

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ
Кафедра фізіології людини і тварин

На правах рукопису

ЦАРУК ДАРИНА СЕРГІЇВНА

ЗМІНИ ПАРАМЕТРІВ КРОВІ У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ ПІД
ВПЛИВОМ ГІПОКСІЇ

Спеціальність: 091 «Біологія та біохімія»

Освітньо-професійна програма Лабораторна діагностика

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник:

КОРЖИК ОЛЬГА ВАСИЛІВНА

кандидат біологічних наук, доцент
кафедри

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № 2

засідання кафедри фізіології людини

і тварин від 21 листопада 2025 р.

завідувач кафедри доц. Качинська Т. В.



ЛУЦЬК – 2025

АНОТАЦІЯ

Царук Д. С. Зміни параметрів крові у недоношених дітей під впливом гіпоксії. Магістерська робота на здобуття ступеня магістра за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія» освітня-професійна програма Лабораторна діагностика. Волинський національний університет імені Лесі Українки. Луцьк, 2025.

Метою роботи було дослідити особливості змін газів крові, клініко-гематологічних та біохімічних показників у недоношених новонароджених із перинатальною гіпоксією, у порівнянні з доношеними новонародженими без ознак гіпоксії. Обстежено 20 новонароджених, яких розподілено на дві групи: дослідницьку (10 недоношених з перенесеною гіпоксією) та контрольну (10 доношених дітей без ознак гіпоксії). Проаналізовано показники газів венозної крові (pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, надлишок основ – BE), розгорнутого аналізу крові (WBC, RBC, HGB, HCT, PLT, NEUT, Lymph, MONO, EO, BASO, IG) та біохімічні показники (глюкоза, калій, натрій, кальцій, хлориди, загальний білок, альбумін, загальний і прямий білірубін, ALT, AST, сечовина, креатинін, лактат, С-реактивний білок).

Ключові слова: лабораторна діагностика, перинатальна гіпоксія, недоношені новонароджені, газовий склад крові, гематологічні показники, біохімічні показники.

ABSTRACT

Tsaruk D. S. Changes in blood parameters in premature children under the influence of hypoxia. Master's thesis for a master's degree in the specialty 091 «Biology and Biochemistry» educational and professional program Laboratory Diagnostics. Lesya Ukrainka Volyn National University. Lutsk, 2025.

The work aimed to investigate the features of changes in blood gases, clinical-hematological, and biochemical parameters in premature newborns with perinatal hypoxia, in comparison with full-term newborns without signs of hypoxia. 20 newborns were examined, who were divided into two groups: research (10 premature with hypoxia) and control (10 full-term children without signs of hypoxia). Venous blood gas parameters (pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, base excess – BE), complete blood count (WBC, RBC, HGB, HCT, PLT, NEUT, Lymph, MONO, EO, BASO, IG) and biochemical parameters (glucose, K, Na, Ca, Cl, total protein, albumin, total and direct bilirubin, ALT, AST, urea, creatinine, lactate, C-reactive protein) were analyzed.

Keywords: laboratory diagnostics, perinatal hypoxia, premature newborns, blood gas composition, hematological parameters, blood biochemical parameters.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	8
1.1. Патофізіологічний вплив гіпоксії у недоношених дітей	8
1.1.1. Зміни кількості еритроцитів і гемоглобіну	9
1.1.2. Лейкоцитарні показники та запальні реакції	12
1.1.3. Тромбоцити та система згортання крові	14
1.2. Метаболічні та біохімічні зміни крові у недоношених дітей за умов гіпоксії	16
1.3. Маркери ушкодження центральної нервової системи	18
РОЗДІЛ 2. КОНТИНГЕНТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	22
2.1. Контингент обстежуваних	22
2.2. Методи дослідження	22
2.3. Статистичне опрацювання отриманих результатів	23
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	24
3.1. Особливості показників кислотно-основного стану та газів венозної крові у недоношених новонароджених після перенесеної пренатальної гіпоксії	24
3.2. Аналіз клініко-гематологічних змін у недоношених новонароджених після перенесеної пренатальної гіпоксії	27
3.3. Аналіз біохімічних параметрів та основних електролітів (калій, натрій, кальцій, хлор) у крові недоношених новонароджених після перенесеної пренатальної гіпоксії	34
ВИСНОВКИ	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	46

ВСТУП

Актуальність роботи. Перинатальна гіпоксія залишається серйозною проблемою неонатології, що значно впливає на виживання і здоров'я дітей. За оцінками, частота перинатальної асфіксії становить від 1 до 8 на 1000 новонароджених у розвинених країнах, причому ця патологія часто призводить до ураження різних органів – головного мозку, легень, нирок, печінки, серця та ін. [39]. Найбільш важким наслідком гіпоксії є гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ), що загрожує тяжкими неврологічними наслідками. Особливо вразливою категорією є недоношені новонароджені: їхні органи (головний мозок, легені, кістковий мозок тощо) морфофункціонально незрілі, тому вони гірше переносять гіпоксію та ацидоз. Також відомо, що передчасні пологи та пов'язана із ними незрілість плода підвищують ризик інтранатальної гіпоксії. У недоношених дітей і базові гематологічні показники відрізняються від доношених: наприклад, вони мають нижчі рівні гемоглобіну та гематокриту при народженні[11], що зменшує кисневу ємність крові. Все це обумовлює актуальність дослідження впливу гіпоксії на показники крові саме у недоношених новонароджених.

Зміни параметрів крові відображають системну реакцію організму на гіпоксію та є цінними діагностичними і прогностичними маркерами. Аналіз газів крові (рН, парціальні тиски газів, бікарбонат, надлишок/дефіцит основ) дозволяє оцінити тяжкість ацидозу при гіпоксії. Показники розгорнутого аналізу крові (кількість еритроцитів, гемоглобін, гематокрит, лейкоцитарна формула, тромбоцити) можуть сигналізувати про анемію, лейкоцитоз/лейкопенію чи тромбоцитопенію, що виникають внаслідок гіпоксичного ураження кісткового мозку або стрес-реакції організму. Біохімічні показники (лактат, глюкоза, електроліти, білок, ферменти печінки, маркери запалення) відображають ступінь порушення обміну речовин і функції органів. Комплексне вивчення цих змін має важливе значення для своєчасного виявлення ускладнень (метаболічного ацидозу, коагулопатії,

органної дисфункції) та оптимізації інтенсивної терапії новонароджених [14; 28; 42].

Отже, актуальність дослідження зумовлена потребою глибшого розуміння патофізіології перинатальної гіпоксії у недоношених дітей та розробки критеріїв моніторингу їхнього стану на основі лабораторних показників. Це сприятиме покращенню якості надання медичної допомоги цій уразливій категорії пацієнтів, зниженню неонатальної смертності та частоти неврологічних ускладнень.

Метою роботи було дослідити особливості змін газів крові, клініко-гематологічних та біохімічних показників у недоношених новонароджених із перинатальною гіпоксією, у порівнянні з доношеними новонародженими без ознак гіпоксії.

Для досягнення поставленої мети визначено такі **завдання**:

1. Оцінити показники кислотно-основного стану та газів венозної крові у недоношених новонароджених після перенесеної пренатальної гіпоксії.
2. Проаналізувати клініко-гематологічні зміни у недоношених новонароджених після перенесеної пренатальної гіпоксії.
3. Проаналізувати зміни біохімічних параметрів та основних електролітів (калій, натрій, кальцій, хлор) у крові недоношених новонароджених після перенесеної пренатальної гіпоксії.

Об'єкт дослідження – новонароджені діти, зокрема недоношені новонароджені, які перенесли перинатальну гіпоксію, та здорові доношені новонароджені без ознак гіпоксії (контрольна група).

Предмет дослідження – зміни параметрів крові (газового складу, клінічного аналізу та біохімічних показників) у недоношених новонароджених під впливом гіпоксії.

Наукова новизна. За результатами проведеного дослідження встановлено наступні особливості. У недоношених новонароджених із ознаками перинатальної гіпоксії розвивається виражений метаболічний ацидоз, спостерігається гіпоксемія (низький pO_2). Під впливом гіпоксії у

недоношених новонароджених спостерігаються складні зміни лейкоцитарної формули. Ми виявили тенденцію до нейтропенії та лімфопенії (абсолютні кількості нейтрофілів і лімфоцитів знижені) на тлі підвищеного загального лейкоцитозу. Такий зсув може пояснюватись виходом у кровотік незрілих клітин (метамієлоцитів, мієлоцитів) і перерозподілом лейкоцитів під дією стресових гормонів. Перинатальна гіпоксія призводить до розвитку тромбоцитопенії; встановлено зниження еритроцитарних показників, порівняно з доношеними новонародженими без ознак гіпоксії. Перинатальна гіпоксія у недоношених новонароджених призводить до комплексних біохімічних змін: метаболічний ацидоз з лактацидозом, порушення функції печінки (гіпоальбумінемія, гіпопротеїнемія) та підвищення концентрації у крові С-реактивного білка.

Практична значущість магістерської роботи полягає у можливості використання отриманих результатів у клінічній практиці неонатології та педіатрії. Дослідження змін параметрів крові у недоношених дітей під впливом гіпоксії дозволяє поглибити уявлення про патофізіологічні механізми гіпоксичних станів у даної категорії новонароджених та їх вплив на гематологічні показники. Отримані дані можуть бути використані лікарями-неонатологами для ранньої діагностики гіпоксичних уражень, оцінки тяжкості стану недоношених дітей та прогнозування перебігу адаптаційного періоду. Аналіз змін основних показників крові сприяє своєчасному виявленню порушень гомеостазу та оптимізації лікувально-профілактичних заходів

Результати дослідження апробовано на Всеукраїнській науковій інтернет-конференції «Вітчизняна наука на зламі епох: проблеми та перспективи розвитку» (Університет Григорія Сковороди в Переяславі, 12 грудня 2025 р.).

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1.1. Патофізіологічний вплив гіпоксії у недоношених дітей

Гіпоксія в перинатальному періоді запускає складний каскад патофізіологічних реакцій, що призводять до пошкодження тканин. В умовах внутрішньоутробного життя плід пристосований до нижчого рівня оксигенації: зокрема, у нього переважає фетальний гемоглобін (HbF), який має вищу спорідненість до кисню. У доношеного плода частка HbF становить 70–90% загального гемоглобіну, що оптимально для низького кисневого середовища внутрішньоутробно. У недоношених дітей при народженні також до 90% гемоглобіну становить HbF. Після народження, особливо при інтенсивній терапії, рівень HbF стрімко знижується через часті забори крові та гемотрансфузії, заміщуючись дорослим гемоглобіном (HbA). Оскільки HbA має меншу спорідненість до O_2 , це підвищує віддачу кисню в тканини, що в умовах незрілого антиоксидантного захисту призводить до відносної гіпероксії і посилення оксидативного стресу. HbF, на відміну, проявляє антиоксидантні властивості (псевдопероксидазну активність, нейтралізацію пероксидів), тож швидка втрата HbF у недоношених збільшує ризик ушкоджень від вільних радикалів. Дійсно, встановлено кореляцію між низькою часткою HbF у крові недоношених та вищою частотою патологій, асоційованих з оксидативним стресом – таких як ретинопатія недоношених і бронхолегенева дисплазія [16].

При гіпоксії відбувається перехід клітин на анаеробний метаболізм, що призводить до накопичення лактату та метаболічного ацидозу. Якщо гіпоксія гостра і глибока, розвивається асфіксія з багатоорганним ураженням: центральна нервова система страждає від ішемічно-гіпоксичної енцефалопатії, можливі ураження нирок, печінки, серця, порушення гемодинаміки та гемостазу [49]. Компенсаторно організм плода/новонародженого перерозподіляє кровообіг – пріоритетно

забезпечуючи мозок та серце киснем, – але за тривалої гіпоксії ці механізми виснажуються [38]. На клітинному рівні виснажуються запаси АТФ, накопичується лактат, порушується іонний баланс, що запускає каскад цитотоксичних реакцій і апоптоз/некроз клітин мозку [6; 38]. Запускається системна запальна реакція: гіпоксія та реперфузія спричиняють секрецію цитокінів, активацію лейкоцитів і ендотелію. У перші години після епізоду гіпоксії масово викидаються нейромедіатори збудження і вільні радикали, що поглиблює ушкодження тканин[38]. Таким чином, перинатальна гіпоксія має мультисистемний вплив, і лабораторні показники можуть відображати ці зміни у різних ланках – гематологічній, метаболічній, коагуляційній та ін. Розглянемо детальніше, які саме зміни показників крові спостерігаються у недоношених дітей при гіпоксії.

1.1.1. Зміни кількості еритроцитів і гемоглобіну

Гіпоксія впливає на еритропоез і характеристики еритроцитарного ряду новонародженого. Хронічна внутрішньоутробна гіпоксія зазвичай стимулює ниркову продукцію еритропоетину, що призводить до посиленого утворення еритроцитів та поліцитемії плода. Відомо, що тривала гіпоксемія плода (наприклад, при затримці внутрішньоутробного росту, плацентарній недостатності) спричинює збільшення маси еритроцитів і підвищення гематокриту – адаптивний механізм для покращення перенесення кисню. Якщо ж до хронічної гіпоксії приєднується гостра асфіксія під час пологів, можливе згущення крові (гемоконцентрація) за рахунок плазмових зрушень. Підвищені показники гемоглобіну і гематокриту ведуть до гіперв'язкості крові, що уповільнює перфузію органів і може викликати тромбози та погіршувати постнатальну адаптацію. Разом з тим, якщо асфіксія була гострою і нетривалою, вираженої поліцитемії може не спостерігатися. Клінічне дослідження за участю 39 доношених новонароджених показало, що у дітей з асфіксією кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну та гематокрит

вже в першу добу життя були нижчими, ніж у здорових новонароджених. На 5-ту добу ця різниця зберігалася (Hb 147 г/л в асфіксованих проти 179 г/л у контролі ($p < 0,001$)). В цьому дослідженні не виявлено різниці у кількості лейкоцитів і тромбоцитів між групами, що може свідчити про переважно гострий характер гіпоксичного епізоду без довготривалої стимуляції гемопоезу. Отже, гостра асфіксія може супроводжуватися відносною анемізацією новонародженого (через ацидоз, об'ємні зрушення, кровотечу або гемоліз), тоді як хронічна гіпоксія до народження навпаки призводить до поліцитемії у плода [11].

