про функціональний стан еритроцитів та особливості гемоглобіну у недоношених дітей.

Контроль якості всіх етапів дослідження забезпечувався дотриманням стандартних операційних процедур, регулярним калібруванням обладнання та участю у програмах зовнішнього контролю якості. Результати досліджень документувалися у спеціально розроблених картах пацієнтів з подальшим внесенням до електронної бази даних для статистичної обробки [43].

2.3. Статистичні методи обробки даних

Статистична обробка отриманих результатів дослідження проводилася з використанням сучасних методів математичної статистики, адаптованих до специфіки медико-біологічних досліджень та характеру розподілу даних. Вибір конкретних статистичних методів здійснювався на основі попереднього аналізу типу змінних, обсягу вибірки та відповідності даних умовам застосування параметричних або непараметричних критеріїв [13].

Первинна статистична обробка даних включала розрахунок основних показників описової статистики для характеристики центральної тенденції та варіабельності досліджуваних параметрів. Статистичну обробку отриманих у дослідженні даних здійснювали із застосуванням програмного забезпечення MS Excel 2021, що забезпечує базові та розширені можливості для аналізу медико-біологічних показників. На першому етапі проводили оцінку нормальності розподілу вибірок з метою визначення коректності подальшого використання параметричних або непараметричних методів.

РОЗДІЛ III

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Аналіз гематологічних показників залежно від терміну гестації

Комплексний аналіз гематологічних показників у недоношених дітей різного гестаційного віку виявив суттєві відмінності в кількісному та якісному складі крові, що відображали особливості гемопоезу та адаптаційних механізмів залежно від ступеня морфофункціональної зрілості. Дослідження включало детальну оцінку показників червоної крові, лейкоцитарної формули та тромбоцитарного гемостазу з урахуванням динамічних змін у неонатальному періоді.

Аналіз еритроцитарних показників при народженні продемонстрував прогресивне зростання кількості еритроцитів, концентрації гемоглобіну та гематокриту зі збільшенням терміну гестації. Глибоко недоношені діти характеризувалися найнижчими показниками червоної крові, що відображало незрілість еритропоетичної функції кісткового мозку та особливості фетального гемопоезу. На діаграмі чітко простежується залежність еритроцитарних показників від ступеня недоношеності. У глибоко недоношених дітей кількість еритроцитів становила $3,8 \pm 1,1 \times 10^{12}/л$, що є нижчим порівняно з показниками помірно недоношених новонароджених (рис. 3.1.).

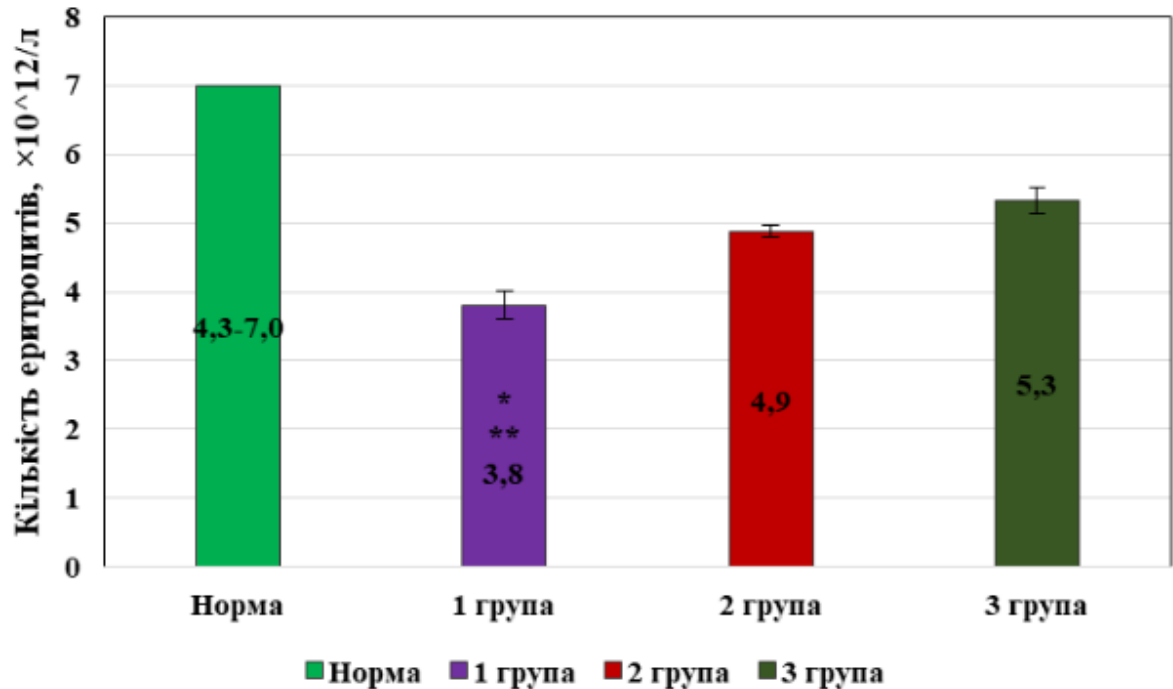


Рис. 3.1. Показники еритроцитів у крові ($\times 10^{12}/\text{л}$) дітей при народженні залежно від терміну гестації

1 група – новонароджені з періодом гестації 22-27 тижнів, 2 група – новонароджені з періодом гестації 28-31 тиждень, 3 група - новонароджені з періодом гестації 32-36 тижнів.

* - статистично достовірно нижче значення у досліджуваних 1 групи, порівняно із 2-ю, $p \leq 0,05$;

** - статистично достовірно нижче значення у досліджуваних 1 групи, порівняно із 3-ю, $p \leq 0,05$.

Статистично значущі відмінності були виявлені між усіма трьома групами, що свідчить про поступовий, прогресивний характер змін еритроцитарної ланки крові залежно від гестаційного віку. Найвиразніша різниця спостерігалась між глибоко недоношеними та помірно недоношеними дітьми — саме ці групи мали найбільш віддалені значення показників. У помірно недоношених новонароджених кількість еритроцитів була найменш відхилена

від нормативних меж і становила $5,3 \pm 1,1 \times 10^{12}/л$; у значної частини дітей цієї групи показники перебували у межах вікової норми.

Концентрація гемоглобіну продемонструвала виразну залежність від гестаційного віку новонароджених. На основі отриманих даних встановлено, що у дітей 1-ї та 2-ї груп показники суттєво відхилялися від нормативних значень, тоді як у новонароджених 3-ї групи концентрація гемоглобіну переважно залишалася в межах фізіологічної норми та становила 191 ± 21 г/л.

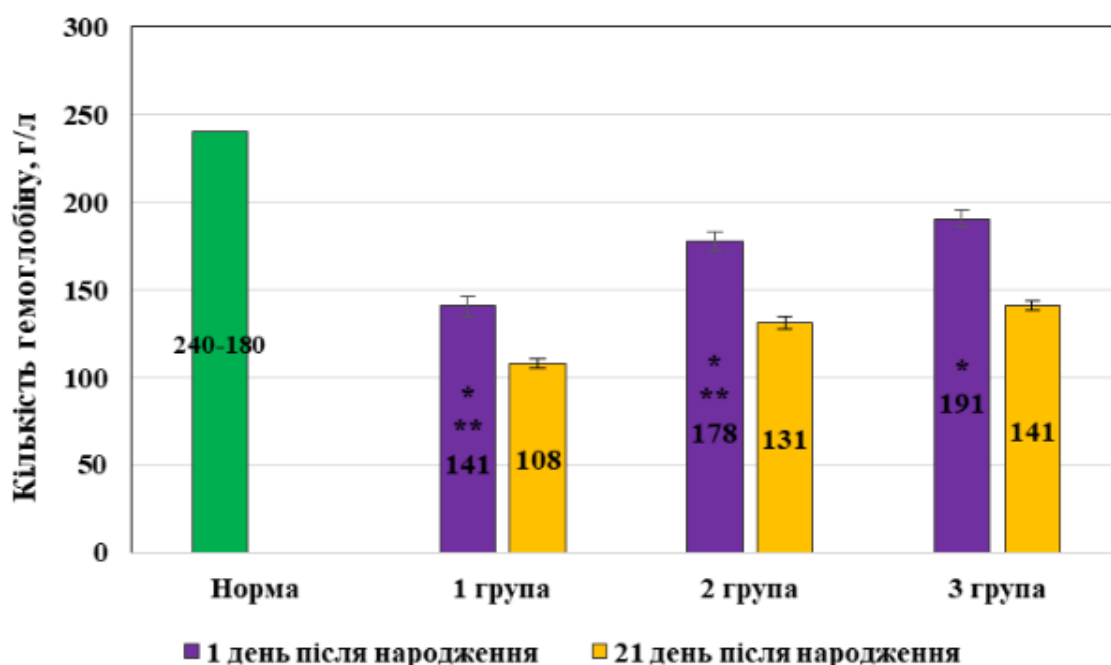


Рис. 3.2. Концентрація гемоглобіну у крові (г/л) новонароджених немовлят із різним періодом гестації

1 група – новонароджені з періодом гестації 22-27 тижнів, 2 група – новонароджені з періодом гестації 28-31 тиждень, 3 група - новонароджені з періодом гестації 32-36 тижнів.

