

*The aim of the research* is to examine the dynamics of indicators characterizing fetal and infant losses in Ukraine during 2014-2018, and their differences from the European countries.

*Object and methods.* We estimated proportional (per 1000 live and dead births) and specific (per 1000 live births) indicators. Databases of the study were «MATRIX-BABIES» guides for 2014-2018, and its methods – the systematic approach and medical-statistical.

*Research results.* Over the period of 2014-2018, the proportional indicators of ante- and intranatal mortality in Ukraine in the weight category of  $\geq 2500$  g remained almost at the same level and amounted to 1.84 and 1.89 ( $p = 0.586$ ) and 0.32 and 0.29 ( $p = 0.230$ ), respectively; whereas the proportional perinatal mortality rate decreased significantly from 3.21 to 3.14 ( $p = 0.053$ ).

The establishment of a network of perinatal centers in Ukraine, as well as training and internship of domestic neonatologists abroad has led to a significant decrease in specific indicators of early neonatal (0.96 vs. 1.1;  $p = 0.046$ ), late neonatal (0.48 vs. 0.63,  $p = 0.01$ ), postnatal (1.76 vs. 1.97;  $p = 0.041$ ) and infant mortality (3.2 vs. 3.71;  $p = 0.0003$ ) in the weight category of infants of  $\geq 2500$  g. However, these indicators in Ukraine remain much higher than those of the European countries.

Infants with birth weight of  $\geq 2500$  g in 2018 had the most significant (42.0%) share in the structural distribution of children who died at the age of 1 year. At the same time, the proportion of children in the weight category less than 1500 g was 36.98%, and the weight category of 1500-2499 g – 21.02%. With regard to the structure of fetal and infant losses in the weight cohort of  $\geq 2500$  g in the time of their onset, 58.4% of losses occur during the perinatal period, with 17.8% – during the early neonatal period. Among the survived infants weighing  $\geq 2500$  g, 29.9% of losses are also observed in the early neonatal period, and more than a half (55.05%) occur in the postnatal one.

*Conclusions.* In Ukraine, during 2014-2018, the proportional percentage of perinatal mortality, the specific indicator of infant mortality and its components, has reliably decreased against the background of constant proportional indices of ante- and intranatal mortality in the weight category of  $\geq 2500$ . More than a half of all fetal and infant losses of this weight category in Ukraine occurs in the perinatal period, and among the survived infants – in the postnatal period.

**Key words:** newborns with a weight  $\geq 2500$  g, perinatal mortality, infant mortality, time structure of mortality.

Рецензент – проф. Крючко Т. О.

Стаття надійшла 03.05.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-139-144

УДК 616.89-008-053.32

Козакевич О. Б., Козакевич В. К., Деміденкова Г. Г., Мартиненко Н. В., Кащенко А. Ю.

### ПСИХО-ЕМОЦІЙНИЙ РОЗВИТОК ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ТА ДЕТЕРМІНАНТИ, ЩО ЙОГО ВИЗНАЧАЮТЬ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

vkozakevich\_doktor@ukr.net

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Тема науково-дослідницької роботи: «Розробити методики підбору контингенту для роботи, пов'язаної з біологічною безпекою на підґрунті виявлення індивідуальних особливостей генотипу». Реєстраційний номер 0114U000785.

**Вступ.** У багатьох країнах на тлі демографічної кризи та погіршення стану здоров'я населення спостерігається збільшення питомої ваги передчасних пологів. В Україні приблизно 5% дітей народжуються передчасно, з гестаційним віком менше 37 тижнів, серед яких 1,5% – це діти з дуже низькою (ДНМТ) та екстремально низькою (ЕНМТ) масою тіла [1,2,3]. Удосконалення акушерської та неонатальної допомоги сприяло значному зниженню смертності даної когорти дітей [4,5,6]. Але зі зростанням рівнів виживання збільшився відсоток дітей з когнітивними розладами [6,7,8,9,10]. Психоемоційні розлади (ПЕР), в свою чергу, призводять до збільшення витрат на реабілітацію та соціальну адаптацію глибоко недоношених дітей [1,2,3,11,12,13].

Тому, побудова клінічних прогностичних моделей на основі визначення внеску клініко-анамнестичних, медико-соціальних і генетичних факторів у розвиток дітей, які народилися з ДНМТ та ЕНМТ, може стати підґрунтям для створення комплексної профілактичної програми раннього втручання [2,14]. Це, в свою

чергу, дозволить диференційовано підходити до профілактичних лікувально-реабілітаційних заходів та визначитиме майбутній прогноз.