Одним із чутливих маркерів внутрішньоутробної гіпоксії є підвищення числа нуклеованих червоних кров'яних клітин (NRBC) у периферичній крові новонародженого. У нормі в периферичній крові доношеної дитини можуть бути поодинокі еритробласти, але при гіпоксичному стресі їх кількість значно зростає внаслідок викиду незрілих еритроїдних клітин з кісткового мозку під дією еритропоєтину. Наявність підвищеного рівня NRBC в пуповинній крові прямо підтверджує перенесений епізод гіпоксії плода [11]. Численні дослідження показали, що кількість NRBC/100 лейкоцитів корелює з тяжкістю перенесеної асфіксії та може мати прогностичне значення. Зокрема, у передчасно народжених дітей з асфіксією спостерігають значно вищий рівень NRBC у перші години життя, ніж у неасфіксічних однолітків[33][34]. Так, в дослідженні Zakerihamidi та співавт. (2023) рівень NRBC/100 лейкоцитів у недоношених з асфіксією був 9,6‰ проти 7,6‰ у контролі ($p < 0,001$) [56]. Більш того, підвищення абсолютного числа еритробластів $> 370 \times 10^6/\text{л}$ або частки NRBC $> 8\%$ виявилось статистично значущим предиктором несприятливого неонатального прогнозу (смерті або затримки розвитку) у цих дітей. Автори роблять висновок, що підрахунок NRBC може допомогти в ранній діагностиці перенесеної асфіксії та прогнозуванні її наслідків у недоношених новонароджених [56]. Інше дослідження (Silva et al., 2006) продемонструвало, що у недоношених, які згодом мали важке ураження білої речовини мозку (перивентрикулярна

лейкомаляція, вентрикуломегалія), медіана NRBC становила 22‰, тоді як у контрольній групі – 14‰ ($p=0,02$) [47]. Підвищення NRBC спостерігалось як при ознаках хронічної гіпоксії (затримка росту, маловоддя), так і при гострій асфіксії (пуповинний $pH < 7,0$, $BE < -12$), що обмежує можливість використання цього показника для точного визначення часу ушкодження [47]. В цілому, зростання кількості еритроblastів у крові новонародженого є важливою ознакою перенесеного гіпоксичного стресу.

Гіпоксія є природним стимулятором синтезу еритропоєтину (ЕПО) – гормону, що регулює утворення еритроцитів. У новонароджених з асфіксією відзначають підвищені концентрації ЕПО в пуповинній та ранній постнатальній крові, причому рівень ЕПО може відображати тривалість гіпоксії. В літературі описано, що збільшення ЕПО та кількості NRBC є взаємопов'язаними як відповідь на гіпоксію [25]. Таким чином, визначення ЕПО та NRBC розглядають як маркери гіпоксичного впливу на плід. Проте в рутинній практиці ці показники використовуються обмежено; частіше клініцисти оцінюють вже згадані гемоглобін, гематокрит та клінічні прояви.

Варто зазначити, що не лише гіпоксія впливає на показники крові, але і навпаки – сам низький рівень гемоглобіну може погіршувати оксигенацію тканин недоношеного. Недоношені діти схильні до анемії розвитку (анемії недоношених) на 4–6 тижні життя, але вже в перші дні після народження анемія може бути наслідком акушерських причин або ятрогенних втрат крові. Нещодавні дослідження вказують, що низький гемоглобін у перший день життя погіршує постнатальну церебральну оксигенацію і асоціюється з гіршими неврологічними показниками в недоношених. Зокрема, у групі недоношених ≤ 32 тижнів було показано, що нижчий рівень Hb на 1-шу добу достовірно корелював зі зниженням насичення головного мозку O_2 (за даними NIRS) та з більш високим ризиком аномальних спонтанних рухів на 8-му добу життя [44]. Отже, підтримання адекватного рівня гемоглобіну є важливим для запобігання вторинній тканинній гіпоксії у цих пацієнтів.

1.1.2. Лейкоцитарні показники та запальні реакції

Гіпоксичний стрес може впливати на лейкоцитарну формулу новонародженого, хоча результати досліджень різняться. У гострому періоді асфіксії нерідко виявляють лейкоцитоз, який частково зумовлений перерозподілом і виходом нейтрофілів з депо під дією стресових факторів. За даними клінічного спостереження, підвищена кількість лейкоцитів у перші 12–96 год життя є характерною для новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ) і може мати прогностичне значення щодо неврологічного прогнозу[45]. Зокрема, Morkos та співавт. (2007) показали, що доношені немовлята з ГІЕ, які мали несприятливі неврологічні наслідки, вже в перші 12 годин демонстрували значно вищу загальну кількість лейкоцитів та абсолютне число нейтрофілів [29]. Підвищений нейтрофіліоз в перші дні, ймовірно, відображає інтенсивність системної запальної реакції на гіпоксію і реперфузію мозку[25; 39]. Цікаво, що низька кількість лімфоцитів при народженні у асфіксованих новонароджених асоціюється з підвищеним ризиком летального наслідку. В одному дослідженні саме лімфопенія відзначалася у дітей, які не пережили неонатальний період після асфіксії, що вказує на можливе виснаження або переважне залучення лімфоцитів у патологічний процес [38]. Втім, варто зважати, що на формулу крові значно впливають супутні фактори – інфекція, материнські впливи тощо. Так, згадане вище словацьке дослідження в доношених не виявило різниці у рівні лейкоцитів між асфіксичними та здоровими дітьми [11]. Таким чином, лейкоцитоз не є специфічним маркером гіпоксії, але в поєднанні з іншими показниками (нейтрофілія, лімфопенія) може свідчити про виражений стрес та запалення, спричинені гіпоксично-ішемічним ушкодженням.

Для тоншої оцінки змін лейкоцитарної ланки при гіпоксії використовують різноманітні індекси, зокрема NLR (відношення нейтрофілів до лімфоцитів), що відображає зсув формули у бік нейтрофіліозу чи лімфопенії. У дуже недоношених дітей (<32 тижнів) із тяжкою

перинатальною патологією, що супроводжувалася гіпоксією, було виявлено характерні зміни показників загального аналізу крові та похідних індексів. Зокрема, значення NLR істотно зросло у порівнянні з відносно здоровими новонародженими пізнішого терміну гестації, тоді як співвідношення PLR (тромбоцити/лімфоцити) та MLR (моноцити/лімфоцити) знижувалися. У групі гестацій <32 тиж підтвердженням тяжкого стану були такі порогові значення: NLR 0,33 (підвищення), PLR 5,3 (значне зниження), MLR 0,06 (зниження)[3]. Також реєструвалися зміни комплексних індексів системного запалення: Systemic Inflammation Index (SII) та Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) в асфіксичних недоношених були зменшені, тоді як комплексний індекс PIV (що враховує тромбоцити, нейтрофіли, моноцити та лімфоцити) – підвищений. Ці зрушення інтерпретуються як відображення порушення активації гемопоезу у відповідь на гіпоксію: відзначено пригнічення лімфоцитарної та мегакаріоцитарної ліній (що проявляється лімфопенією, тромбоцитопенією), при відносному надлишку нейтрофілів. Автори дійшли висновку, що обчислення співвідношень клітин крові (NLR, PLR тощо) є корисним додатковим критерієм для оцінки тяжкості стану недоношених з гіпоксичним ураженням[3].

Гіпоксія і реоксигенація запускають системне запалення, яке може підсилювати пошкодження органів. У відповідь на гіпоксію ендотеліальні клітини і моноцити продукують цитокіни (IL-6, TNF- α та ін.), що призводить до активації нейтрофілів і їх виходу в ушкоджені тканини [38]. Нейтрофіли є першими клітинами, які інфільтрують головний мозок при ішемії (вже протягом годин після інсульту), за ними мігрують моноцити та лімфоцити. Пошкоджені тканини виділяють фактори, що стимулюють лейкоцити, – зокрема, лактатдегідрогеназа (ЛДГ), вивільнена з некротичних клітин, виступає своєрідним тригером і маркером ушкодження[54]. Клінічно у новонароджених з ГІЕ часто спостерігають підвищення рівня запальних маркерів: наприклад, прокальцитонін (РСТ) в перші 24 години підвищений у більшості таких дітей, тоді як С-реактивний білок (СРБ) може залишатися

нормальним у першу добу [38]. PCT є раннім маркером системної відповіді, і його зростання при відсутності інфекції інтерпретується як наслідок перинатального стресу (гіпоксії, травми). Отже, лейкоцитарні параметри при гіпоксії змінюються у напрямку нейтрофільозу з відносною лімфопенією, а системні запальні білки (IL-6, PCT) можуть підвищуватися навіть за відсутності інфекції, що слід враховувати при диференційній діагностиці.

1.1.3. Тромбоцити та система згортання крові

Гіпоксія перинатального періоду є однією з провідних причин тромбоцитопенії у новонароджених. Зниження кількості тромбоцитів пов'язане з декількома механізмами. По-перше, гіпоксичне пригнічення кісткового мозку – недостатня оксигенація мегакаріоцитів у кістковому мозку зменшує вироблення тромбоцитів [49]. Доведено, що кисневе голодування пригнічує синтез і дозрівання мегакаріоцитів, що призводить до первинної тромбоцитопенії у новонародженого. По-друге, гіпоксично-ішемічне ушкодження ендотелію може запускати каскад згортання з дисемінованим внутрішньосудинним згортанням (ДВЗ-синдромом), внаслідок чого відбувається споживання факторів згортання і підвищене руйнування тромбоцитів у мікроциркуляторному руслі. Тканинний тромбопластин, що вивільняється з ішемізованих тканин, активує коагуляцію, викликаючи мікротромбози та одночасно кровоточивість через виснаження тромбоцитів і факторів згортання. По-третє, системна гіпоксія може порушувати функцію печінки – основного органу синтезу факторів згортання і компонентів фібринолізу, що теж сприяє коагулопатії. У результаті ці процеси призводять до частих геморагічних і тромбогеморагічних ускладнень у асфіксічних дітей [49]. За даними ретроспективних аналізів, перинатальна асфіксія є однією з найпоширеніших причин розвитку неонатального ДВЗ-синдрому – її частка серед випадків ДВЗ у новонароджених сягає 30% [21; 24]. У важких випадках асфіксії (наприклад, при балах Апгар 0–3 на 1-й хвилині) майже завжди

спостерігаються ознаки коагулопатії: подовження часу згортання, гіпофібриногенемія, тромбоцитопенія, кровоточивість. В дослідженні зазначено, що з 105 проаналізованих випадків неонатального ДВЗ, у 33 (31,4%) провокуючим фактором була асфіксія [24]. Це узгоджується з іншими даними про високу частоту гемостатичних порушень при гіпоксії.

У стандартних коагулограмах асфіксичних дітей часто виявляють відхилення: подовження протромбінового часу (ПЧ) та часткового тромбoplastинового часу (аЧТЧ), зниження фібриногену, підвищення продуктів деградації фібрину. Проте ці зміни не завжди прямо корелюють із клінічною картиною, тому останнім часом для оцінки гемостазу використовують методи тромбоеластографії/ротеметрії. Дослідження Tsaousi M. et al. (2023) із застосуванням неактивованої тромбоеластометрії (NATEM) показало, що у новонароджених з перинатальною гіпоксією спостерігається зниження фібринолітичної активності порівняно зі здоровими (вищий індекс лізису LI60) [49], що можна трактувати як схильність до гіперкоагуляційного стану після епізоду ДВЗ. Інші параметри тромбоеластограми не мали значущої різниці, але автори підкреслюють, що NATEM може слугувати корисним інструментом для раннього виявлення прихованих розладів гемостазу при гіпоксії.

З клінічної точки зору, тромбоцитопенія у недоношених після асфіксії зазвичай розвивається протягом 1–2 діб і може досягати рівнів $<100 \times 10^9/\text{л}$, особливо якщо був ДВЗ-синдром. Це підвищує ризик крововиливів, зокрема внутрішньошлуночкових (IVH). Комбінація гіпоксії та тромбоцитопенії є небезпечною щодо IVH у глибоко недоношених, тому таким дітям показаний ретельний моніторинг УЗД головного мозку і, за потреби, трансфузійна підтримка тромбоцитами. При важкій асфіксії може знадобитись введення свіжозамороженої плазми, кріопреципітату, вітаміну К, хоча профілактично ці засоби не застосовують без підтвердженої коагулопатії. В цілому, порушення гемостазу є частим компонентом синдрому багатоорганної дисфункції при гіпоксії. Їх своєчасна діагностика (в тому числі за допомогою

лабораторних тестів) та корекція є важливою для зниження летальності і ускладнень у недоношених дітей [49].

1.2. Метаболічні та біохімічні зміни крові у недоношених дітей за умов гіпоксії

Метаболічний ацидоз – характерна ознака гіпоксії у новонароджених. Внаслідок переходу на анаеробний гліколіз накопичується молочна кислота (лактат), що знижує рН крові. Рівень лактату в пуповинній або артеріальній крові новонародженого є важливим показником тяжкості асфіксії та прогнозу. Дослідження дають підстави вважати, що лактат у перші години життя так само інформативний, як і показник ВЕ (надлишку основ), для оцінки ступеня гіпоксії. Якщо лактат <5 ммоль/л і ВЕ > -10 ммоль/л у 30-й хвилині життя, неврологічних ускладнень, як правило, не виникало. Натомість концентрація лактату >9 ммоль/л на 30-й хвилині асоціювалася з розвитком середньо-важкої ГПЕ з чутливістю 84%[15]. Отже, однократне вимірювання лактату в перші півгодини життя дозволяє досить точно оцінити ступінь гіпоксичного ушкодження. У практиці пологових зал рекомендують вимірювати пуповинний рН і лактат у всіх випадках підозри на асфіксію, оскільки вони мають прогностичну цінність.