* - статистично достовірно вище значення у досліджуваних в 1-й день після народження, порівняно із 21 днем, $p \leq 0,05$;

** - статистично достовірно нижче значення у досліджуваних 1 групи, порівняно із 2-ю та 3-ю, $p \leq 0,05$.

Загальна тенденція підтверджує: чим менший гестаційний вік, тим нижчим є рівень гемоглобіну. Найбільш виражена різниця спостерігалась між дітьми 1-ї та 3-ї груп. У глибоко недоношених новонароджених концентрація гемоглобіну становила 141 ± 32 г/л, що статистично значуще нижче порівняно з показниками помірно недоношених дітей 191 ± 21 г/л. Для новонароджених 2-ї групи характерні проміжні значення 178 ± 42 г/л, і в окремих випадках їх рівень гемоглобіну також може наближатися до норми. Динамічне спостереження засвідчило, що найінтенсивніше зниження рівня гемоглобіну відбувалося у перші чотири тижні життя, після чого темпи зниження сповільнювались. У помірно недоношених дітей ці зміни були менш вираженими та рідко досягали критичних значень. Виявлена закономірність має чітке фізіологічне обґрунтування. У глибоко недоношених дітей система кровотворення перебуває на етапі активного формування, а основна частка еритропоезу ще відбувається в екстрамедулярних органах, що знижує ефективність синтезу гемоглобіну. Крім того, у таких новонароджених менший запас заліза, яке активно накопичується упродовж третього триместру вагітності. Незрілість ферментних систем, відповідальних за утворення гему, а також швидше руйнування фетальних еритроцитів сприяють нижчим показникам гемоглобіну та швидшому переходу до фізіологічної анемії недоношеності. У дітей старших гестаційних груп частка кістково-мозкового еритропоезу є більшою, механізми регуляції синтезу гемоглобіну працюють ефективніше, а перехід від фетальних до зрілих форм еритроцитів відбувається більш контрольовано, що забезпечує вищий і стабільніший рівень гемоглобіну. Таким чином, отримані дані відображають ступінь морфофункціональної зрілості кровотворної системи та підтверджують складність адаптаційних процесів у глибоко недоношених новонароджених.

Фізіологічна анемія недоношених розвивалася внаслідок комбінації декількох факторів, включаючи швидке зростання об'єму циркулюючої крові, зниження продукції еритропоетину, скорочення тривалості життя еритроцитів

та частий забір крові для лабораторних досліджень. У глибоко недоношених дітей вклад кожного з цих факторів був максимальним, що пояснювало найбільш виражено знижені показники $108 \pm 13 \text{ г/л}$.

Еритроцитарні індекси виявили характерні особливості морфології червоних клітин крові у недоношених дітей. Середній вміст гемоглобіну в еритроциті також був підвищеним у всіх групах недоношених дітей з найвищими значеннями у глибоко недоношених новонароджених.

Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті демонструвала протилежну тенденцію з найнижчими значеннями у найменш зрілих дітей, що свідчить про неповне насичення великих еритроцитів гемоглобіном.

Динаміка показників червоної крові протягом перших тижнів життя характеризувалася прогресивним зниженням у всіх групах недоношених дітей з розвитком фізіологічної анемії недоношених.

Кількість ретикулоцитів як показник активності еритропоезу була найвищою у глибоко недоношених дітей і становила $8,2 \pm 2,4\%$, що в 1,9 разів більше порівняно з помірно недоношеними новонародженими. Підвищений рівень ретикулоцитів відображав компенсаторну активацію еритропоезу у відповідь на відносну анемію та потреби швидко зростаючого організму.

Аналіз лейкоцитарної формули у недоношених дітей виявив значні відмінності як у загальній кількості лейкоцитів, так і в розподілі окремих субпопуляцій залежно від терміну гестації. Глибоко недоношені діти характеризувалися лейкоцитозом з переважанням незрілих форм нейтрофілів та зниженням абсолютної кількості лімфоцитів, що відображало незрілість імунної системи та підвищений ризик інфекційних ускладнень (рис. 3.3.).

На діаграмі представлено порівняльний аналіз кількості лейкоцитів у крові новонароджених залежно від гестаційного віку. Отримані дані демонструють чітку тенденцію до змін лейкоцитарного показника між групами. У глибоко недоношених дітей 1 група загальна кількість лейкоцитів була найвищою і становила $36,8 \pm 19 \times 10^9/\text{л}$, що майже вдвічі перевищувало середні показники

групи норми $24,5 \times 10^9/\text{л}$. Статистично значуща різниця між цими групами свідчить про виражені адаптаційні та компенсаторні процеси, характерні для дітей ранніх термінів гестації.

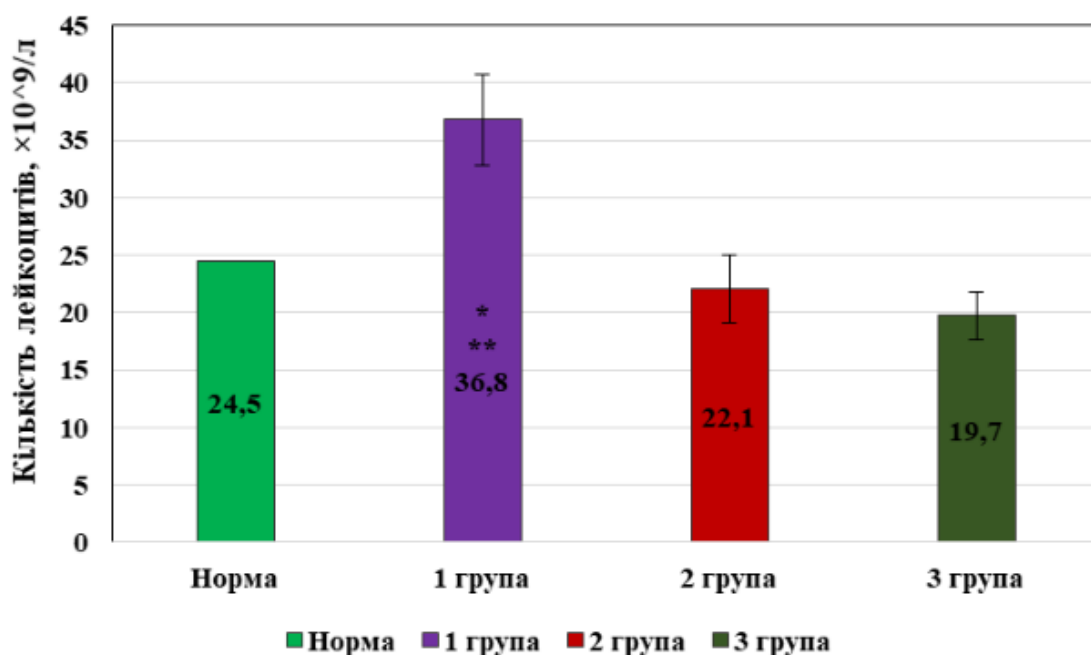


Рис. 3.3. Кількість лейкоцитів у крові ($\times 10^{12}/\text{л}$) новонароджених дітей з різним періодом гестації

1 група – новонароджені з періодом гестації 22-27 тижнів, 2 група – новонароджені з періодом гестації 28-31 тиждень, 3 група - новонароджені з періодом гестації 32-36 тиждень.