У роботах зарубіжних та вітчизняних учених доведено роль генів сімейства глутатіон-S-трансфераз (GST), ренін-ангіотензинової системи (ACE, AGT2R1) та e NOS у розвитку патологічних станів на ранніх етапах онтогенезу та в розвитку важкої перинатальної патології [15,16,17,18,19]. Нашими попередніми роботами доведено внесок поліморфізму генів сімейства глутатіон-S-трансфераз у розвиток порушення фізичного розвитку вкрай недоношених дітей та дітей з бронхолегеневою дисплазією [14,17]. Тому ми припустили, що поліморфізм зазначених генів може впливати й на затримку ПЕР передчасно народжених дітей.

**Метою даного дослідження** стало встановити клініко-генетичні детермінанти формування затримки психоемоційного розвитку дітей, які народилися з ДНМТ та ЕНМТ та розробити алгоритм прогнозування вказаного стану.

**Об'єкт і методи дослідження.** Для досягнення мети проведено мультицентрове когортне проспективне дослідження, що включало 155 дітей, які спостерігалися у центрі розвитку дитини Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні. Оцінювання ПЕР проводили у 6, 12, 18, 24 та 36 місяців як хронологіч-

**Таблиця 1.** Зв'язок між затримкою психо-емоційного розвитку обстежених дітей та окремими клінічними прогностичними змінними

Прогностичні змінні	I група (n=50)	II група (n=105)	P	ВШ (95% ДІ)	P
1	2	3	4	5	6
Маса тіла при народженні (г) Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	1127±32,8	1206,4±21,1	0,046	0,99 (0,997-0,999)	0,046
Зріст (см), Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	37,1±0,55	37,5±0,29	0,259	0,95 (0,87-1,06)	0,481
Маса тіла <3 перцентиль	10 (20,0)	5 (4,76)	0,006	5,0 (1,61-15,55)	0,005
Чоловіча стать, n (%)	25 (50,0)	46 (43,8)	0,291	1,43 (0,75-2,72)	0,276
Мешканець міста, n (%)	28 (56,0)	60 (57,14)	0,959	0,96 (0,50-1,84)	0,912
Низький рівень матеріального забезпечення, n (%)	14 (28,0)	10 (9,5)	0,004	3,0 (1,25-7,14)	0,013
Середня освіта матері	20 (40,0)	38 (36,2)	0,723	1,52 (0,76-3,06)	0,789
Незадовільні житлові умови, n (%)	21 (42,9)	18 (17,31)	0,001	2,91 (1,41-5,99)	0,004
Неповна родина, n (%)	21 (42,0)	19 (18,10)	0,003	2,45 (1,20-5,01)	0,014
ШВЛ	31 (62,0)	63 (60,0)	0,862	1,08 (0,54-2,17)	0,812
Тривалість ШВЛ (діб), Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	14,7±2,09	7,49±1,15	0,003	1,06 (1,02-1,11)	0,005
Сепсис неонатальний n (%)	6 (12,0)	11 (10,48)	0,777	1,16 (0,40-3,35)	0,777
Менінгіт вроджений, n (%)	3 (6,0)	2 (1,9)	0,191	3,28 (0,53-20,3)	0,201
ВШК, у т.ч. (n (%))	25 (50,0)	31 (29,52)	0,013	2,39 (1,19-4,78)	0,014
ВШК III-IV ст	16 (32,0)	6 (5,71)	0,000	7,76 (2,81-21,44)	0,000
Анемія у 6 місяців	32 (64,0)	58 (55,24)	0,301	1,44 (0,72-2,88)	0,302
Анемія у 12 місяців	20 (40,0)	22 (20,95)	0,013	2,51 (1,20-5,24)	0,014
Анемія у 24 місяців	4 (8,00)	1 (0,95)	0,020	9,04 (0,98-83,15)	0,052
Початок ентерального харчування (діб), M±m	1,13±0,09	1,28±0,08	0,874	1,22 (0,79-1,86)	0,357
Доба переходу на повне ентеральне харчування (діб), M±m	13,0±1,02	10,44±0,75	0,02	1,06 (1,01-1,11)	0,031
Частка дітей на штучному вигодовуванні, n (%)					
при виписці	28 (56,0)	34 (32,38)	0,005	2,43 (1,12-4,72)	0,023
у 6 місяців	44 (88,0)	67 (63,8)	0,002	4,62 (1,26-4,73)	0,009
у 12 місяців	45 (90,0)	76 (72,4)	0,013	3,4 (1,18-12,10)	0,018

ного віку (ХВ), так і скорегованого віку (СВ) за лініями розвитку згідно Наказу МОЗ України від 20.03.2008 р. № 149 «Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» [20].