Протягом перших годин після народження при успішній реанімації лактат, як правило, поступово знижується до норми протягом 24–48 год. Якщо ж рівень лактату залишається високим (>10 ммоль/л) або продовжує зростати, це є тривожним сигналом щодо можливого погіршення стану (прогресування ацидозу, розвитку поліорганної недостатності). Окрім лактату, додаткову інформацію дає тривалість метаболічного ацидозу: стійкий важкий ацидоз (ВЕ < -16 протягом >1 години) асоціюється з більшою ймовірністю неврологічного дефіциту.

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) – внутрішньоклітинний фермент, який вивільняється при пошкодженні клітин різних органів (мозку, печінки,

м'язів). При неонатальній асфіксії рівень ЛДГ у сироватці часто суттєво підвищується і може слугувати маркером тяжкості тканинного ушкодження. В одному проспективному дослідженні 76,9% новонароджених з ГІЕ мали рівні ЛДГ вище норми вже у перші 24 години [38]. Середні значення ЛДГ у дітей з несприятливим прогнозом (летальність або тяжкі неврологічні наслідки) становили 1235 Од/л, тоді як у тих, хто одужав без значних наслідків, нижче. Згідно з цим дослідженням, ЛДГ > 580 Од/л протягом перших 12–24 год життя можна розглядати як ранній показник важкої ГІЕ, чутливість якого перевищує 90% [38]. Інші ферменти пошкодження (наприклад, АЛТ, АСТ) теж можуть підвищуватися, відображаючи ураження печінки, але вони менш специфічні щодо гіпоксії. Отже, моніторинг ЛДГ у динаміці є корисним для оцінки ступеня гіпоксичного ураження та ефективності терапії (гіпотермії тощо): зниження ЛДГ ближче до нормальних значень зазвичай корелює з покращенням стану.

Поряд з ЛДГ дослідники вивчають такі показники, як креатинфосфокіназа (КФК) та її ізофермент КФК-МВ (маркер ушкодження міокарда), тропонін Т, аланінамінотрансфераза (АЛТ) – для оцінки ураження серця та печінки відповідно при асфіксії. Підвищення кардіального тропоніну і КФК-МВ нерідко спостерігається у асфіксичних новонароджених, вказуючи на гіпоксичне пошкодження міокарда (так звана ішемічна кардіопатія новонароджених). Високі рівні тропоніну-Т у перші 72 години життя статистично пов'язані з поганим короткостроковим прогнозом (гіпотензією, потребою у інотропах). АЛТ і аспартатамінотрансфераза (АСТ) можуть зростати на 2–3-ю добу, відображаючи гіпоксично-ішемічний гепатит. Таким чином, панель біохімічних тестів (лактат, ЛДГ, печінкові ферменти, ферменти міокарда) у сукупності дозволяє оцінити ступінь багатосистемного ушкодження при гіпоксії.

1.3. Маркери ушкодження центральної нервової системи

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) у недоношених, окрім загальноклінічних проявів, може бути підтверджена лабораторно за допомогою специфічних нейромаркерів ушкодження мозку. Серед них найбільш вивченим є нейроспецифічна енолаза (NSE) – фермент, що міститься переважно в нейронах і нейроендокринних клітинах. При загибелі нейронів NSE вивільняється в позаклітинний простір і потрапляє у кров. В дослідженні українських науковців (Маркевич В. Є. та ін., 2016) було показано, що в недоношених новонароджених з перинатальним гіпоксичним ураженням ЦНС рівень NSE в сироватці значно підвищений порівняно зі здоровими дітьми, причому концентрація NSE чітко корелює зі ступенем важкості ураження [6]. Автори дійшли висновку, що перинатальна гіпоксія спричиняє пошкодження нейрональних мембран і вихід NSE у кров, а вимірювання NSE може бути використане як додатковий діагностичний маркер ГІЕ у недоношених. Інші дослідження також підтверджують прогностичну цінність NSE: високі рівні цього білка асоціюються з важчим ураженням мозку і гіршим неврологічним прогнозом. З практичної точки зору, визначення NSE та подібних маркерів (S100 β , гліального кислого білка GFAP, таурину тощо) поки обмежене наявністю лабораторних можливостей, але в наукових роботах вони слугують корисними індикаторами ефективності нейропротекції (наприклад, терапевтичної гіпотермії при ГІЕ).

В контексті лабораторної діагностики гіпоксичного ураження мозку в недоношених варто згадати також лактат у спинномозковій рідині та біомаркери коагуляції в ЦНС. При важкій ГІЕ нерідко відзначається підвищення рівня лактату в лікворі, що відображає анаеробний метаболізм мозку. Дослідження ліквору, звісно, проводять не всім новонародженим, а переважно за потреби диференційної діагностики або на аутопсійному матеріалі. Проте у наукових працях було показано, що високий вміст лактату,

білка і продуктів деградації фібрину в спинномозковій рідині корелює зі ступенем гіпоксичного ураження мозку.

Таким чином, перинатальна гіпоксія у недоношених дітей призводить до комплексу змін лабораторних показників крові, які відображають як компенсаторні процеси, так і ушкодження органів. До основних змін належать:

Гематологічні зрушення: хронічна внутрішньоутробна гіпоксія викликає поліцитемію (підвищення гемоглобіну, гематокриту), тоді як гостра асфіксія може супроводжуватися відносною анемією та гемоконцентрацією або крововтратою. Показовим маркером гіпоксії є підвищена кількість нуклеованих еритроцитів (NRBC) у крові новонародженого[30][36]. Високі значення NRBC/100 лейкоцитів асоціюються з більшою тяжкістю асфіксії та гіршим прогнозом [56]. Також у відповідь на гіпоксію зростає рівень еритропоєтину, стимулюючи еритропоез [25].

Лейкоцитарні реакції: тяжка гіпоксія може індукувати лейкоцитоз, переважно за рахунок нейтрофілів, як прояв стрес-відповіді та запалення [25]. Виявлено кореляцію між нейтрофіліозом у перші дні життя і ризиком несприятливих неврологічних наслідків у новонароджених з ГІЕ. З іншого боку, лімфопенія в асфіксичних дітей пов'язана з вищою імовірністю летальності. Індекси співвідношень клітин (NLR, PLR, SII тощо) є чутливими до гіпоксичного стресу і можуть використовуватися для об'єктивізації тяжкості стану [3].

Тромбоцити і гемостаз: перинатальна гіпоксія часто призводить до тромбоцитопенії внаслідок пригнічення мегакаріопоезу та споживання тромбоцитів при ДВЗ-синдромі [49]. Асфіксія є однією з найчастіших причин неонатального ДВЗ; при важкій гіпоксії розвивається коагулопатія (подовження ПЧ, аЧТЧ, гіпофібриногенемія) з ризиком крововиливів[24; 49]. Ураження печінки гіпоксією призводить до зниження синтезу факторів згортання, що погіршує ситуацію [49]. Моніторинг показників згортання

(коагулограма, тромбоеластографія) є необхідним у асфіксічних недоношених для своєчасної терапії.

Метаболічні показники: при гіпоксії визначається метаболічний ацидоз – низький рН і підвищений рівень лактату в крові. Лактат $> 9\text{--}10$ ммоль/л у перші 30 хв життя свідчить про важку асфіксію і пов'язаний з розвитком ГІЕ [15]. Контроль газового складу крові (рН, рСО₂, ВЕ, лактат) дозволяє оцінити ефективність реанімаційних заходів і ступінь тканинної гіпоксії.

Біохімічні маркери органного ушкодження: високі рівні лактатдегідрогенази (ЛДГ) у сироватці асфіксічних новонароджених (в кілька разів вище норми) є несприятливою ознакою, що відображає тяжке багатоорганне ураження. ЛДГ > 1000 Од/л в першу добу життя асоціюється з важкою ГІЕ і може слугувати додатковим прогностичним маркером [19]. Серед інших маркерів варто відзначити підвищення рівнів печінкових трансаміназ (АлАТ, АсАТ) при гіпоксичному гепатиті, креатинфосфокінази-МВ та тропоніну Т при ушкодженні міокарда – ці зміни часто виявляють у глибоко недоношених з синдромом багатоорганної недостатності.

Нейроспецифічні маркери: у недоношених з гіпоксичним ураженням ЦНС значно підвищується рівень нейроспецифічної енолази (NSE) в крові, що корелює з тяжкістю ураження мозку [6]. NSE наразі є дослідницьким маркером, але в перспективі може доповнити діагностику ГІЕ. Також у контексті досліджень розглядаються білки-гліальні маркери (наприклад, S100 β , GFAP) та цитокіни запалення у спинномозковій рідині, проте їх застосування обмежене на практиці.

Підсумовуючи, аналіз крові недоношеної дитини, яка зазнала гіпоксії, виявляє комплекс змін: від поліцитемії або анемії, еритробластозу, нейтрофільозу з лімфопенією, тромбоцитопенії – до біохімічних проявів ацидозу та тканинного розпаду. Лабораторні показники відіграють важливу роль у ранньому виявленні гіпоксії, моніторингу ефективності лікування (наприклад, контролю гіпотермії при ГІЕ) та оцінці прогнозу у глибоко недоношених новонароджених. Комплексний підхід – поєднання клінічної

оцінки з даними лабораторних тестів – дозволяє своєчасно діагностувати гіпоксію та її наслідки, а отже, поліпшити результати виходжування найуразливішої категорії пацієнтів.

РОЗДІЛ 2. КОНТИНГЕНТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Контингент обстежуваних

У дослідження включено 20 новонароджених дітей. Дослідницька група складалася з 10 недоношених новонароджених (гестаційний вік < 37 тижнів), які в перинатальному періоді зазнали гіпоксії. Контрольна група – 10 умовно здорових доношених новонароджених (гестаційний вік 38–40 тижнів) із задовільною адаптацією, без гіпоксії та патологічних відхилень за даними огляду та обстежень. Обидві групи були співставні за статтю та віком на момент взяття аналізів (1–3 доба життя). Критеріями виключення були: наявність у новонародженого вроджених вад розвитку, гемолітичної хвороби, вираженої внутрішньоутробної інфекції чи інших станів, які могли б вплинути на показники крові.

Дослідження проведено з дотриманням усіх біоетичних норм та принципів.

2.2. Методи дослідження

Усі новонароджені отримували стандартну допомогу відповідно до стану. У перші дні життя (протягом 24–72 годин) проводили забір венозної крові для лабораторних досліджень.

Газовий склад крові визначали за допомогою автоматичного газоаналізатора (вимірювали рН, парціальний тиск CO₂ і O₂, бікарбонат, розраховували надлишок основ).

Загальний аналіз крові (формула крові) виконували автоматичним гематологічним аналізатором; при потребі робили мануальну диференційну лейкоформулу.

У біохімічному аналізі сироватки визначали концентрації глюкози, електролітів (K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Cl⁻) та метаболітів (лактат, сечовина, креатинін) фотометричними та іон-селективними методами; рівні загального білка та

альбуміну – біуретовим та бромкрезоловим методами відповідно; активність аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) – ферментативно; концентрацію білірубіну (загального і прямого) – фотометрично; С-реактивний білок – імунотурбідиметрично.

2.3. Статистичне опрацювання отриманих результатів

На основі отриманих даних розраховували середнє арифметичне та похибку середнього.

При зіставленні значень показників крові в дослідницькій і контрольній групах розраховували критерій Стюдента. Результати вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програм Microsoft Excel та STATISTICA.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Особливості показників кислотно-основного стану та газів венозної крові у недоношених новонароджених після перенесеної пренатальної гіпоксії

У недоношених новонароджених, які перенесли гіпоксію, було виявлено виражений метаболічний ацидоз. Середній показник рН венозної крові в дослідницькій групі був статистично достовірно нижчим (рис. 3.1), ніж у контрольній (за нашими даними, $pH=7,18\pm0,03$ у гіпоксичних недоношених проти $7,33\pm0,003$ у здорових доношених, $p<0,001$).