* - статистично достовірно вище значення у досліджуваних 1 групи, порівняно із 2-ю, $p \leq 0,05$;

** - статистично достовірно вище значення у досліджуваних 1 групи, порівняно із 3-ю, $p \leq 0,05$.

У новонароджених 2-ї групи 28–31 тиждень кількість лейкоцитів була нижчою - $22,1 \pm 12 \times 10^9/\text{л}$, що наближалось до референтних значень і вказувало на поступове дозрівання лейкопоетичної системи. У дітей 3-ї групи 32–36 тижні цей показник був ще нижчим - $19,7 \pm 10 \times 10^9/\text{л}$, тобто знаходився в межах

вікової норми або лише незначно від неї відхилявся (рис. 3.3.). Таким чином, у міру збільшення гестаційного віку спостерігається послідовне зниження кількості лейкоцитів та її стабілізація. Отримані дані відображають фізіологічні відмінності дозрівання імунної системи новонароджених. У глибоко недоношених дітей надмірно високий рівень лейкоцитів зумовлений незрілістю кісткового мозку, підвищеною активністю екстрамедулярного кровотворення та напруженням адаптаційних механізмів у відповідь на позаутробне середовище. У дітей старших гестаційних груп функціональні механізми регуляції лейкопоезу вже сформовані, що забезпечує більш стабільний та фізіологічно обґрунтований рівень лейкоцитів.

Таким чином, представлені результати свідчать, що кількість лейкоцитів у недоношених дітей є чутливим маркером рівня зрілості імунної системи та відображає особливості адаптації організму залежно від гестаційного віку.

Нейтрофільна ланка лейкопоезу характеризувалася підвищеним відсотком незрілих форм у глибоко недоношених дітей з переважанням паличкоядерних нейтрофілів, що становили $18 \pm 6\%$ від загальної кількості лейкоцитів. Відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів була найнижчою у цій групі і прогресивно зростала зі збільшенням гестаційного віку, що відображало поступове дозрівання нейтрофільного паростка кровотворення.

Присутність незрілих гранулоцитів у периферичній крові була характерною особливістю глибоко недоношених дітей і становила $8 \pm 3\%$ від загальної кількості лейкоцитів. У помірно недоношених дітей незрілі форми гранулоцитів зустрічалися рідко і не перевищували $1 \pm 1\%$. Наявність мієлоцитів та метамієлоцитів у периферичній крові свідчила про активацію екстрамедулярного кровотворення та незрілість гематоенцефалічного бар'єру.

Лімфоцитарна ланка демонструвала прогресивне зростання відносної кількості лімфоцитів зі збільшенням гестаційного віку від $32 \pm 7\%$ у глибоко недоношених до $42 \pm 9\%$ у помірно недоношених дітей. Абсолютна лімфопенія була характерною для всіх груп недоношених дітей з найнижчими значеннями

у найменш зрілих новонароджених, що відображало незрілість клітинного імунітету.

Моноцитарна ланка характеризувалася підвищеним відсотком моноцитів у глибоко недоношених дітей, що становило $12 \pm 4\%$ від загальної кількості лейкоцитів. Відносна моноцитопенія у більш зрілих дітей компенсувалася вищою абсолютною кількістю моноцитів внаслідок загального збільшення кількості лейкоцитів. Функціональна активність моноцитів була знижена у всіх групах недоношених дітей з найбільшими порушеннями у глибоко недоношених новонароджених.

Динаміка лейкоцитарної формули протягом перших тижнів життя характеризувалася поступовою нормалізацією показників у всіх групах недоношених дітей. Найбільш виражені зміни спостерігалися у співвідношенні нейтрофілів та лімфоцитів з прогресивним зростанням частки лімфоцитів та зменшенням кількості незрілих нейтрофілів.

Нейтрофільно-лімфоцитарний індекс був найвищим у найменш зрілих дітей, що відображало відносне переважання нейтрофілів над лімфоцитами та може слугувати прогностичним маркером розвитку інфекційних ускладнень.

Аналіз тромбоцитарних показників у недоношених дітей виявив, що зазвичай кількість тромбоцитів у недоношених новонароджених при народженні у межах норми. Тромбоцитопенія різного ступеня тяжкості спостерігалася у значної частини недоношених дітей з найвищою частотою у глибоко недоношених новонароджених (рис. 3.4.).

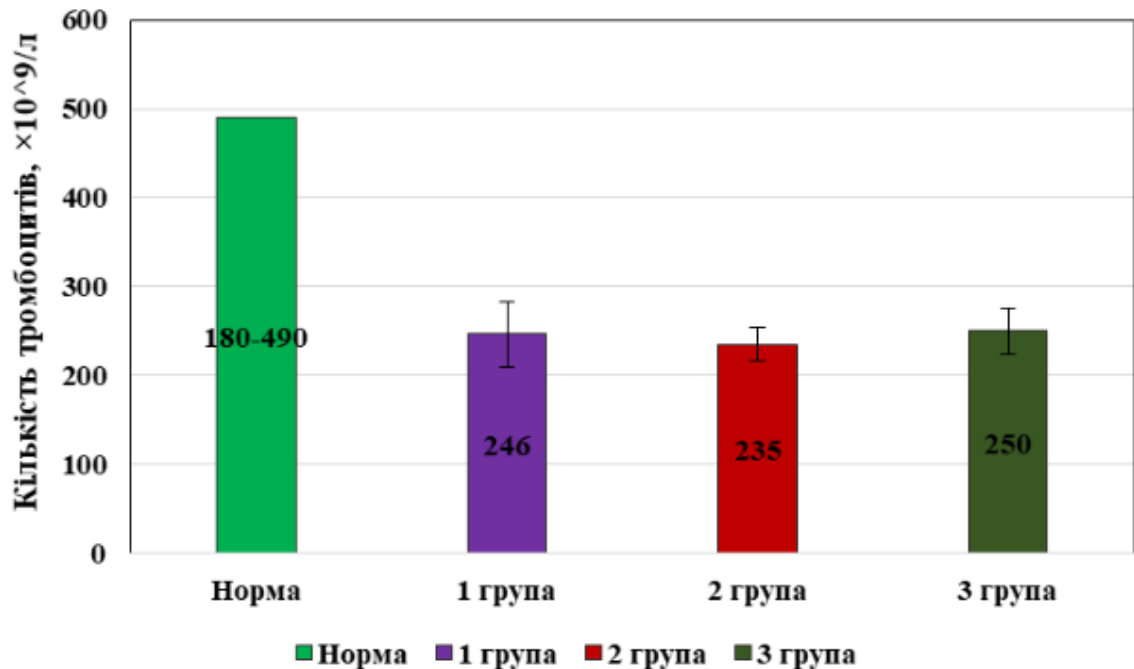


Рис. 3.4. Кількість тромбоцитів у крові ($\times 10^9/\text{л}$) новонароджених дітей з різним періодом гестації

1 група – новонароджені з періодом гестації 22-27 тижнів, 2 група – новонароджені з періодом гестації 28-31 тиждент, 3 група - новонароджені з періодом гестації 32-36 тижнів.

Кількість тромбоцитів у глибоко недоношених дітей нижче порівняно з помірно недоношеними новонародженими. Тромбоцитопенія різного ступеня діагностувалася у 40% глибоко недоношених дітей порівняно з нормою помірно недоношених новонароджених. Тяжка тромбоцитопенія з кількістю тромбоцитів менше $50 \times 10^9/\text{л}$ спостерігалася виключно у дітей з гестаційним віком менше 25 тижнів. Діти з більшим гестаційним терміном, новонароджені 2 та 3 груп переважно завжди мають норму у кількості тромбоцитах у крові.

Середній об'єм тромбоцитів був найвищим у глибоко недоношених дітей і становив $11,2 \pm 1,8$ фл, що свідчить про наявність великих молодих тромбоцитів та активний мегакаріопоез. Ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом також

була найбільшою у найменш зрілих дітей, що відображало гетерогенність тромбоцитарної популяції та незрілість тромбоцитопоезу.

Тромбоцитокрит як показник загальної маси тромбоцитів був найнижчим у глибоко недоношених дітей внаслідок зниженої кількості тромбоцитів, незважаючи на їх збільшений середній об'єм. Цей показник корелював з ризиком геморагічних ускладнень та потребою в трансфузії тромбоцитів.