Дослідження проводилось згідно стандартів біоетики. Методи клінічних і генетичних досліджень доповідалися на засіданні біоетичної комісії Української медичної стоматологічної академії. Батьки усіх дітей дали згоду на дослідження та збір даних щодо з'ясування соціально-економічного статусу родини.

Ми категоризували: на «затримку ПЕР» (I група) – у разі відставання появи навиків на 3 місяці у дітей віком 24 місяці ХВ і СВ та на «нормальний ПЕР» (II група) – у разі відсутності такого відставання (відповідно 50 та 105 дітей).

Досліджували внесок у порушення ПЕР таких детермінант: демографічні характеристики (n=9), соціально-економічний статус родини (n=6), особливості антенатального та інтранатального періодів (n=9), стан дитини відразу після народження та обсяги пер-

винної реанімації (n=4), діагнози, обсяги лікування на стаціонарному та позастаціонарному етапах (n=23), особливості харчування (n=10), а також внесок генетичних моделей: співставлення «+» vs. «-» генів GSTT1 та GSTM1; домінуючих моделей: (GG+AG vs. AA) гену *GSTP1*, (DD+DI vs. II) гену *ACE*; (CA+AA vs. AA) гену *AGT2R1* та (aa + ab vs. bb) гену *e NOS*.

Матеріалом для генетичного дослідження слугувала периферична венозна кров. Збір проводили протягом перших трьох діб після народження у кількості 0,25 мл у пробірці закритої системи «Моноветт». Для визначення поліморфних варіантів після процедури виділення зразків ДНК із отриманого матеріалу, яку виконували за допомогою комерційного набору реагентів «ДНК-сорб-В», проводили молекулярно-генетичне дослідження з використанням методів полімеразної ланцюгової реакції [21].

Статистичний аналіз проводили з використанням програми STATA версії 11 для Windows (StataCorp, Техас, США). Відношення шансів (ВШ) з 95% довірчими інтервалами (ДІ) були використані для ідентифікації факторів ризику. Порівняння відносних або виражених у відсотках величин здійснювалося за допомогою критерію  $\chi^2$  (хі-квадрат). Значення  $p < 0,05$  вважали статистично значущими.

Прогнозування наслідків (затримка/нормальний психо-емоційний розвиток) виконували за допомогою простого та покрокового множинного логістичного регресійного аналізу, шляхом розрахунку відношення шансів (ВШ), 95% довірчого інтервалу (95% ДІ) та предиктивних значень (коефіцієнта  $\beta$ ) досліджуваних змінних. Операційні характеристики клінічної прогностичної моделі визначали за розрахунками чутливості, специфічності, позитивного предиктивного значення (ППЗ) та негативного предиктивного значення (НПЗ). Для оцінювання діагностичної точності моделі застосовували показник AUC (area under the curve) – площу під ROC кривою.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Вивчення ПЕР показало, що у 6 місяців як хронологічного, так і скорегованого віку значна кількість немовлят мали його затримку (відповідно, 91,0% та 61,2%) (рис. 1). У 12 місяців частки дітей з затримкою ПЕР зменшилися і становили відповідно 76,4% та 41,5%. Далі кількість таких дітей достовірно зменшувалась і у 24 місяці становила, відповідно, 27,3% та 19,0%, а у 36 місяців – 16,04% та 14,10%,

тобто після 24 місяців частки дітей з затримкою ПЕР не зменшувалися і залишалися досить високими. Дані зміни у ПЕР не суперечать відомим літературним даним щодо повільного його розвитку у зазначеного контингенту немовлят [3,6,11,22].

Для з'ясування ролі окремих чинників, які можуть потенційно впливати на затримку ПЕР в передчасно народжених дітей, був проведений простий логістичний регресійний аналіз. Незалежною перемінною обрано затримку ПЕР в 24 місяці, а залежними постійними перемінними – маса та гестаційний вік при народженні, тривалість штучної вентиляції легень (ШВЛ), залежними діхотомічними перемінними – чоловіча стать, деякі захворювання, тривалість грудного вигодовування та група соціально-економічних факторів.

Важливими модулями, які сприяють затримці ПЕР, виявилися важкі внутрішньошлункові крововиливи (ВШК), деякі захворювання, фізичний розвиток, характер харчування та соціально-економічний статус родини (табл. 1). Так, шанси дитини мати затримку психоемоційного розвитку у 24 місяці СВ при наявності у неї анемії у 12 місяців становлять (ВШ 2,56,  $p=0,014$ ), у 24 місяці – (ВШ 9,04,  $p=0,052$ ). Зважаючи на важливу роль гемоглобіну у транспортуванні кисню слід думати, що тканини головного мозку не отримують життєво важливу речовину у потрібній кількості для функціонування та росту клітин головного мозку.