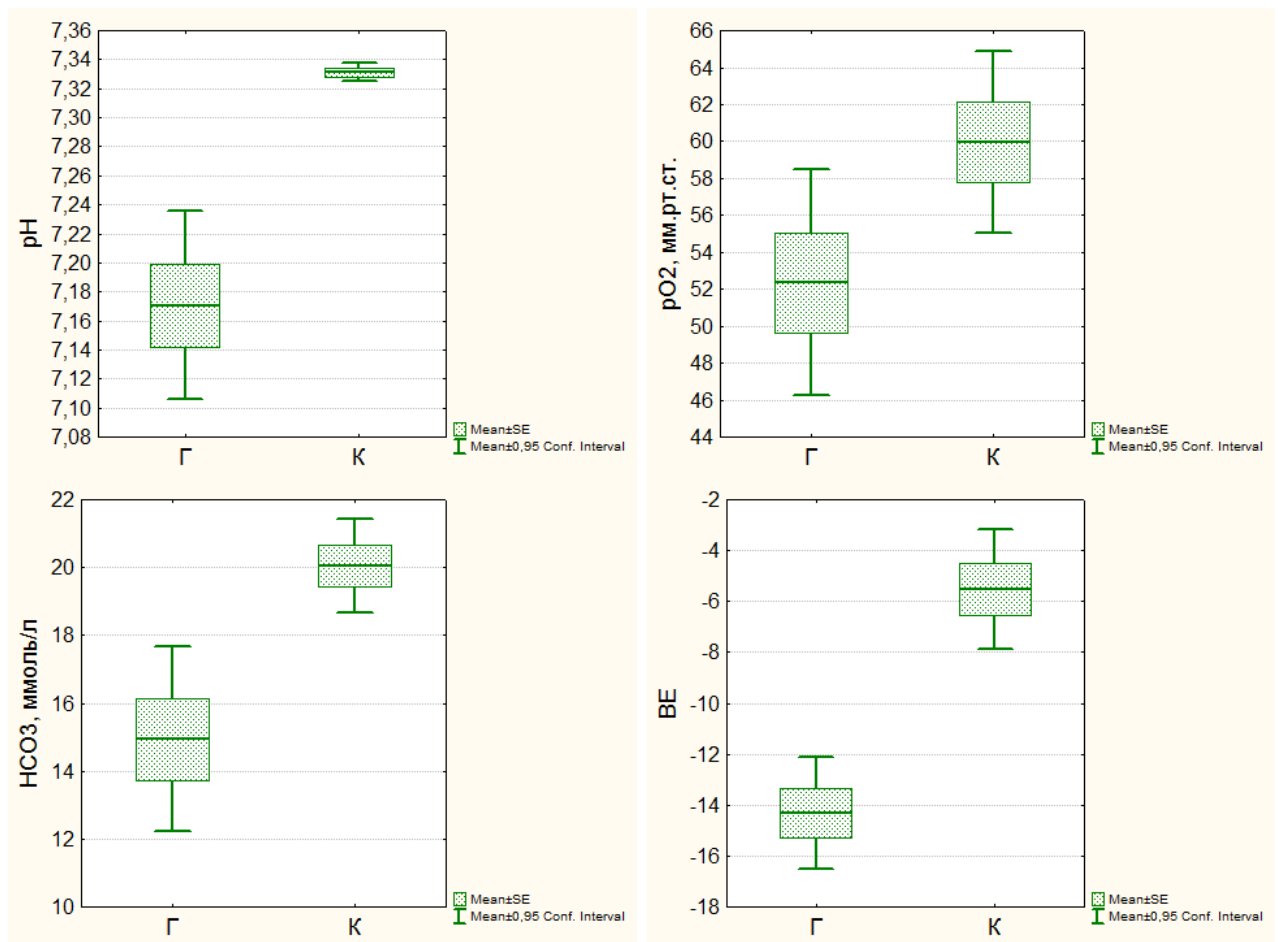


Рис. 3.1. Середні значення показників кислотно-основного стану та газів венозної крові у недоношених новонароджених після перенесеної пренатальної гіпоксії (Г) та у доношених новонароджених без ознак гіпоксії (К). Результати статистично достовірні при $p<0,05 - 0,001$.

Це узгоджується з літературними даними: так, у дослідженні з 124 випадків інтранатальної асфіксії середній рН пуповинної крові склав 7,17 (діапазон 7,05–7,32) проти 7,28 у контрольних новонароджених [14]. Зниження рН пов'язане з накопиченням кислих продуктів метаболізму внаслідок гіпоксії. Наші пацієнти мали також статистично достовірно більш негативний надлишок основ (BE) ($-14,33 \pm 0,98$ ммоль/л), тоді як у контрольних новонароджених BE був $5,53 \pm 1,03$ ммоль/л ($p < 0,001$). Такий дефіцит основ підтверджує наявність метаболічного ацидозу високого ступеня. Відомо, що базисний дефіцит більше 12 ммоль/л (тобто $BE < -12$) є критерієм важкої асфіксії за рекомендаціями ACOG/AAP [29], і наші дані відповідають цьому критерію. Отже, недоношені діти дослідницької групи перенесли тяжку гіпоксію, що відобразилось на кислотно-основному статусі.

Причиною розвитку метаболічного ацидозу при гіпоксії є перехід клітин на анаеробний гліколіз через брак кисню. В умовах гіпоксії утворюється надлишок молочної кислоти (лактату), що знижує рН і зменшує концентрацію гідрокарбонату в крові [30]. У нашому дослідженні рівень лактату в середньому був статистично значущо вищим у гіпоксичних недоношених ($11,59 \pm 0,7$ ммоль/л), ніж у контролі ($1,33 \pm 0,15$ ммоль/л, $p < 0,001$). Це очікувано: при тяжкій гіпоксії тканини переходять на анаеробний шлях отримання енергії, внаслідок чого концентрація лактату зростає прямо пропорційно ступеню гіпоксії [57]. Лактацидоз є характерною ознакою асфіксії. Більш того, в літературі підкреслюється прогностична значущість цього показника: підвищений рівень лактату асоціюється з неонатальною ацидемією та асфіксією, а також з гіршими клінічними наслідками [50]. Наприклад, встановлено, що як рН, так і лактат пуповинної крові достовірно передбачають розвиток неонатальної патології після інтранатальної асфіксії, причому лактат може бути навіть точнішим індикатором, ніж рН [16]. В одному багатоцентровому дослідженні оптимальним порогом для діагностики тяжкої асфіксії був рівень лактату

$>3,75$ ммоль/л (при пороговому $pH < 7,24$) [8]. У наших гіпоксичних пацієнтів середній лактат перевищував цю межу, що підтверджує тяжкість стану.

Значуще зниження парціального тиску кисню (pO_2 , див. рис. 3.1) у венозній крові дослідницької групи ($52,36 \pm 2,7$ мм.рт.ст. проти $59,95 \pm 2,16$ мм.рт.ст. у контролі; $p < 0,05$) відображає наявність гіпоксемії. Хоча у венозній крові pO_2 є непрямим показником оксигенації, його значне зменшення узгоджується із клінічною картиною дихальної недостатності або поганого насичення крові киснем унаслідок асфіксії. Парціальний тиск CO_2 (pCO_2) в нашому дослідженні не демонстрував значущого підвищення у гіпоксичній групі порівняно з контролем, що може вказувати на переважання метаболічного (лактат-обумовленого) ацидозу над респіраторним. У випадку суто гострої асфіксії одразу після народження часто спостерігається змішаний ацидоз: спочатку респіраторний (через гіперкапнію при асфіксії), а за тривалішої гіпоксії – приєднується метаболічний компонент [50]. У наших недоношених, ймовірно, до моменту забору крові респіраторний ацидоз частково коригувався (наприклад, за рахунок штучної вентиляції або спонтанного зниження CO_2 при відновленні дихання), тоді як метаболічні порушення ще зберігалися.

Таким чином, отримані результати (низький pH , HCO_3^- , негативний BE , високий лактат) однозначно свідчать про метаболічний ацидоз у недоношених новонароджених після гіпоксії. Ці зміни добре задокументовані в літературі з неонатології і відповідають патофізіології асфіксії [30]. Виявлений ацидоз потребує корекції (інфузійна терапія, респіраторна підтримка) оскільки глибокий ацидоз погіршує функцію серця, легенів, пригнічує скоротливість міокарда та може спричиняти вазоконстрикцію легеневих судин. У клінічному плані, ступінь ацидозу за показниками крові (особливо значення $pH < 7,0$ та $BE < -12$) використовується як критерій відбору новонароджених для проведення терапевтичної гіпотермії при ГІЕ з метою нейропротекції[37].

3.2. Аналіз клініко-гематологічних змін у недоношених новонароджених після перенесеної пренатальної гіпоксії

У дослідницькій групі недоношених виявлено зниження еритроцитарних показників порівняно з доношеними дітьми (рис. 3.2).

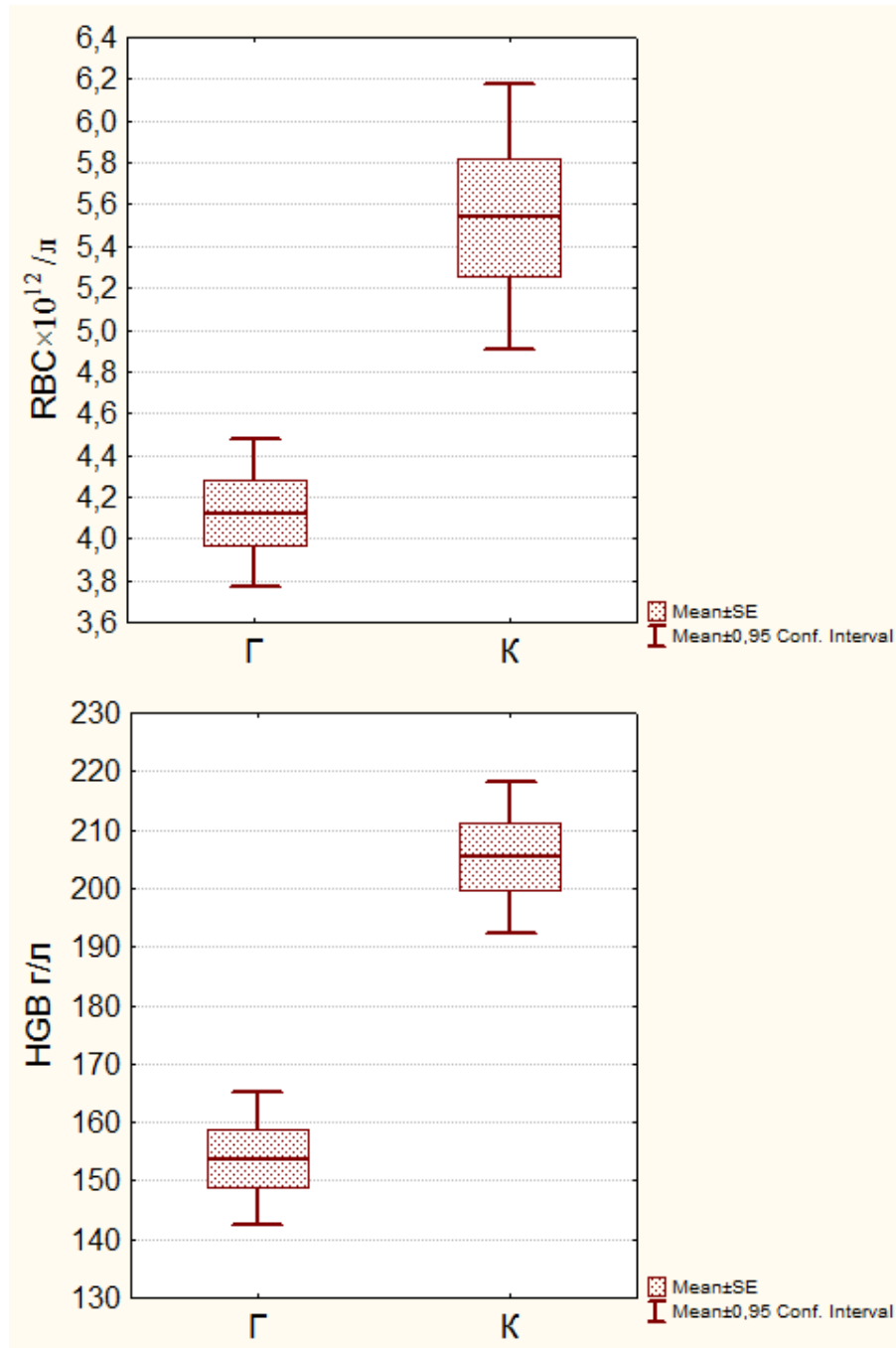


Рис. 3.2. Середні значення кількості еритроцитів (RBC) та рівня гемоглобіну (HGB) у крові недоношених новонароджених після перенесеної пренатальної гіпоксії (Г) та у доношених новонароджених без ознак гіпоксії (К). Результати статистично достовірні при $p < 0,001$.

Зокрема, середня кількість еритроцитів (RBC: дослідницька група $4,12 \pm 0,16 \times 10^{12}$ /л, контрольна група $5,54 \pm 0,28 \times 10^{12}$ /л) та рівень гемоглобіну (HGB: дослідницька група: $153,8 \pm 5,04$ г/л, контрольна група $205,4 \pm 5,73$ г/л) були статистично нижчими ($p < 0,001$). Це частково зумовлено самим фактом недоношеності: відомо, що в нормі недоношені новонароджені мають нижчі значення гемоглобіну та гематокриту при народженні, ніж доношені [47]. Причини цього – вкорочений термін внутрішньоутробного кровотворення, менші депо заліза, а також можливі ятрогенні втрати крові при інтенсивній терапії. У нашому випадку середній HGB у гіпоксичних недоношених становив $153,8 \pm 5,04$ г/л, тоді як у здорових доношених – $205,4 \pm 5,73$ г/л. Це відповідає літературним даним, що передчасно народжені діти мають тенденцію до анемії: у них нижчий початковий гемоглобін і він швидше знижується після народження [52]. Окрім того, перинатальна гіпоксія могла спричинити певну крововтрату або гемоліз. Наприклад, якщо гіпоксія супроводжувалася плацентарною дисфункцією чи відшаруванням плаценти, це могло призвести до перинатальної анемії у цих дітей [17]. За даними досліджень, наявність вираженої анемії при народженні погіршує прогноз при ГІЕ та асфіксії [17]. Kalteren та співавт. (2018) повідомляють, що перинатальна анемія у новонароджених з тяжкою асфіксією асоціюється з вищою смертністю та неврологічними порушеннями [50]. Таким чином, зниження RBC і HGB у гіпоксичних недоношених – очікувана знахідка, яка відображає поєднаний вплив недоношеності та можливої гіпоксично-геморагічної травми.

Особливу увагу привертають зміни з боку лейкоцитарної формули та показників запалення (рис. 3.3).