Комплексний порівняльний аналіз гематологічних показників між групами недоношених дітей різного гестаційного віку виявив статистично значущі відмінності практично за всіма досліджуваними параметрами. Найбільші відмінності спостерігалися між крайніми групами глибоко недоношених та помірно недоношених дітей, тоді як група дуже недоношених займала проміжне положення за більшістю показників.

3.2. Цитологічні особливості клітин крові у недоношених дітей

Детальний морфологічний аналіз клітин крові у недоношених новонароджених виявив характерні цитологічні особливості, що відрізняли їх від доношених дітей та відображали незрілість гемопоетичної системи. Дослідження включало мікроскопічну оцінку морфології еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів з ідентифікацією незрілих клітинних форм та патологічних змін, характерних для різних ступенів недоношеності.

Схема кровотворення є необхідною у роботі, оскільки у крові новонароджених часто зустрічаються різні форми клітин. Знання схеми дозволяє правильно визначити етапи дозрівання клітин крові, відрізнити незрілі форми, а також розуміти походження кожної клітини. Це особливо важливо при оцінці мазка крові новонароджених з різним терміном гестації, де процеси кровотворення ще не стабілізовані, і спостерігається велика кількість молодих форм.

Цитологічні дослідження дозволяють виявити специфічні клітинні зміни у трьох груп новонароджених різного терміну гестації. Дослідження проведено за допомогою мікроскопа MICROmed Evolution ES-4120 окуляра з 10-кратним збільшенням та об'єктива з 100-кратним збільшенням за умов емерсійного освітлення.

Мікроскопічний аналіз еритроцитів у недоношених дітей виявив значний поліморфізм клітин з наявністю атипових форм та морфологічних змін, що не характерні для доношених новонароджених. Найбільші морфологічні відхилення спостерігалися у глибоко недоношених дітей з прогресивною нормалізацією картини зі збільшенням гестаційного віку.

Анізоцитоз різного ступеня виразності діагностувався у всіх групах недоношених дітей з найбільшою варіабельністю розмірів еритроцитів у глибоко недоношених новонароджених. Коефіцієнт варіації діаметра еритроцитів становив $18,2 \pm 3,4\%$ у групі найменш зрілих дітей порівняно з $12,1 \pm 2,1\%$ у помірно недоношених дітей. Макроцитоз був характерною особливістю еритроцитів недоношених дітей з переважанням великих клітин діаметром 8,5-10,0 мкм у глибоко недоношених новонароджених.

Пойкілоцитоз із наявністю еритроцитів атипової форми спостерігався у 84,4% глибоко недоношених дітей порівняно з лише 23,1% помірно недоношених новонароджених. Найчастіше зустрічалися овалоцити, сльозоподібні еритроцити та клітини з фрагментованими мембранами. Ступінь пойкилоцитозу корелював із тяжкістю клінічного стану та прогнозом у недоношених дітей

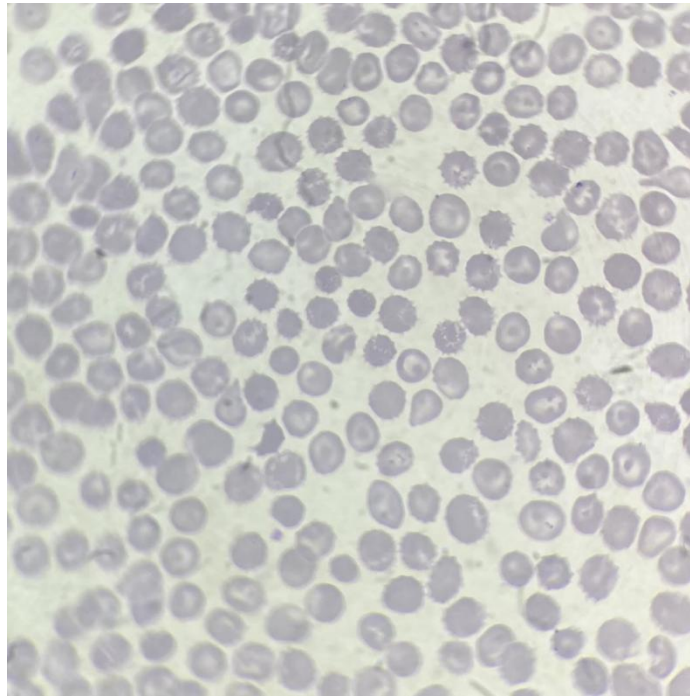


Рис. 3.5. Пойкілоцитоз і анізоцитоз еритроцитів у недоношених новонароджених 22-26 тижня народження

У новонароджених дітей периферична кров відзначається специфічними морфологічними характеристиками еритроцитів, що відображають адаптаційні та патофізіологічні процеси у ранньому постнатальному періоді. У досліджуваних мазках крові виявлялися шистоцити – еритроцити неправильної, уламкової форми. Поява шистоцитів у новонароджених може бути наслідком механічного ушкодження еритроцитів у судинному руслі, що частково пов'язано із високою чутливістю судинного ендотелію до оксидативного стресу, підвищеної в'язкості крові та переходу до позаутробної гемодинаміки.

Поряд із шистоцитами в мазках також відзначалися ехіноцити – еритроцити зі шипоподібними виступами на мембрані. У новонароджених ехіноцити часто формуються як адаптивна реакція еритроцитів на зміни внутрішньоутробного та постнатального середовища, включаючи зміни осмотичного тиску, коливання концентрації електролітів та перехід до насиченого киснем середовища.

Наявність шистоцитів та ехіноцитів у периферичній крові новонароджених є важливим маркером морфофункціональної зрілості еритроцитів та стану кровотворної системи. Морфологічний аналіз мазків крові дозволяє оцінити ступінь ушкодження та адаптації еритроцитів, що має значення для раннього виявлення можливих патологічних станів та корекції лікувальної тактики у недоношених дітей.

Гіпохромія еритроцитів була характерною для майже половини глибоко недоношених дітей і відображала неповне насичення гемоглобіном внаслідок порушень синтезу або незбалансованого співвідношення глобінових ланцюгів. Центральна зона просвітлення у гіпохромних еритроцитах перевищувала $1/3$ діаметра клітини, що значно більше норми для доношених новонароджених.

Поліхроматофілія як ознака молодих еритроцитів спостерігалася у переважної більшості недоношених дітей з найвищою частотою у глибоко недоношених новонароджених. Поліхроматофільні еритроцити мали сіро-блакитне забарвлення внаслідок залишків РНК та характеризувалися більшими розмірами порівняно зі зрілими клітинами. Їх кількість корелювала з рівнем ретикулоцитів та активністю еритропоезу.

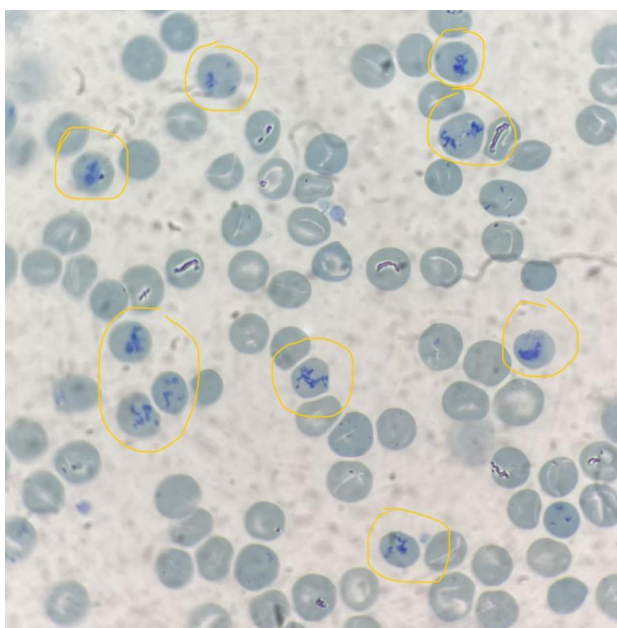


Рис. 3.6. Мікрофотографія мазка крові з ретикулоцитами новонароджених 22-26 тижня народження

У досліджуваних мазках периферичної крові новонароджених частка ретикулоцитів становила 10%. Ретикулоцити є незрілими формами еритроцитів, що містять залишки рибосомальної РНК і відображають активність еритропоезу. Підвищений відсоток ретикулоцитів у новонароджених свідчить про активну компенсацію дефіциту еритроцитів кістковим мозком, який у ранньому постнатальному періоді проявляє високу проліферативну здатність.