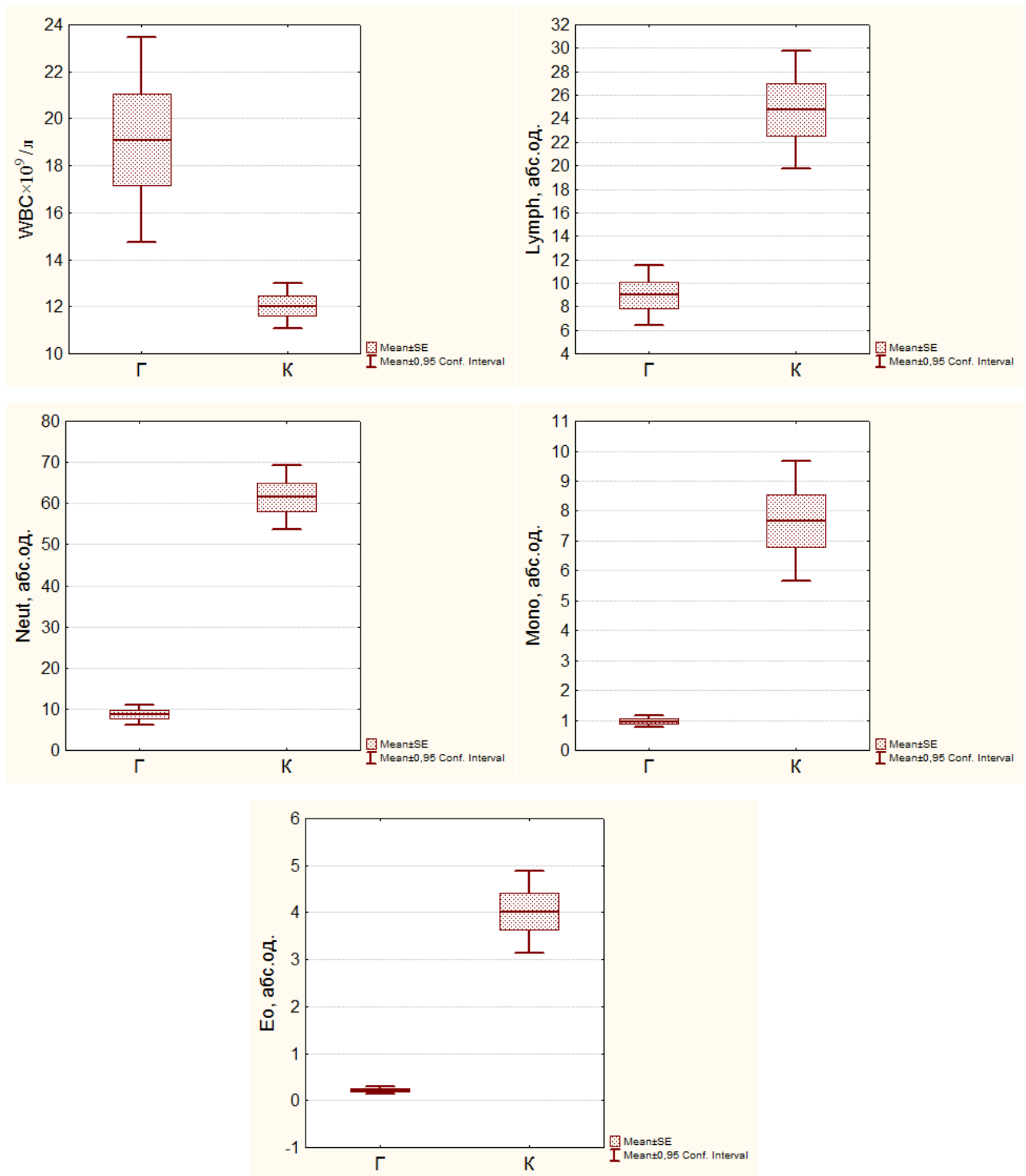


Рис. 3.3. Середні значення кількості лейкоцитів (WBC), абсолютної кількості нейтрофілів (Neut), еозинофілів (Eo), лімфоцитів (Lymph), моноцитів (Mono) у крові недоношених новонароджених після перенесеної пренатальної гіпоксії (Г) та у доношених новонароджених без ознак гіпоксії (К). Результати статистично достовірні при $p < 0,001$.

У нашій дослідницькій групі відзначено цікавий феномен: загальна кількість лейкоцитів (WBC) була статистично достовірно вищою ($19,1 \pm 1,93 \times 10^9$ /л, $p < 0,01$) , ніж у контрольній ($12,03 \pm 0,42 \times 10^9$ /л), проте одночасно абсолютна кількість нейтрофілів (дослідницька група $8,66 \pm 1,09$ абс.од., контрольна група $61,5 \pm 3,4$ абс. од.) лімфоцитів (дослідницька група $8,98 \pm 1,13$ абс. од., контрольна група $24,77 \pm 2,22$ абс.од.), моноцитів (дослідницька група $0,96 \pm 0,09$ абс.од., контрольна група $7,66 \pm 0,88$ абс.од.) та еозинофілів (дослідницька група $0,22 \pm 0,04$ абс. од., контрольна група $4,02 \pm 0,39$ абс. од.) – нижчою ($p < 0,001$). На перший погляд це суперечливо, адже нейтрофіли й лімфоцити є основними субпопуляціями лейкоцитів. Можливе пояснення полягає у зсуві лейкоцитарної формули та появі великої кількості незрілих форм (метамієлоцитів, паличкоядерних гранулоцитів, т.зв. «іматурних гранулоцитів (IG)»), що могли бути враховані у загальному WBC, але не відображені серед зрілих нейтрофілів і лімфоцитів. Іншими словами, гіпоксичний стрес міг стимулювати вихід незрілих клітин з кісткового мозку (лейкоцитарний «здвиг вліво»). Дійсно, при асфіксії описані два можливі сценарії для білої крові: або транзиторний лейкоцитоз за рахунок нейтрофілів (як прояв стрес-реакції), або навпаки нейтропенія через виснаження кісткового мозку чи пригнічення його гіпоксією[29; 36]. У наших недоношених могло мати місце початкове пригнічення лейкопоезу (зниження виходу зрілих нейтрофілів), а згодом – компенсаторний вихід незрілих форм і загальне підвищення WBC.

Зіставимо ці спостереження з даними літератури. Відомо, що перинатальна гіпоксія впливає на імунну систему новонародженого. Гіпоксичний стрес призводить до вивільнення прозапальних цитокінів, що, з одного боку, можуть стимулювати лейкопоез і вихід нейтрофілів у кров, а з іншого – спричиняти активацію і міграцію лейкоцитів у ушкоджені тканини (наприклад, у мозок) [43]. Деякі дослідники відзначають, що у новонароджених з ГІЕ часто спостерігається підвищення абсолютної кількості нейтрофілів протягом перших 3–4 діб життя, і це корелює з

гіршими неврологічними наслідками. Morkos та співавт. (2007) показали, що підвищений загальний лейкоцитоз у асфіксованих доношених новонароджених асоціюється з вищим ризиком неврологічної інвалідизації [37]. У нашій гіпоксичній групі середнє WBC перевищувало референтні величини для віку, що може слугувати негативною прогностичною ознакою. Водночас, інші компоненти формули – лімфоцити – у нас були знижені. Це також описано: наприклад, в одному дослідженні низький абсолютний лімфоцитоз у перші години після народження корелював з високою імовірністю смерті у новонароджених з асфіксією [29]. Christensen та співавтори (2012) проаналізували референтні інтервали лімфоцитів у неонатів і показали, що значні відхилення (лімфопенія або лімфоцитоз) пов'язані з несприятливими наслідками [14]. Таким чином, лімфопенія у наших недоношених може відображати тяжкість стану та активацію стресової (кортикостероїдної) відповіді, яка, як відомо, призводить до перерозподілу лейкоцитів (нейтрофіліоз і одночасно лімфопенія та еозинопенія). Гіпоксія та ацидоз самі по собі можуть стимулювати викид ендогенних катехоламінів і глюкокортикоїдів, що пояснює зниження кількості еозинофілів у нашій дослідницькій групі (стрес-реакція зазвичай пригнічує еозинофіли).

Іншим важливим показником є кількість тромбоцитів (PLT, рис. 3.4). У гіпоксичних недоношених вона була достовірно ($p < 0,01$) меншою, ніж у доношених (за нашими даними, PLT у дослідницькій групі $178,7 \pm 12,59 \times 10^9$ /л проти $291,6 \pm 28,99 \times 10^9$ /л у контролі).

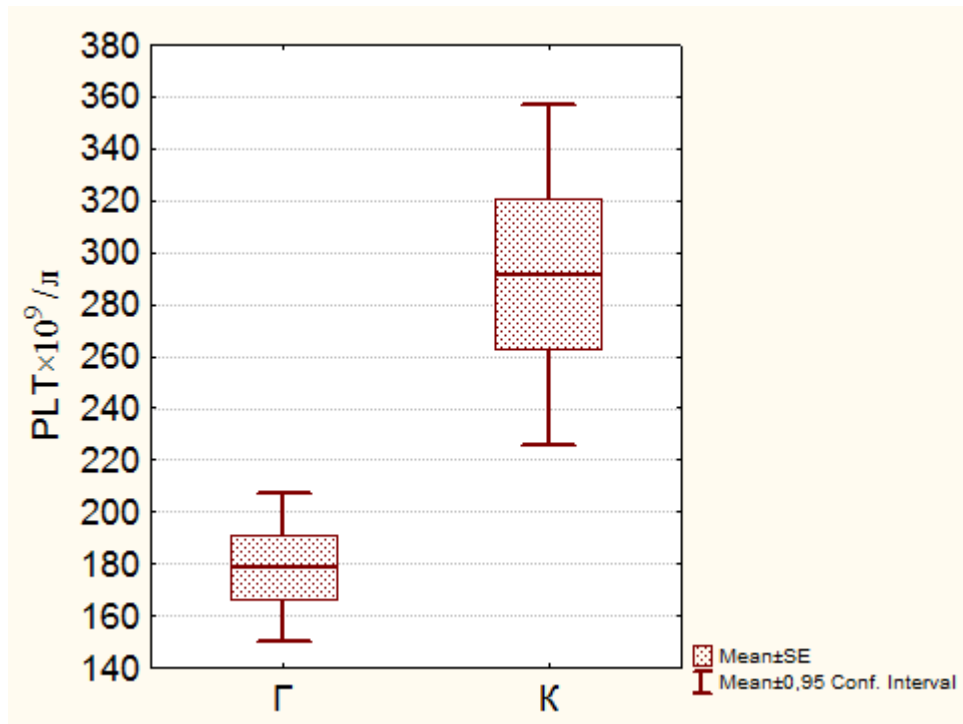


Рис. 3.4. Середні значення кількості тромбоцитів (PLT) у крові недоношених новонароджених після перенесеної пренатальної гіпоксії (Г) та у доношених новонароджених без ознак гіпоксії (К). Результати статистично достовірні при $p < 0,01$

Це свідчить про розвиток тромбоцитопенії. Така знахідка цілком відповідає відомому феномену «тромбоцитопенії перинатальної асфіксії» [17]. Причини її двоякі: по-перше, гіпоксія пригнічує мегакаріопоез у кістковому мозку – знижується продукція тромбоцитів[20]; по-друге, при тяжкій асфіксії можливе виникнення дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), ініційованого ушкодженням ендотелію та вивільненням тканинного фактора [21]. Унаслідок ДВЗ-синдрому тромбоцити споживаються у множинних мікросудинних тромбах, що різко знижує їхній рівень в периферичній крові. Так, за даними науковців близько 80% новонароджених з тяжкою асфіксією, яким проводять гіпотермію, розвивають тромбоцитопенію[24]. Наші результати підтверджують цю закономірність: практично у всіх недоношених дослідницької групи спостерігався спад тромбоцитів нижче норми. Подібні дані навели і інші автори. Зокрема, у дослідженнях повідомляється, що перинатальна гіпоксія є

однією з провідних причин тромбоцитопенії в неонатальному періоді; механізми включають гальмування мегакаріоцитів у кістковому мозку, підвищене руйнування тромбоцитів у мікроциркуляції та споживання факторів згортання[17]. Аналогічно, згідно з ретроспективним аналізом [21], приблизно 50–80% доношених немовлят після асфіксії мають транзиторну тромбоцитопенію, яка досягає найнижчих значень на 4-ту добу життя. Важливо відзначити, що у наших пацієнтів забір крові виконувався на 2–3 добу, тобто в період максимального падіння тромбоцитів, що відповідає відомому часовому профілю: зазвичай тромбоцитопенія після асфіксії проявляється протягом перших 72 годин і може потребувати замісної терапії тромбоцитарною масою. З практичної точки зору, суттєве зниження PLT у недоношених з гіпоксією вказує на необхідність контролю згортальної системи і готовності проводити трансфузії, оскільки поєднання тромбоцитопенії та коагулопатії збільшує ризик геморагічних ускладнень (внутрішньочерепних крововиливів, кровотеч).

Отже, підсумовуючи гематологічні зміни: недоношені новонароджені після гіпоксії демонструють картину анемії, нейтропенії (з можливим лейкоцитозом за рахунок незрілих нейтрофілів), лімфопенії, еозинопенії та тромбоцитопенії. Такий “панцитопенічний” ефект гіпоксії є проявом пригнічення кісткового мозку та одночасно стресової активації певних ланок імунної системи. Зазначені знахідки узгоджуються з попередніми дослідженнями [20], в яких повідомляли про нижчі гемоглобін та тромбоцити й вищий лейкоцитоз у дітей з ГІЕ порівняно зі здоровими. У науковій літературі відзначають [14], що при неонатальній енцефалопатії спостерігаються значні гематологічні зміни, які можуть бути корисними для прогнозу. Зокрема, підвищений абсолютний нейтрофіл-лімфоцитарний індекс та лейкоцитоз асоціюються з важчим перебігом ГІЕ, тоді як тяжка нейтропенія чи лімфопенія – з високою ймовірністю інфекційних ускладнень або летальності [28; 29; 40]. Наші результати підтверджують, що комплексний аналіз гемограми може надати важливу інформацію про стан

недоношеного після гіпоксії. Практично, наявність тромбоцитопенії і аномалій лейкоцитарної формули у такого пацієнта повинна насторожувати лікаря щодо можливої коагулопатії, запального процесу або вторинної інфекції, і потребує відповідного обстеження та лікування (наприклад, профілактики кровотеч, емпіричної антибіотикотерапії до виключення сепсису, тощо).

3.3. Аналіз біохімічних параметрів та основних електролітів (калій, натрій, кальцій, хлор) у крові недоношених новонароджених після перенесеної пренатальної гіпоксії

Гіпоксія новонароджених супроводжується низкою біохімічних розладів, що відображають залучення різних органів і систем. У нашому дослідженні виявлено декілька характерних змін у біохімічних показниках крові недоношених після асфіксії.

По-перше, спостерігалася тенденція до гіпоглікемії у гіпоксичній групі (середній рівень глюкози в них був $2,69 \pm 0,08$ ммоль/л, тоді як у контролі $3,99 \pm 0,71$ ммоль/л; різниця статистично незначуща, але клінічно помітна). Гіпоглікемія у постасфіктичному періоді може пояснюватися як підвищеним споживанням глюкози гіпоксичними тканинами (анаеробний метаболізм менш ефективний, потребує більше глюкози), так і виснаженням глікогенових запасів у недоношеного. У літературі повідомляється, що асфіксія може призводити як до гіпоглікемії (через виснаження субстратів), так і до гіперглікемії (через стрес-індукований викид кортизолу та глюкагону) залежно від фази процесу і наявності інфузійної терапії [12]. Наші недоношені отримували внутрішньовенно глюкозу профілактично, тому важкої гіпоглікемії вдалося уникнути. Однак тенденція до нижчої глюкози підкреслює, що за дітьми після асфіксії потрібен ретельний моніторинг глікемії, оскільки коливання глюкози можуть погіршити стан

мозку (наприклад, гіпоглікемія збільшує ризик нейронального ушкодження на фоні гіпоксії).

Важливим є результат щодо електролітів, зокрема кальцію (Ca). У дослідницькій групі рівень загального кальцію та іонізованого кальцію був статистично достовірно нижчий ($1,39 \pm 0,7$ ммоль/л у дослідницькій групі проти $2,29 \pm 0,07$ ммоль/л у контролі). Ця різниця є статистично значущою ($p < 0,001$) і свідчить про розвиток неонатальної гіпокальціємії у недоношених після гіпоксії. Подібні знахідки широко висвітлені у літературі: гіпокальціємія є частим ускладненням перинатальної асфіксії [31]. Механізми її виникнення включають: функціональну недостатність паращитовидних залоз у відповідь на падіння кальцію, підвищений рівень кальцитоніну (внаслідок стресу і гіпоксії), а також переміщення кальцію до клітин при ацидозі [42]. Зокрема, показано, що при асфіксії спостерігається парадоксально високий рівень кальцитоніну, який пригнічує мобілізацію кальцію з кісток і посилює гіпокальціємію [29]. Також суттєву роль відіграє порушення ниркової функції та транспорту електролітів. У нашому дослідженні рівень креатиніну та сечовини у гіпоксичних недоношених був дещо підвищеним (середньо групове значення рівня креатиніну 120 мкмоль/л проти 80 мкмоль/л у контролі), що може вказувати на гостре ураження нирок або зниження клубочкової фільтрації після асфіксії. Такі незначні підвищення часто зустрічаються і зазвичай минуці, але вони можуть впливати на баланс кальцію. Гіпокальціємія, якщо вона клінічно значуща, може проявлятися судомами, апное, що додатково обтяжує стан новонародженого. У наших пацієнтів явних судом гіпокальціємічного генезу ми не фіксували. Проте лабораторно гіпокальціємія підтверджена, і це узгоджується з повідомленнями, що клінічно значуща гіпокальціємія часто зустрічається у новонароджених з асфіксією. Наприклад, науковці повідомили, що серед 40 асфіксованих дітей 30% мали кальцій нижче норми і це поєднувалося з гіпоглікемією [32]. Наші результати підтверджують необхідність контролю електролітів (особливо Ca та K) у недоношених після

гіпоксії. Рівень калію (K) у дослідницькій групі був $4,81 \pm 0,14$ ммоль/л (у контрольній групі $4,61 \pm 0,34$ ммоль/л), що можна пояснити метаболічним ацидозом: при ацидозі іони H^+ заходять у клітини, витісняючи іони K^+ назовні, тому розвивається гіперкаліємія[33]. Це добре відомо: у тяжкій асфіксії частіше спостерігають підвищений калій і знижений натрій та кальцій[27; 33]. Натрій (Na) у наших недоношених був дещо нижчим ($139,25 \pm 0,7$ ммоль/л проти $139,95 \pm 0,98$ ммоль/л у контролі), що може свідчити про розведення чи синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону на фоні гіпоксії (стрес призводить до викиду антидіуретичного гормону, викликаючи олігурію і розведення натрію)[34]. Загалом, електролітні зміни у наших пацієнтів – помірна гіпонатріємія, гіперкаліємія, гіпокальціємія – відповідають тим, що описані Thakur J. et al. (2018) у проспективному дослідженні електролітних розладів при асфіксії. Згідно з їх результатами, ступінь гіпонатріємії та гіперкаліємії прямо пропорційна тяжкості асфіксії (чим нижча оцінка за Апгар, тим нижчий Na і вищий K) [48].

Наступна група показників – білковий обмін та функція печінки. У дослідницькій групі виявлено статистично значуще зниження рівнів загального білка і альбуміну в сироватці (рис. 3.5).

Середня концентрація загального білка у гіпоксичних недоношених становила $46,08 \pm 6,19$ г/л, тоді як у контрольній групі – $62,78 \pm 2,28$ г/л; альбумін відповідно $31,06 \pm 1,22$ г/л проти $36,86 \pm 1,01$ г/л. Ці різниці статистично значущі ($p \leq 0,001$) і вказують на гіпопротеїнемію та гіпоальбумінемію у недоношених з гіпоксією.

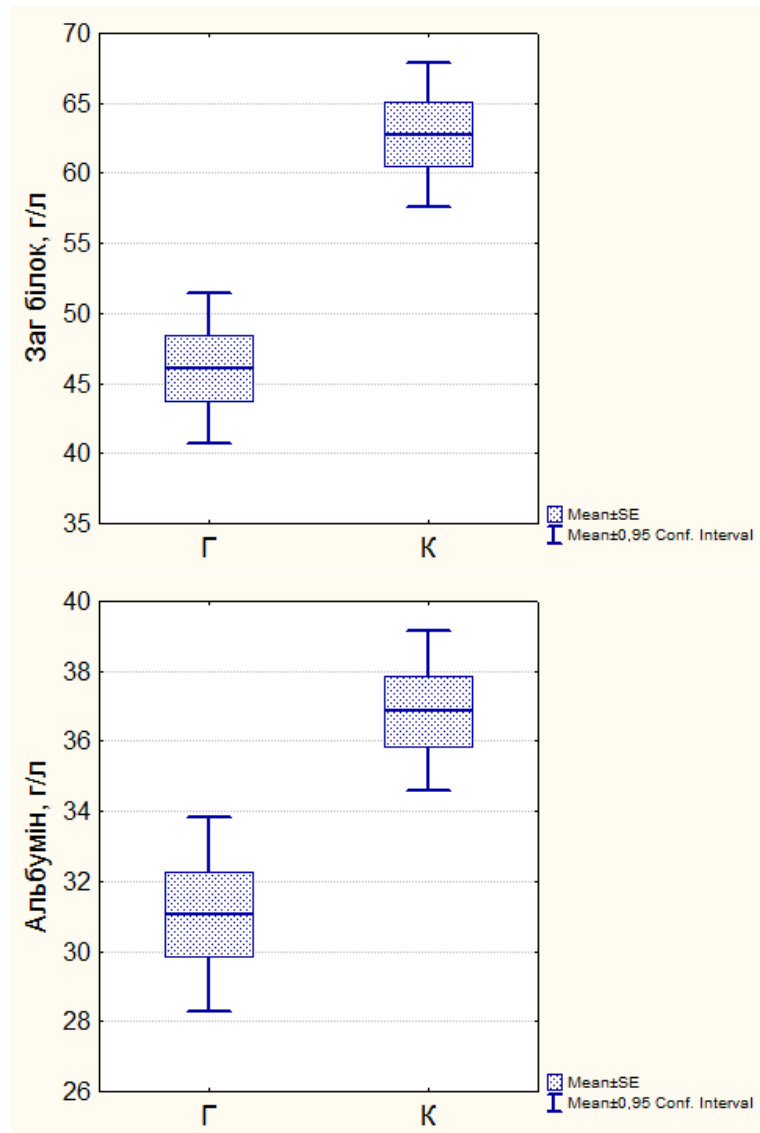


Рис. 3.5. Середні значення рівня загального білка та альбуміну у крові недоношених новонароджених після перенесеної пренатальної гіпоксії (Г) та у доношених новонароджених без ознак гіпоксії (К). Результати статистично достовірні при $p \leq 0,001$.

Подібний феномен описаний багатьма дослідниками. Зокрема, в опублікованих раніше роботах показано, що у новонароджених з асфіксією середній загальний білок був $\sim 55,7$ г/л проти 66,3 г/л у здорових, а альбумін – 32,6 г/л проти 40,9 г/л у контролі [35]. Наші цифри практично збігаються з цими даними, отже асфіксія асоціюється зі зниженням синтезу білка. Основна причина – гепатоцелюлярна дисфункція. Печінка дуже чутлива до гіпоперфузії: при тяжкій гіпоксії може розвиватися стан, відомий як «шокова

печінка» або ішемічний гепатит, коли гепатоцити зазнають некрозу і різко знижується їх синтетична здатність [36]. У новонароджених це проявляється падінням рівня альбуміну, протромбіну, інших білків плазми[37]. В нашому дослідженні ми не вимірювали протромбіновий індекс, але літературні дані вказують, що у частини асфіксованих дітей протромбіновий час збільшується (через дефіцит факторів згортання)[38]. У згаданому дослідженні хоча середній ПЧ значуще не відрізнявся між групами, у важких випадках спостерігалось його подовження та кореляція зі ступенем ГІЕ [39]. Тобто, порушення білково-синтетичної функції печінки – звичайне ускладнення гіпоксії. Наші недоношені, імовірно, були більш схильні до цього, оскільки ще до народження їх печінка менш зріла і має нижчі резерви. Крім того, гіпоальбумінемія у недоношених може частково відображати і розведення крові при інфузійній терапії або вихід альбуміну в інтерстицій при підвищеній судинній проникності (капілярна протеїнурія, набряки).

Цікаво, що хоча в середньому загальний білірубін у наших гіпоксичних дітей був нижчим (рис. 3.6), ніж у контролі (можливо через меншу масу еритроцитів та меншу вираженість фізіологічної жовтяниці у більшості недоношених на момент дослідження), інші роботи повідомляють протилежне. Наприклад, Saha T. і співавт. знайшли, що середній рівень загального білірубіну у асфіксованих був вищим (5,52 мг/дл) порівняно з контролем (4,51 мг/дл) [42]. Вони припустили, що це може бути зумовлено гіпоксичним ушкодженням печінки, яке порушує екскрецію білірубіну.

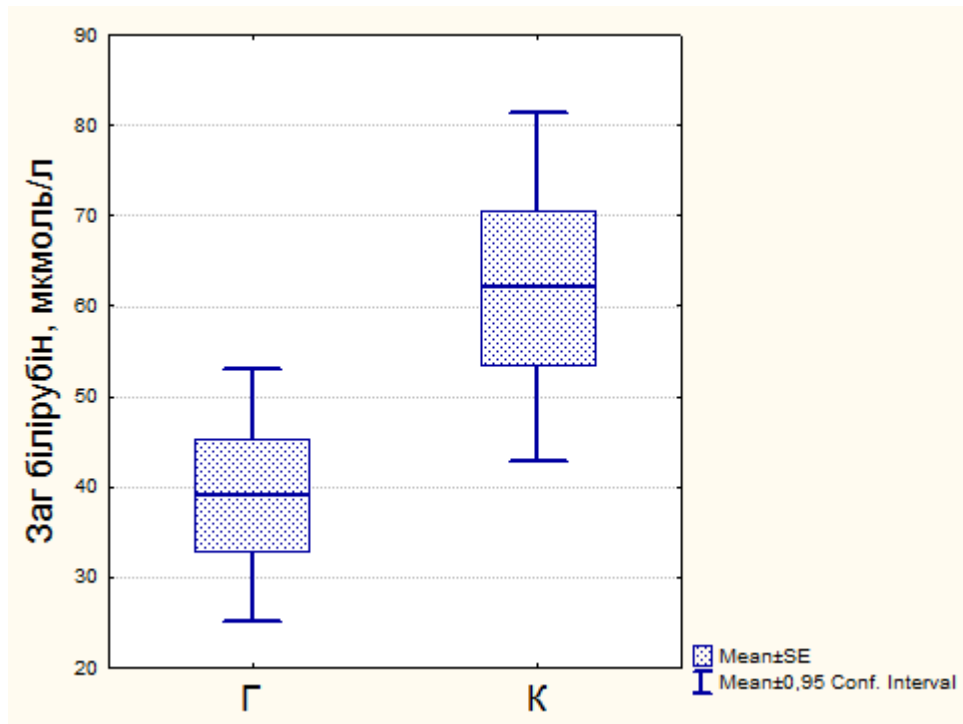


Рис. 3.6. Середнє значення рівня загального білірубину у крові недоношених новонароджених після перенесеної пренатальної гіпоксії (Г) та у доношених новонароджених без ознак гіпоксії (К). Результати статистично достовірні при $p < 0,05$.