Такий рівень ретикулоцитів є фізіологічною реакцією на перехід до позаутробного життя, коли потреби організму в кисні зростають, а кількість еритроцитів тимчасово зменшується через адаптаційні процеси та зниження фетального гемоглобіну. Високий відсоток ретикулоцитів також може бути маркером гемолізу або крововтрати, коли кістковий мозок мобілізує резерви для швидкого відновлення еритроцитарного пулу.

Оцінка ретикулоцитів у крові новонароджених дозволяє не лише визначити активність еритропоезу, а й контролювати ефективність терапевтичних заходів при анемії, гемолітичних станах або після трансфузій. Комплексне врахування морфології еритроцитів (наявність шистоцитів та ехіноцитів) разом з рівнем ретикулоцитів забезпечує більш точну оцінку функціональної здатності кісткового мозку та адаптаційних можливостей кровотворної системи новонародженого.

Середній підрахунок нормобластів у трьох групах по 10 новонароджених виявив закономірне зменшення їх кількості зі збільшенням гестаційного віку. У новонароджених 1-ї групи 22–27 тижнів середній показник становив 12 нормобластів, у 2-ї групи 28–31 тиждень - 3, а у дітей 3-ї групи 32–36 тижнів - лише 1 (рис. 3.7.).

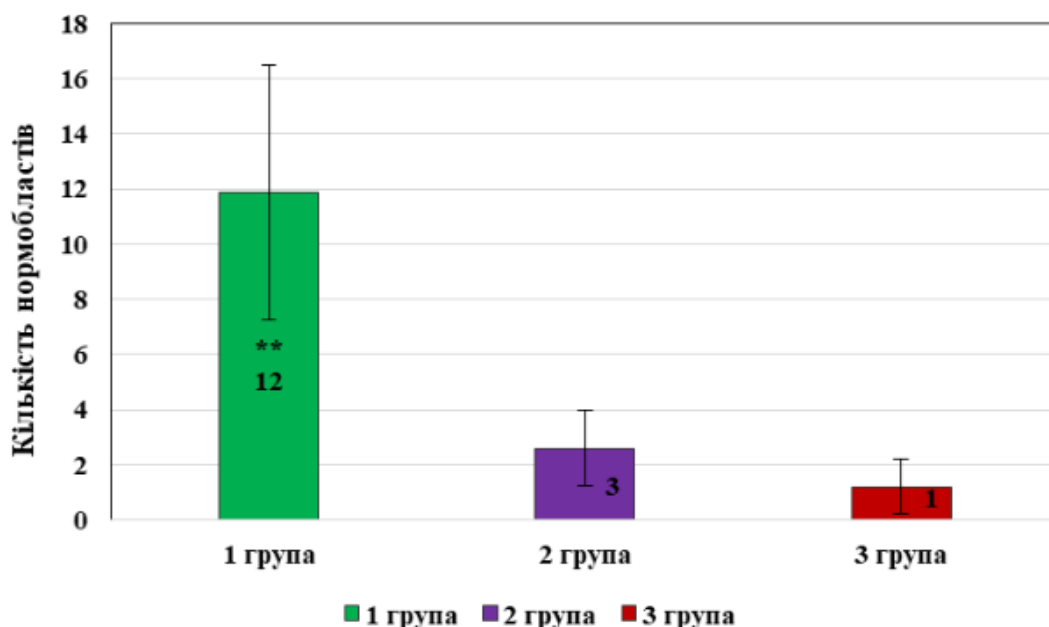


Рис. 3.7. Середня кількість нормобластів у новонароджених дітей з різним періодом гестації

1 група – новонароджені з періодом гестації 22-27 тижнів, 2 група – новонароджені з періодом гестації 28-31 тиждень, 3 група - новонароджені з періодом гестації 32-36 тижнів.

** - статистично достовірно вище значення у досліджуваних 1 групи, порівняно із 3-ю, $p \leq 0,05$.

Така різниця пов'язана з рівнем зрілості системи кровотворення. У глибоко недоношених дітей еритропоез ще перебуває на етапі активного формування, тому кістковий мозок і екстрамедулярні органи печінка, селезінка продукують більше незрілих форм еритроїдного ряду. Через це значна частина нормобластів потрапляє у периферичну кров, що є типовою особливістю для дуже раннього гестаційного віку.

У дітей, народжених у 28–31 тиждень, процеси дозрівання клітин уже більш впорядковані: кількість нормобластів помітно зменшується, оскільки кістковий мозок бере на себе основну роль у кровотворенні. У новонароджених із гестаційним віком 32–36 тижнів еритропоез наближається до показників

доношених дітей, тому у крові визначаються лише поодинокі нормобласти. Отримані результати узгоджуються з фізіологічними закономірностями становлення кровотворної системи та підтверджують, що рівень нормобластемії є інформативним маркером ступеня зрілості організму недоношеного новонародженого.

Мікрофотографії мазків крові трьох груп новонароджених різного терміну гестації.

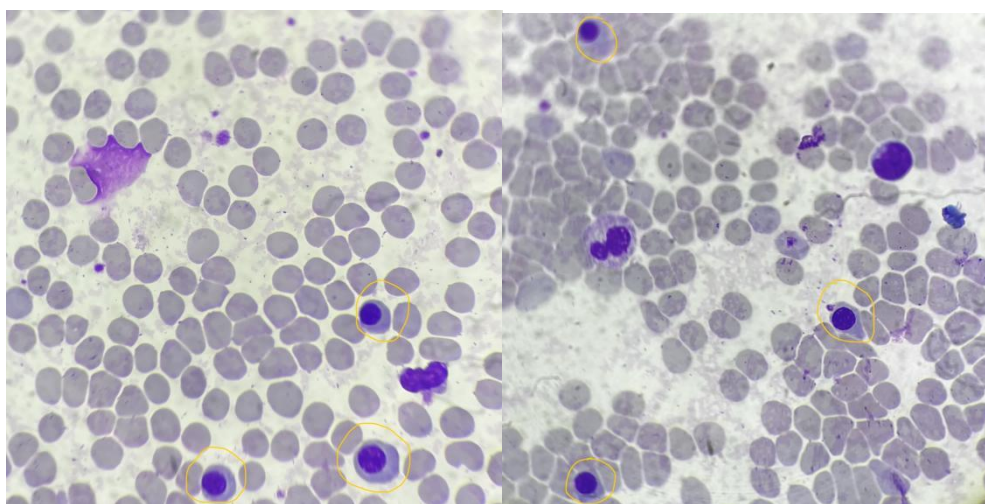


Рис. 3.8. Мікрофотографії мазка крові новонароджених 22-27 тижня народження (збільшення $\times 1000$)

Присутність нормобластів у периферичній крові була найбільш характерною особливістю глибоко недоношених дітей з середньою кількістю $12,4 \pm 4,8$ клітин на 100 лейкоцитів (рис. 3.8.). Цій групі дітей такрж притаманий пойкилоцитоз і анізоцитоз еритроцитів. Морфологічні типи нормобластів включали пронормобласти, базофільні, поліхроматофільні та оксифільні нормобласти з переважанням поліхроматофільних форм.

У дітей глибоко недоношених зустрічаються у мазку крові нормобласти трьох видів базофільні, поліхроматофільні та оксифільні.

Відношення різних типів нормобластів відображало інтенсивність та ефективність еритропоезу у недоношених дітей. Присутність пронормобластів була рідкісною та свідчила про виражену активацію кровотворення.

Морфологічний аналіз лейкоцитів у недоношених дітей виявив суттєві відмінності в структурі та зрілості клітин порівняно з доношеними новонародженими. Найбільші морфологічні відхилення спостерігалися у нейтрофільній ланці з наявністю значної кількості незрілих форм та морфологічних аномалій.

Токсична зернистість нейтрофілів спостерігалася у 62,2% глибоко недоношених дітей. Гранули мають темно-фіолетове або чорне забарвлення та нерівномірно розподілялися по цитоплазмі. Вакуолізація цитоплазми нейтрофілів також була характерною для глибоко недоношених дітей і свідчила про функціональну незрілість клітин. Нейтрофіли недоношених дітей характеризувалися підвищеним відсотком паличкоядерних форм та присутністю більш незрілих елементів, включаючи метамієлоцити та мієлоцити. У глибоко недоношених дітей паличкоядерні нейтрофіли становили $18 \pm 6\%$ від загальної кількості лейкоцитів, що в 2-3 рази більше порівняно з доношеними новонародженими. Індекс зсуву нейтрофілів вліво був найвищим у найменш зрілих дітей.