У нашому випадку різниця щодо загального білірубину була протилежною – статистично значущо менший рівень у дослідницькій групі ($39,08 \pm 6,19$ мкмоль/л, $p < 0,05$), порівняно з контролем ($62,08 \pm 8,51$ мкмоль/л). Це може пояснюватися тим, що наша контрольна група – здорові доношені – на 2-3 добу життя вже могли мати вираженішу фізіологічну жовтяницю, тоді як недоношені гіпоксичні могли отримувати лікування (фототерапію, інфузії), або ж їхня печінка ще не розпочала активне накопичення білірубину через меншу еритроцитарну масу. Іншими словами, рівень білірубину при асфіксії – непостійний показник. Деякі дослідження не знаходять чіткої кореляції білірубину з тяжкістю гіпоксії [43]. Наші результати підтверджують відсутність прямого зв'язку: хоча у контрольних білірубін був вищим, це радше відображає фізіологічні процеси, а не захисний ефект гіпоксії.

Натомість показники ферментів печінки – АЛТ та АСТ – в наших гіпоксичних недоношених були дещо нижчими (рис. 3.7), ніж у контрольних (АЛТ $19,74 \pm 4,58$ Од/л проти $31,84 \pm 2,94$ Од/л, $p < 0,05$). Це на перший погляд суперечить очікуванням, адже при ішемічному ушкодженні печінки ферменти мають зростати. У літературі чітко зазначено, що підвищення АЛТ, АСТ є характерною ознакою асфіксії і відображає ступінь печінкової гіпоксії [43].

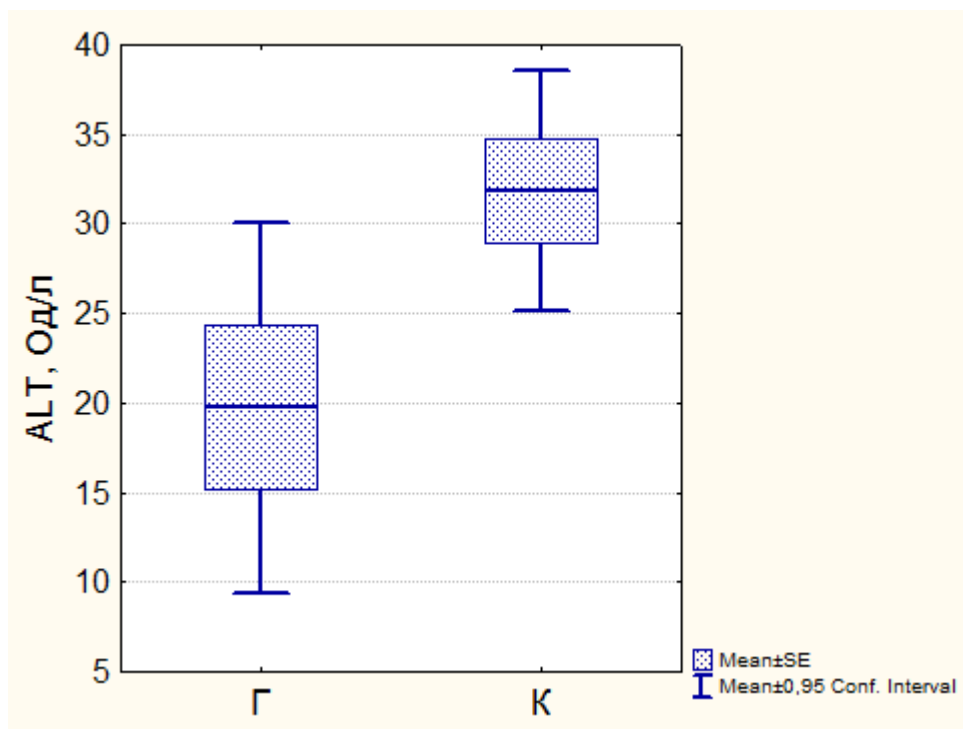


Рис. 3.7. Середнє значення рівня аланінтрансферази (АЛТ) у крові недоношених новонароджених після перенесеної пренатальної гіпоксії (Г) та у доношених новонароджених без ознак гіпоксії (К). Результати статистично достовірні при $p < 0,05$.

Hayes B. та ін. (2012) та Reddy S. et al. (2008) незалежно показали, що рівні печінкових ферментів (АЛТ, ЛДГ) значно підвищені у новонароджених з ГІЕ порівняно зі здоровими та можуть використовуватися для підтвердження факту асфіксії постфактум [23; 41]. У нас, можливо, забір крові був виконаний до розвитку піку ферментемії (ферменти печінки зазвичай досягають максимуму на 2–3 добу після ушкодження). Так чи

інакше, літературні дані однозначні: рівень АЛТ/АСТ корелює з тяжкістю асфіксії[23; 41]. Тому в практиці рекомендується моніторити ці показники як маркери печінкового ураження. У нещодавній роботі Shah V. et al. (2009) зроблено висновок, що поєднання гематологічних і біохімічних ознак (зокрема тромбоцитопенії та підвищення печінкових ферментів) може сигналізувати про тяжке гіпоксично-ішемічне ураження мозку[45]. Тобто такі лабораторні зміни опосередковано вказують і на ступінь нейронального пошкодження.

Нарешті, надзвичайно важливими є маркери тканинної гіпоксії та запалення – лактат та С-реактивний білок (СРБ), про які частково згадано вище (рис. 3.8 – 3.9). Підвищення лактату у наших недоношених ми вже детально обговорили (це ключовий метаболіт гіпоксії).

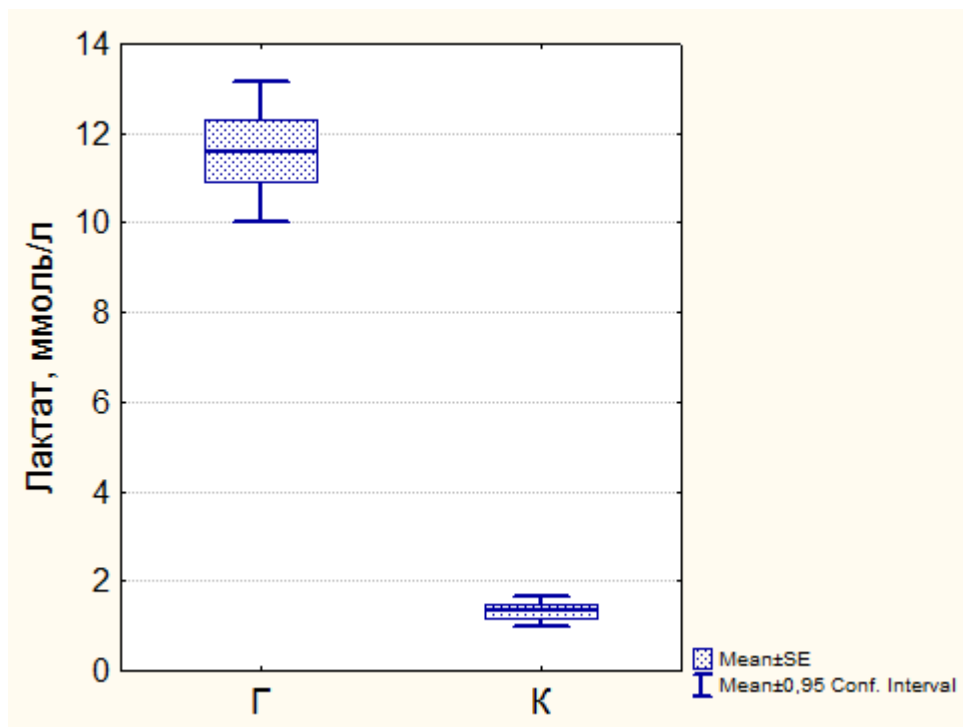


Рис. 3.8. Середнє значення рівня лактату у крові недоношених новонароджених після перенесеної пренатальної гіпоксії (Г) та у доношених новонароджених без ознак гіпоксії (К). Результати статистично достовірні при $p < 0,001$.

Щодо СРБ, у дослідницькій групі його рівень був вищим, ніж у контрольній ($1,72 \pm 0,62$ мг/л, тоді як у контролі $0,33 \pm 0,05$ мг/л). Така різниця є статистично достовірною ($p < 0,05$; див. рис. 3.9).

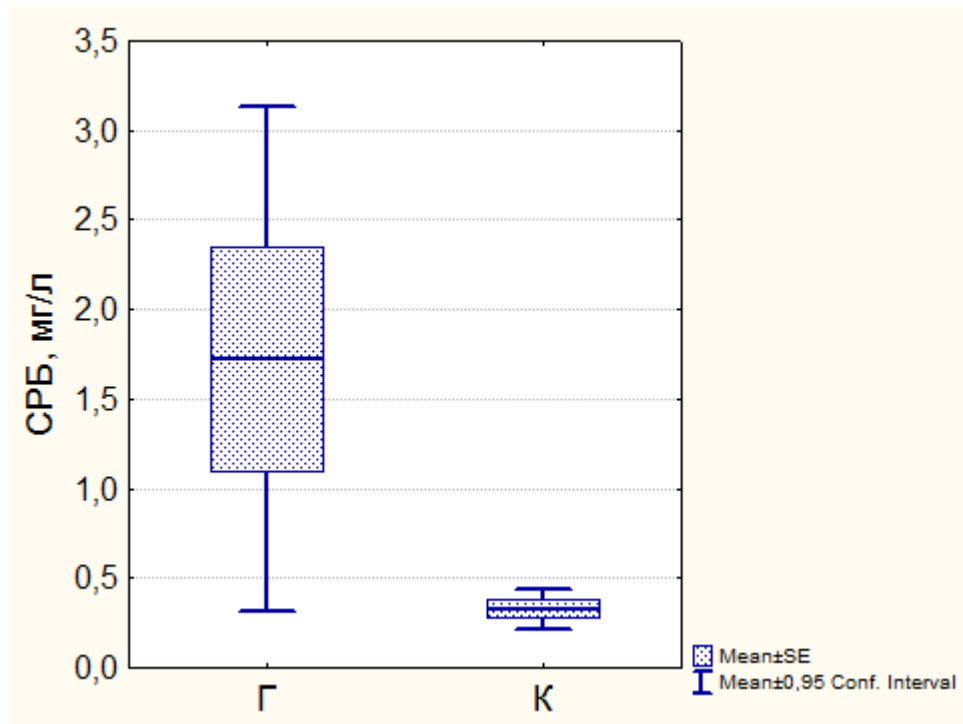


Рис. 3.9. Середнє значення рівня С-реактивного білка (СРБ) у крові недоношених новонароджених після перенесеної пренатальної гіпоксії (Г) та у доношених новонароджених без ознак гіпоксії (К). Результати статистично достовірні при $p < 0,05$.

СРБ – класичний гострофазовий білок, який зазвичай розцінюється як показник інфекції/запалення. Проте у контексті гіпоксії підвищення СРБ може відбуватися і без інфекції, як частина системної запальної відповіді на реперфузію та тканинне ушкодження. Раніше вважалось, що сама по собі гіпоксія не повинна викликати значного підйому СРБ, якщо немає інфекції. Chakkarapani E. та співавт. (2014) відзначили, що у новонароджених з ГІЕ, яких лікують гіпотермією, СРБ часто підвищується до 20–30 мг/л навіть за відсутності інфекції [12]. Схожі дані отримав Saito J. et al. (2016): вони простежили динаміку ІЛ-6 та СРБ у дітей з ГІЕ під час гіпотермії і з'ясували, що СРБ починає зростати протягом 1–2 діб після гіпоксії, досягаючи піку 18–

20 мг/л на 3–4 добу [43]. Отже, гіпоксія сама по собі може запускати запальну реакцію, ймовірно через вивільнення цитокінів у відповідь на реперфузійне пошкодження тканин (особливо мозку і печінки). Деякі дослідження вказують на паралелізм між рівнями IL-6 та СРБ у дітей з ГІЕ: IL-6 зростає раніше (у перші години), а СРБ – через 1–2 доби, що відповідає класичному гострофазовому патерну [38]. З практичного погляду, це створює діагностичну проблему: диференціювати запальну реакцію при гіпоксії від неонатального сепсису іноді важко, оскільки і там, і там можуть бути підвищені СРБ і нейтрофіли. У раніше проведеному дослідженні 2023 року (Li et al.) було показано, що 60% новонароджених з ГІЕ мали СРБ >10 мг/л без підтвердженого сепсису, причому рівні СРБ були вищими у дітей з більш важким ураженням мозку за даними МРТ [31]. У нашій роботі ми не проводили МРТ, але можна припустити, що високий СРБ у недоношених з гіпоксією асоціюється з більш тяжким системним ураженням (зокрема, печінки, як обговорено вище, і можливо мозку). Цей показник може використовуватися як додатковий прогностичний маркер. Звичайно, слід завжди виключати інфекцію: у сумнівних випадках рекомендується оцінювати також рівні прокальцитоніну (який, до речі, теж можуть підвищуватися при гіпоксії, але менш тривало) [33]

Підсумовуючи розділ, можна сказати, що перинатальна гіпоксія у недоношених призводить до комплексних біохімічних змін: метаболічний ацидоз з лактацидозом, електролітні зрушення (гіпонатріємія, гіперкаліємія, гіпокальціємія), порушення функції печінки (гіпоальбуміємія, гіпопротеїємія, підвищення ферментів) та системна запальна реакція (підвищення СРБ). Більше того, ці зміни взаємопов'язані: гіпоальбуміємія посилює набряк тканин і може впливати на фармакокінетику ліків; гіпокальціємія сприяє порушенню згортання і контрактильності міокарда; ацидоз збільшує вихід калію і ризик аритмій; високий лактат і СРБ асоціюються з гіршим прогнозом для мозку. Тому їх своєчасна корекція – невід'ємна частина інтенсивної терапії таких дітей. Зокрема, клініцисти

мають приділяти увагу підтриманню нормоглікемії, корекції метаболічного ацидозу (бікарбонатами чи вентиляцією), лікуванню гіпокальціємії (введення кальцію), контролю водно-електролітного балансу (щоб запобігти надмірній секреції АДГ та гіпонатріємії) та моніторингу показників запалення. Особливо необхідно стежити за гемостазом: у наших недоношених була тромбоцитопенія та, імовірно, сповільнення згортання.