Лімфоцити недоношених дітей демонстрували морфологічні ознаки незрілості з переважанням великих клітин з базофільною цитоплазмою. Плазматичні клітини зустрічалися рідко та переважно у найменш зрілих дітей.

Морфологічний аналіз тромбоцитів у недоношених дітей виявив характерні зміни розмірів, форми та структури клітин, що відрізняли їх від тромбоцитів доношених новонароджених. Найбільші морфологічні відхилення спостерігалися у глибоко недоношених дітей з поступовою нормалізацією зі збільшенням гестаційного віку.

Анізоцитоз тромбоцитів був характерною особливістю недоношених дітей з переважанням великих форм у глибоко недоношених новонароджених. Гігантські тромбоцити діаметром понад 4 мкм зустрічалися у 34% глибоко недоношених дітей порівняно з лише 8% помірно недоношених

новонароджених. Ці клітини мали неправильну форму та підвищену базофілію цитоплазми.

Агрегати тромбоцитів спостерігалися майже у половини глибоко недоношених дітей і були рідкісними у помірно недоношених новонароджених. Розміри агрегатів варіювали від 3-5 до 15-20 тромбоцитів з переважанням дрібних скупчень. Формування агрегатів свідчило про підвищену спонтанну агрегаційну активність тромбоцитів у недоношених дітей.

Азурофільна зернистість тромбоцитів була характерною для переважної більшості недоношених дітей і відображала підвищений вміст α -гранул у молодих клітинах. Інтенсивність зернистості була найвищою у глибоко недоношених дітей та корелювала з розміром тромбоцитів. Ознаки дегрануляції спостерігалися значно частіше у найменш зрілих дітей.

Морфологічні варіанти тромбоцитів включали сферичні, овальні та неправильної форми клітини з переважанням атипових форм у глибоко недоношених дітей. Псевдоподії та випинання мембрани зустрічалися у 25% найменш зрілих дітей порівняно з 8% помірно недоношених новонароджених, що свідчило про підвищену активацію тромбоцитів.

Присутність незрілих гемопоетичних клітин у периферичній крові була найбільш характерною особливістю глибоко недоношених дітей і відображала активацію екстрамедулярного кровотворення та незрілість гематоенцефалічного бар'єру. Спектр незрілих клітин включав елементи всіх гілок кровотворення з переважанням еритроїдних та гранулоцитарних попередників [34].

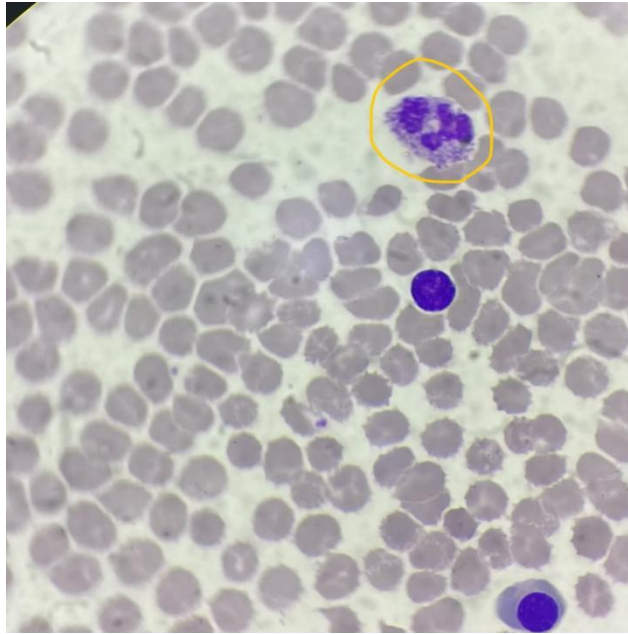


Рис. 3.9. Мікрофотографія мазка крові новонароджених 28-31 тижня народження (збільшення $\times 1000$)

У помірно недоношених дітей нормобласти зустрічалися значно рідше, але вони присутні у мазках крові дітей цієї групи. Найчастіше у помірно недоношених новонароджених виявляють оксифільні нормобласти. Також присутня токсична зернистість нейтрофілів. Нейтрофіли дітей характеризувалися підвищеним відсотком паличкоядерних форм і для цієї групи. Сегментація ядер нейтрофілів була менш вираженою у помірно недоношених дітей з переважанням клітин з 2-3 сегментами ядра порівняно з 3-5 сегментами у доношених новонароджених. Гіпосегментація ядер корелювала з функціональною незрілістю нейтрофілів та зниженою бактерицидною активністю (рис. 3.9.).

Морфологічний аналіз лейкоцитів у недоношених дітей виявив суттєві відмінності в структурі та зрілості клітин порівняно з доношеними новонародженими. Найбільші морфологічні відхилення спостерігалися у нейтрофільній ланці з наявністю значної кількості незрілих форм та морфологічних аномалій.

Також у новонароджених 28-31 тижня спостерігались атипові лімфоцити, але їх кількість була менша ніж у дітей 22-27 тижня народження.

Моноцити характеризувалися більшими розмірами та підвищеною базофілією цитоплазми у недоношених дітей. Морфологічні варіанти включали клітини з дольчастими ядрами, вакуолізованою цитоплазмою та азурофільними гранулами. Частка великих моноцитів була найвищою у глибоко недоношених дітей та прогресивно зменшувалася зі збільшенням гестаційного віку.

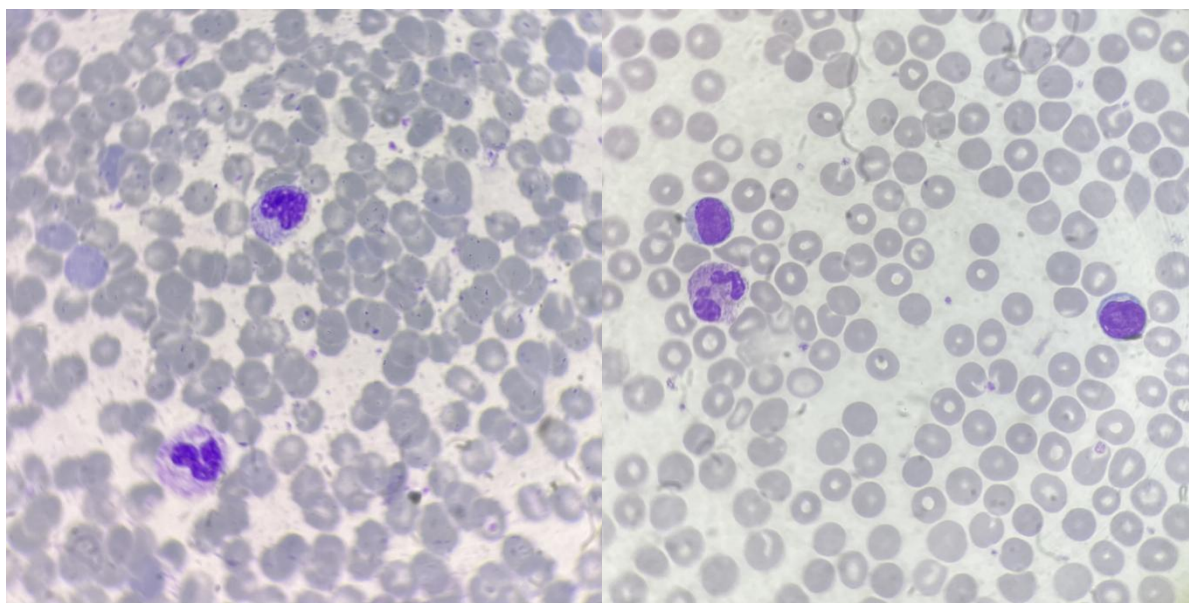


Рис. 3.10. Мікрофотографії мазка крові новонароджених 32-36 тижня народження (збільшення $\times 1000$)

У дітей цієї групи клітинний склад крові вже значно ближчий до показників доношених новонароджених.

Нормобласти або відсутні, або зустрічаються поодинокі (0–1%). Еритроцити мають стабільну форму, мінімальний анізоцитоз.

У крові переважають зрілі сегментоядерні нейтрофіли. Морфологічні показники нейтрофілів близькі до норми: достатня кількість гранул, правильна сегментація ядер (рис. 3.10.).

Форма та структура лімфоцитів близька до показників доношених дітей. Співвідношення лімфоцитів і нейтрофілів відповідає нормі.

Тромбоцити морфологічно повноцінні, зберігають рівномірність розмірів. Кількість у межах нижньої межі норми для доношених новонароджених.

Діти народжені на 31-36 зазвичай відповідають нормі, на цьому етапі кровотворна система майже повністю сформована, а цитологічні параметри клітин наближаються до фізіологічних показників доношених новонароджених.

Незрілі гранулоцити представлені мієлобластами, промієлоцитами, мієлоцитами та метамієлоцитами зустрічалися переважно у глибоко недоношених дітей. Мієлобласти як найбільш незрілі клітини діагностувалися у 40% глибоко недоношених дітей з середньою кількістю $0,6 \pm 0,3$ на 100 лейкоцитів. У помірно недоношених дітей мієлобласти не виявлялися, що свідчило про кращу зрілість гематоенцефалічного бар'єру.

Промієлоцити та мієлоцити зустрічалися у всіх групах недоношених дітей, проте їх кількість прогресивно зменшувалася зі збільшенням гестаційного віку. Морфологічні особливості незрілих гранулоцитів включали великі розміри клітин, базофільну цитоплазму, наявність азурофільних гранул та нечіткі контури ядер.

Мегакаріоцити та їх фрагменти рідко зустрічалися у периферичній крові недоношених дітей і переважно у глибоко недоношених новонароджених. Їх присутність свідчила про порушення бар'єрної функції кісткового мозку та може корелювати з тромбоцитопенією. Мегакаріоцитарні фрагменти мали характерну морфологію з багатодольчастими ядрами та еозинофільною цитоплазмою.

Лімфобласти та пролімфоцити зустрічалися рідко та переважно у глибоко недоношених дітей з тяжкими інфекційними ускладненнями. Ці клітини мали великі розміри, базофільну цитоплазму та нуклеоли у ядрах. Їх присутність могла свідчити про реактивну гіперплазію лімфоїдної тканини або початкові стадії злоякісних новоутворень.

Динаміка незрілих клітин протягом перших тижнів життя характеризувалася поступовим зниженням їх кількості у всіх групах

недоношених дітей. Найшвидше зникнення спостерігалось для найбільш незрілих форм, тоді як нормобласти могли зберігатися у периферичній крові протягом 2-4 тижнів у глибоко недоношених дітей. Персистенція незрілих клітин після 2 тижня життя асоціювалася з підвищеним ризиком ускладнень та несприятливим прогнозом.

РОЗДІЛ IV

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене нами дослідження демонструє чітку залежність основних гематологічних показників від ступеня недоношеності новонароджених та узгоджуються з відомими фізіологічними закономірностями внутрішньоутробного розвитку системи кровотворення. Виявлене поступове зростання кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну та гематокриту зі збільшенням гестаційного віку підтверджує, що еритропоетична функція кісткового мозку дозріває поетапно. У глибоко недоношених дітей низькі показники клітин еритропоезу відображають незавершеність переходу від печінкового та селезінкового типів кровотворення до кістковомозкового, що є характерним для ранніх термінів гестації. Виявлена різниця між групами за рівнем гемоглобіну, з найбільш вираженим контрастом між дітьми 1-ї та 3-ї груп, свідчить про критичну роль гестаційного віку у забезпеченні адекватного транспорту кисню. Проміжні значення у новонароджених 28–31 тижня підтверджують перехідний характер цього періоду, коли еритропоез набуває більшої ефективності, але ще не досягає рівня дітей пізнього передчасного народження. Аналіз лейкоцитарних показників також виявив закономірну тенденцію до зниження кількості лейкоцитів зі збільшенням гестаційного віку. Це свідчить про поступове дозрівання лейкопоетичної системи та наближення імунологічних параметрів до фізіологічної норми. У дітей 28–31 та 32–36 тижнів спостерігалось прогресивне зменшення лейкоцитозу, що відповідає поширеним даним про нормалізацію лейкоцитарної формули в періоді пізньої недоношеності. Особливу інформативність продемонстрував аналіз нормобластів. Їх висока кількість у глибоко недоношених новонароджених чітко свідчить про незрілість еритроїдного паростка та активність екстрамедулярного кровотворення. Зменшення кількості нормобластів у другій групі та майже їх повна відсутність у третій групі підтверджує, що зростання

гестаційного віку сприяє переходу еритропоезу до більш упорядкованого та зрілого кістковомозкового типу. Така динаміка повністю відповідає фізіології розвитку кровотворної системи плода.

Узагальнюючи результати, можна стверджувати, що ступінь недоношеності є визначальним фактором формування гематологічних показників новонароджених. Виявлені закономірності не лише відображають біологічні особливості внутрішньоутробного дозрівання кровотворної системи, але й підкреслюють необхідність диференційованого клінічного підходу до оцінки стану недоношених дітей залежно від їх гестаційного віку. Одержані дані можуть бути використані для удосконалення діагностичних критеріїв, прогнозування можливих порушень гомеостазу та оптимізації тактики ведення новонароджених різного ступеня недоношеності.

ВИСНОВКИ

1. Проведений аналіз клінічних показників крові новонароджених дітей показав залежність між терміном гестації та зниження рівня гемоглобіну, еритроцитів та гематокриту, що свідчить про незрілий еритропоез та розвиток фізіологічної анемії. Спостерігається лейкоцитоз і тромбоцитопенія яка найбільш виражена у новонароджених з найбільшим терміном гестації.

2. У недоношених дітей визначено підвищену кількість незрілих форм клітин - нормобластів, ретикулоцитів і молодих лейкоцитів, що свідчить про активні процеси кровотворення та неповну зрілість системи гемопоезу.

3. Цитологічне дослідження мазків периферичної крові виявило морфологічні особливості клітин, характерні для незрілого кровотворення: наявність всіх видів нормобластів, виражений пойкилоцитоз і анізоцитоз еритроцитів у новонароджених з меншим терміном гестації. Наявність молодих форм лейкоцитів, збільшення розмірів клітин.

4. У немовлят з найменшим терміном гестації клітинний склад крові є більш стабільним: у мазках переважають зрілі еритроцити, сегментоядерні нейтрофіли та нормальна кількість тромбоцитів, що здебільшу відповідає завершенню основних етапів внутрішньоутробного кровотворення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антипкін Ю. Г., Марушко Р. В., Дудіна О. О., Бондаренко Н. Ю. Сучасні особливості захворюваності дітей першого року життя: регіональні аспекти. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2022. № 5(125). С. 50-59. DOI: 10.15574/SP.2022.125.50
2. Бадюк М. І., Гнатейко О. З., Процюк Р. Г. Педіатрія : підручник. 3-тє вид., перероб. та допов. Київ : Медицина, 2019. 536 с.
3. Волосовець О. П., Кривопустов С. П., Мозирська О. В. та ін. Динаміка змін у поширеності хвороб та захворюваності дитячого населення країни за окремими класами хвороб Після аварії на Чорнобильській АЕС. *Світ медицини та біології*. 2018. № 3 (65). С. 33-42. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-33-42
4. Гематологія дитячого віку : навч. посіб. / за ред. О. П. Волосовця. Київ : Медицина, 2017. 384 с.
5. Дитяча гематологія : навч. посіб. / О. Л. Уральська та ін. Харків : ХНМУ, 2019. 286 с.
6. Жилка Н. Я., Ковальова О. М., Щербінська О. С., Дудник С. В., Нецкар І. П. Проблеми регіоналізації перинатальної допомоги як складова демографічної кризи в Україні. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2025. №5 (84). С. 8-16. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2025.337938>
7. Знаменська Т. К., Воробйова О. В., Добрянський Д. О. Пізні недоношені діти – недооцінена група високого ризику в неонатології. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2025. № 2(56). С. 5-14. DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.1
8. Знаменська Т. К. Неонатологія : підручник : у 3 т. Київ : ТОВ «Видавництво «Медицина», 2020. Т. 3. 512 с.
9. Кривопустов С. П. Актуальні проблеми неонатальної гематології. *Журнал неонатології, хірургії та перинатальної медицини*. 2019. Т. 9, № 1 (31). С. 5–12.