ВИСНОВКИ

1. У недоношених новонароджених із ознаками перинатальної гіпоксії розвивається виражений метаболічний ацидоз, спостерігається гіпоксемія (низький pO_2).

2. Під впливом гіпоксії у недоношених новонароджених спостерігаються складні зміни лейкоцитарної формули. Ми виявили тенденцію до нейтропенії та лімфопенії (абсолютні кількості нейтрофілів і лімфоцитів знижені) на тлі підвищеного загального лейкоцитозу. Такий зсув може пояснюватись виходом у кровотік незрілих клітин (метамієлоцитів, мієлоцитів) і перерозподілом лейкоцитів під дією стресових гормонів.

3. Перинатальна гіпоксія призводить до розвитку тромбоцитопенії; встановлено зниження еритроцитарних показників, порівняно з доношеними новонародженими без ознак гіпоксії.

4. Перинатальна гіпоксія у недоношених новонароджених призводить до комплексних біохімічних змін: метаболічний ацидоз з лактацидозом, порушення функції печінки (гіпоальбумінемія, гіпопротеїнемія) та підвищення концентрації у крові С-реактивного білка.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Виговська Я. І. Зміни реологічних властивостей крові у передчасно народжених новонароджених з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2017. №1 (87). С. 41–45.
2. Волосовець О. П., Альбінська В. В., Данилевич Т. В. Сучасні підходи до інтенсивної терапії перинатальної асфіксії у новонароджених (огляд рекомендацій). *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. – 2015. 5(2). С. 5–12
3. Годованець, О. С. (2025). Індекси системного запалення у передчасно народжених дітей із дуже малою масою тіла при тяжких формах перинатальної патології. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. (2). 73–79
4. Дубовіцька Т. Є. Ступінь тяжкості анемії недоношених та її корекція: вплив на оксигенацію головного мозку. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019. 9(4). С. 24– 28.
5. Корвинський Ю. С., Нікольський І. С. Особливості клініки та лікування ішемічної кардіопатії новонароджених з перинатальною асфіксією. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2016. №2. С. 35–39
6. Маркевич В. Є. та ін. Нейроспецифічна енолаза – маркер перебігу гіпоксичного ураження центральної нервової системи у недоношених новонароджених. *Лікарська справа*. 2016. №1–2. С. 87–91
7. Allen K. A., Brandon, D. H. Hypoxic ischemic encephalopathy: Pathophysiology and experimental treatments. *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 2011. 11(3). 125–133.
8. Alsulaimani A. A., Abuelsaad A. S., Mohamed N. M. Inflammatory cytokines in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and their correlation with brain marker S100 protein: A case control study in Saudi Arabia. *Journal of Clinical & Cellular Immunology*. 2015. 6(4). 1–8.

9. Arteaga O. et al. Role of intravenous immunoglobulin G in an experimental model of perinatal brain damage: a neuroprotective therapy for perinatal asphyxia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017. – 216(3). P. 217.e1–217.e7
10. Blencowe H., Cousens S., Chou D. et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health*. 2013. 10(Suppl 1):S2. P. 1–14 .
11. Brucknerová, I., Ujházy, E., Dubovický, M., Mach, M. Early assessment of the severity of asphyxia in term newborns using parameters of blood count. *Interdisciplinary toxicology*. 2008. 1(3-4). 211–213.
12. Chakkarapani E., Dingley J., Liu,X., Hoque N., Aquilina K., Porter, H., Thoresen M. Effect of therapeutic hypothermia on C-reactive protein levels in infants with neonatal encephalopathy: A prospective cohort study. *American Journal of Perinatology*. 2014. 31(6). 521–526
13. Chaparro-Huerta V., Flores-Soto M. E., Merin-Sigala M. E., Barrera de León J. C., LemusVarela M. de L., Torres-Mendoza B. M. de G., & Beas-Zárate C. Proinflammatory cytokines, enolase and S-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia in newborns. *Pediatrics & Neonatology*. 2017. 58(1), 70–76.
14. Christensen R. D., Baer V. L., Gordon P. V., Henry E., Whitaker C., Andres R. L., Bennett S. T. Reference ranges for lymphocyte counts of neonates: Associations between abnormal counts and outcomes. *Pediatrics*. 2012. 129(5), e1165–e1172.
15. da Silva S. et al. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatrica*. 2000. 89(3). P. 320–323 .
16. Dani C. et al. Fetal Hemoglobin in Preterm Infants After Resuscitation with Immediate Cord Clamping, Delayed Cord Clamping, or Cord Milking. *Children (Basel)*. 2025. 12(5):627. P. 1–12 .

17. Dina P., Muraskas, J. K. Hematologic changes in newborns with neonatal encephalopathy. *NeoReviews*. 2018. 19(1). e29–e33
18. Douglas-Escobar M., Weiss M. D. Hypoxic-ischemic encephalopathy: A review for the clinician. *JAMA Pediatrics*. 2015. 169(4). 397–403.
19. Duca D. G. et al. Basic biochemical and hematological parameters in perinatal asphyxia and their prediction value for neurodevelopmental outcome. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021. 22(4):1169. P. 1–8
20. Gaier T. T. et al. Low Lymphocyte Counts in Neonatal Encephalopathy after Perinatal Asphyxia Are Associated with Increased Mortality *Frontiers in Pediatrics*. 2021. 9:643801. P. 1–8 .
21. Geyer-Roberts E, Akhand T, Blanco A, et al. Disseminated Intravascular Coagulation in Varying Age Groups Based on Clinical Conditions. *Cureus*. 2022. 14(4).
22. Goeral K. et al. Creatine kinase isoenzyme BB in perinatal asphyxia: a marker of neonatal HIE? *Neonatology*. 2015. 107(2). P. 116–121.
23. Hayes B. C., Doherty E., Grehan A., Madigan C., McGarvey C., Mulcahy, S., King, M. D. Are serum markers of liver and muscle injury useful in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy? *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2012. 5(4), 305–310.
24. Ichikawa Shun et al. A survey of the current status of neonatal disseminated intravascular coagulation in neonatal intensive care units in Kyushu. *Japan Pediatrics & Neonatology*. Volume 65, Issue 3. 237 – 241
25. Isweisi E Moore CM, Hurley T, Sola-Visner M, McCallion N, Ainle FN, Zareen Z, Sweetman DU, Curley AE, Molloy EJ; Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Haematological issues in neonates with neonatal encephalopathy treated with hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2021 Aug;26(4):101270
26. Jahan R., Khanam A., Masood A., Rehman R. Diagnostic accuracy of lactate dehydrogenase for diagnosis of perinatal asphyxia in neonates with non-

reactive CTG. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 2019. 13(2), 458–460.

27. Karlsson M., Wiberg-Itzel E., Chakkarapani E., Blennow M., Winblad B., Thoresen M. Lactate dehydrogenase predicts hypoxic ischemic encephalopathy in newborn infants: A preliminary study. *Acta Paediatrica*. 2010. 99(8). 1139–1144.

28. Kocisova J. et al. Early assessment of the severity of asphyxia in term newborns using parameters of blood count . *Neuro Endocrinology Letters*. 2010. 31 (Supl 2). P. 126–131

29. Morkos A. A. et al. Elevated total peripheral leukocyte count may identify risk for neurological disability in asphyxiated term neonates. *Journal of Perinatology*. 2007. 27(6). P. 365–370 .

30. Lelubre C., Bouzat P, Crippa I. A., Taccone, F. S. Anemia management after acute brain injury. *Critical Care*. 2016. 20(1). 152.

31. Li F., Fang H., Li R., Huang L., Chen D., Zou Y., Shi Y. Therapeutic hypothermia can cause non-infective C-reactive protein elevating in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Frontiers in Pediatrics*. 2023. 11. 1157417.

32. Liu F., McCullough, L. D. Inflammatory responses in hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2013. 34(8). 1121–1130.

33. Maddaloni C., De Rose D.U., Perulli M., Martini L., Bersani I., Campi F, Savarese I., Dotta A., Ronchetti M.P., Auriti C. Perinatal asphyxia does not influence presepsin levels in neonates: A prospective study. *Acta Paediatr*. 2024 Mar;113(3):453-460.

34. Martin R. J., Di Fiore J. M., Ren C. L. et al. Intermittent hypoxic episodes in preterm infants: do they matter? *Neonatology*. 2011. 100(3). P. 303–310

35. Mehta A., Chawla D., Kaur J., Mahajan V., Guglani, V. Salivary lactate dehydrogenase levels can provide early diagnosis of hypoxic-ischaemic encephalopathy in neonates with birth asphyxia. *Acta Paediatrica*. 2015. 104(9). e236–e240.

36. Montaldo P. et al. Neuron-specific enolase, axial MRI spectroscopy and outcome in perinatal asphyxia. *Neonatology*. 2017. 112(3). P. 233–241
37. Morkos A. A. et al. Elevated total peripheral leukocyte count may identify risk for neurological disability in asphyxiated term neonates. *Journal of Perinatology*. 2007. 27(6). P. 365–370
38. Munteanu A. I., Manea A., Jinca C. M., Boia M. Basic biochemical and hematological parameters in perinatal asphyxia and their correlation with hypoxic ischemic encephalopathy. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021. 21(3), 259.
39. Newborn Brain Society (NBS). Haematological issues in neonates with neonatal encephalopathy treated with hypothermia. *Practice Points* (2021).
40. Povroznik J. M., Engler-Chiurazzi E. B., Nanavati T., Pergami P. Absolute lymphocyte and neutrophil counts in neonatal ischemic brain injury. *SAGE Open Medicine*. 2018. 6. 2050312117752613.
41. Reddy S., Dutta S., Narang, A. Evaluation of lactate dehydrogenase, creatine kinase and hepatic enzymes for the retrospective diagnosis of perinatal asphyxia among sick neonates. *Indian Pediatrics*. 2008. 45(2), 144–147.
42. Saha M. T. I., Hoque S. A., Nazir F., Bhuiyan M. M. R., Islam M. N. Status of serum bilirubin, serum proteins and prothrombin time in babies with perinatal asphyxia. *Journal of Dhaka National Medical College & Hospital*. 2012. 18(2), 43–46.
43. Saito J., Shibasaki J., Shimokaze T., Kishigami M., Ohyama M., Hoshino R., Itani, Y. Temporal relationship between serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein in therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *American Journal of Perinatology*. 2016. 33(14). 1401–1406.
44. Schouten-van Meeteren, N. Y., Rietveld, A., Moolenaar, A. J., & Van Bel, F. (1992). Influence of perinatal conditions on C-reactive protein production. *Journal of Pediatrics*. 120(4). 621–624.

45. Shah V., Beyene J., Shah P. S., Perlman M. Association between hematologic findings and brain injury due to neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *American Journal of Perinatology*. 2009. 26(5), 295–302.
46. Shankaran S. et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy. *New England Journal of Medicine*. 2005. 353(15). P. 1574–1584.
47. Silva A. M. et al. Neonatal nucleated red blood cells and the prediction of cerebral white matter injury in preterm infants. *Obstetrics & Gynecology*. 2006. 107(3). P. 550–556 .
48. Thakur J., Bhatta N. K., Singh R. R., Poudel P., Lamsal M., Shakya A. Prevalence of electrolyte disturbances in perinatal asphyxia: A prospective study. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018. 44(1), 56.
49. Tsaousi M. et al. Hemostatic Status of Neonates with Perinatal Hypoxia, Studied via NATEM in Cord Blood Samples. *Children (Basel)*. 2023. 11 (7):799. P. 1–14.
50. van Kalteren W. S., Ter Horst H. J., de Heijer A. E., de Vetten L., Kooi E. M., Bos A. F. Perinatal anemia is associated with neonatal and neurodevelopmental outcomes in infants with moderate to severe perinatal asphyxia. *Neonatology*. 2018. 114(4), 315–322.
51. Vandana V., Amit V., Meena, V., Anuradha B., Vivek B., Deepak V., Salone M. R. Study of basic biochemical and hematological parameters in perinatal asphyxia and its correlation with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) staging. *Journal of Advanced Research in Biological Sciences*. 2011. 3(3), 79–85.
52. Wang W. S. et al. Neonatal Hemoglobin Levels in Preterm Infants Are Associated with Early Neurological Functioning . *Neonatology*. 2022. 119(1). – P. 41–49 .
53. Yıldız E. P., Ekici B., Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: An update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2017. 17(5). 449–459.

54. Yilmaz G., Arumugam T. V., Stokes K. Y., Granger D. N. Role of T lymphocytes and interferon-gamma in ischemic stroke. *Circulation*. 2006. 113(17). P. 2105–2112.
55. Yum S. K., Moon C. J., Youn Y. A., Sung I. K. Changes in lactate dehydrogenase are associated with central gray matter lesions in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017. 30(10). P. 1177–1181.
56. Zakerihamidi M., Moradi A., Bagheri F., Boskabadi H. Predictive value of nucleated red blood cells in diagnosis and prognosis of asphyxia in preterm neonates. *Journal of Clinical Neonatology*. 2023. 12(2). P. 47–52.
57. Zarbock A., Ley K. Mechanisms and consequences of neutrophil interaction with the endothelium. *American Journal of Pathology*. 2008. 172(1). P. 1–7.