10. Лакіна О. Л., Мартинюк В. Ю. Особливості гематологічних показників у недоношених новонароджених. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2020. № 6. С. 45–51.
11. Недоношені діти: сучасні підходи до виходжування та лікування / Є. Є. Шунько та ін. Київ : Медицина, 2018. 456 с.
12. Неонатологія : національний підручник : у 2 т. / за ред. Є. Є. Шунько. Київ : Медицина, 2014. Т. 1. 680 с.
13. Неонатологія : національний підручник : у 2 т. / за ред. Є. Є. Шунько. Київ : Медицина, 2014. Т. 2. 512 с.
14. Педіатрія : підручник / за ред. О. В. Тяжкої. Київ : ВСВ «Медицина», 2017. 1056 с.
15. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча гематологія» : Наказ МОЗ України від 20.07.2005 р. № 364. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0918-05> (дата звернення: 20.12.2024).
16. Сенаторова Г. С., Яцула М. С., Риков О. А. Гематологічні аспекти перинатальної патології. *Медицина сьогодні і завтра*. 2019. № 2 (83). С. 32–39.
17. Шунько Є. Є., Костюк О. О. Недоношені діти: сучасні підходи до діагностики та лікування. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2018. № 3. С. 22–28.
18. Рання анемія у новонароджених. В. Е. Маркевич, д-р мед. наук. Проф.; Шевченко, асп. Сумський державний університет <https://essuir.sumdu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/bc526a85-dc90-4533-9cd5-6a96f857ebce/content>
19. Ірина Велігурська ITVMG.: <https://ogo.ua/cherez-zrostannya-narodzhuvanosti-pospishayok-na-rivnenshchyni-perynatalnyy-tsentr-rozshyryuye-pidtrymku/> (дата звернення: 31.07.2025).
20. Антипкін Ю. Г., Марушко Р. В., Дудіна О. О., Бондаренко Н. Ю. Сучасні особливості захворюваності дітей першого року життя: регіональні аспекти.

Modern Pediatrics. Ukraine. 2022. № 5(125). С. 50-59. DOI: 10.15574/SP.2022.125.50

21. Жилка Н. Я., Ковальова О. М., Щербінська О. С., Дудник С. В., Нецкар І. П. Проблеми регіоналізації перинатальної допомоги як складова демографічної кризи в Україні. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 2025. №5 (84). С. 8-16. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2025.337938>

22. Знаменська Т. К., Воробйова О. В., Добрянський Д. О. Пізні недоношені діти – недооцінена група високого ризику в неонатології. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2025. № 2(56). С. 5-14. DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.1

23. Analysis of pregnancy and neonatal outcomes in 100 pregnant women with Rh-negative blood type. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2024. Vol. 24, no. 795. URL: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-024-06981-3> (дата звернення: 20.12.2024).

24. Blood cells profile in umbilical cord of late preterm and term newborns. *PMC.* 2019. PMC6868547. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6868547/> (дата звернення: 20.12.2024).

25. Composition of early life leukocyte populations in preterm infants with and without late-onset sepsis. *PLOS One.* 2022. Vol. 17, no. 3. e0264768. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0264768> (дата звернення: 20.12.2024).

26. Cord blood hematopoietic cells from preterm infants display altered DNA methylation patterns. *Clinical Epigenetics.* 2017. Vol. 9, no. 74. URL: <https://clinicalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-017-0339-1> (дата звернення: 20.12.2024).

27. Drop in platelet counts in extremely preterm neonates and its association with clinical outcomes. *PubMed.* 2011. PMID: 22031116. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22031116/> (дата звернення: 20.12.2024).

28. Embryology, hematopoiesis. StatPearls, *NCBI Bookshelf*. 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544245/> (дата звернення: 20.12.2024).
29. Fetal hemoglobin and tissue oxygenation measured with near-infrared spectroscopy—a systematic qualitative review. *PMC*. 2021. PMC8414570. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8414570/> (дата звернення: 20.12.2024).
30. Fetal hemoglobin during infancy and in sickle cell adults. *PMC*. 2007. PMC1831961. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1831961/> (дата звернення: 20.12.2024).
31. Gestational age-specific hematological features in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *Pediatric Research*. 2024. Vol. 95. P. 1844–1853. URL: <https://www.nature.com/articles/s41390-023-02999-z> (дата звернення: 20.12.2024).
32. Hematological and iron content evolution in exclusively breastfed late-preterm newborns. *Science Direct*. 2023. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1807593222008225> (дата звернення: 20.12.2024).
33. Hematological differences in newborn and aging: a review study. *MedCrave Online*. 2019. HTIJ-03-00067. URL: <https://medcraveonline.com/HTIJ/hematological-differences-in-newborn-and-aging-a-review-study.html> (дата звернення: 20.12.2024).
34. Hematological parameters in preterm infants from birth to 16 weeks of age with reference to iron balance. *PubMed*. 2008. PMID: 18605935. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18605935/> (дата звернення: 20.12.2024).
35. Hematology of the fetus and newborn. *Oncohemat Key*. 2024. URL: <https://oncohemakey.com/hematology-of-the-fetus-and-newborn/> (дата звернення: 20.12.2024).
36. Higher or lower hemoglobin transfusion thresholds for preterm infants. *New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 383. P. 2639–2651. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2020248> (дата звернення: 20.12.2024).

37. How I diagnose and treat neonatal thrombocytopenia. *Blood*. 2023. Vol. 141, no. 22. P. 2685–2694. URL: <https://ashpublications.org/blood/article/141/22/2685/494484/How-I-diagnose-and-treat-neonatal-thrombocytopenia> (дата звернення: 20.12.2024).
38. Immunological and hematological abnormalities in necrotizing enterocolitis. *PMC*. 2015. PMC4530495. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4530495/> (дата звернення: 20.12.2024).
39. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *PMC*. 2011. PMC3197862. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3197862/> (дата звернення: 20.12.2024).
40. Necrotizing enterocolitis. *StatPearls, NCBI Bookshelf*. 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513357/> (дата звернення: 20.12.2024).
41. Neonatal capillary blood sampling. *Acute Care Testing*. 2024. URL: <https://acutecaretesting.org/en/articles/neonatal-capillary-blood-sampling> (дата звернення: 20.12.2024).
42. Neonatal hematological parameters and the risk of moderate-severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants. *PubMed*. 2019. PMID: 31039810. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31039810/> (дата звернення: 20.12.2024).
43. Neonatal thrombocytopenia: etiology and diagnosis. *PMC*. 2018. PMC6107300. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6107300/> (дата звернення: 20.12.2024).
44. Newborn screening. *StatPearls, NCBI Bookshelf*. 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558983/> (дата звернення: 20.12.2024).
45. Paediatric and neonatal blood sampling. *WHO Guidelines, NCBI Bookshelf*. 2010. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138647/> (дата звернення: 20.12.2024).

46. Physiology, fetal hemoglobin. *StatPearls, NCBI Bookshelf*. 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500011/> (дата звернення: 20.12.2024).
47. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47 000 patients. *Journal of Perinatology*. 2009. Vol. 29. P. 130–136. URL: <https://www.nature.com/articles/jp2008141> (дата звернення: 20.12.2024).
48. Preterm neonates show marked leukopenia and lymphopenia. *Pediatric Research*. 2012. Vol. 71. P. 590–597. URL: <https://www.nature.com/articles/pr20126> (дата звернення: 20.12.2024).
49. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates. *New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 380. P. 415–425. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1807320> (дата звернення: 20.12.2024).
50. Reference values of leukocyte and lymphocytes populations in umbilical cord and capillary blood in healthy Mexican newborns. *Allergologia et Immunopathologia*. 2020. URL: <https://www.elsevier.es/en-revista-allergologia-et-immunopathologia-105-articulo-reference-values-leukocyte-lymphocytes-populations-S0301054620300331> (дата звернення: 20.12.2024).
51. The early hematological profile and its variations: a useful tool in the prediction of intraventricular hemorrhage. *PMC*. 2024. PMC10972042. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10972042/> (дата звернення: 20.12.2024).
52. The highest concentration of primitive hematopoietic progenitor cells in cord blood is found in extremely premature infants. *Pediatric Research*. 1997. Vol. 41. P. 657–659. URL: <https://www.nature.com/articles/pr19962532> (дата звернення: 20.12.2024).