Раціональне харчування дітей в постнатальному періоді забезпечує морфофункціональне дозрівання органів і систем організму дитини та допомагає подолати деякі несприятливі наслідки недоношеності. Тому нами проаналізовані асоціації між факторами ризику, що характеризують характер харчування на першому році життя, та затримкою у ПЕР передчасно народжених дітей, які народилися з масою тіла до 1500 г. Встановлено, що початок ентерального харчування не пов'язано з затримкою ПЕР, проте доба переходу на повне ентеральне харчування достовірно асоціюється з розвитком зазначеного стану (ВШ 1,06) (табл. 1). Нами доведено, що саме грудне вигодовування є важливим фактором психоемоційного розвитку дитини. Так, за результатами дослідження ШВ дитини при виписці зі стаціонару та у 6-місячному віку збільшує шанси мати затримку у ПЕР (ВШ 2,43 та ВШ 4,62 відповідно). Це переконливо засвідчило незаперечні переваги грудного вигодовування і принципову незамінність його для психоемоційного розвитку дитини.

Дослідження показало, що жоден з ймовірних чинників, які характеризували перебіг вагітності та пологів не асоціювалися з розвитком затримки ПЕР у обстежених дітей.

Для з'ясування ролі генетичної детермінанти у затримці психоемоційного розвитку обстежених дітей ми вивчили асоціації між поліморфізмом генів сімейства глутатіон-S-трансфераз, домінантних моделей генів *ACE*; *AGT2R1*, *e NOS* та затримкою ПЕР у обстежених дітей в 24 місяці життя. Результати дослідження засвідчили, що жодна з досліджуваних генетичних моделей *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *ACE*, *AGT2R1* та *eNOS* генів не асоціювалася з пору-

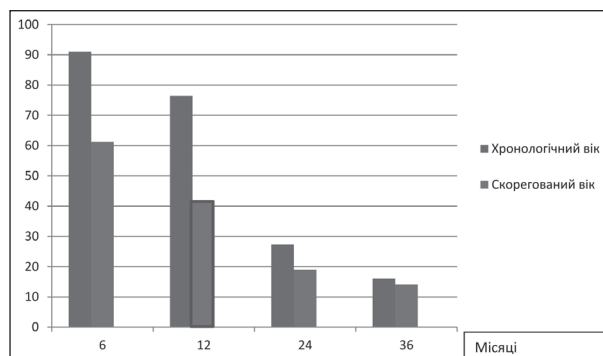


Рис. 1. Динаміка кількості дітей з затримкою психо-емоційного розвитку.

шенням ПЕР немовлят, які народилися з масою тіла менше за 1500 г (табл. 2).

Для створення алгоритму прогнозування розвитку затримки ПЕР застосовано множинний логістичний регресійний аналіз. Після корекції конфаундінгів при множинному логістичному регресійному аналізі виявлено чотири достовірні предиктори затримки ПЕР обстежених дітей: важкі ВШК, маса тіла при виписці з неонатального стаціонару менше за 3 перцентиль, штучне вигодовування при виписці та соціально-економічний статус родини, а саме виховання дитини в неповній родині.

Таблиця 2.

### Асоціації між затримкою психо-емоційного розвитку обстежених дітей та поліморфізмом генів глутатіон-S-трансфераз і генів ренін-ангіотензинової системи

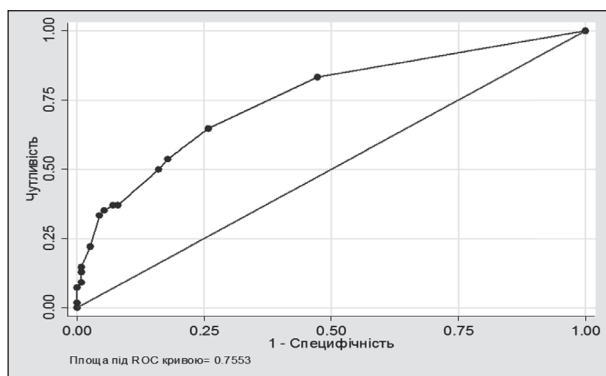
Залежні перемінні	ВШ	95%ДІ	P
<i>GSTP1</i> (GG+AG vs. AA)	1,0	0,23-4,11	0,675
<i>GSTT1</i> «-»	0,86	0,09-8,07	0,893
<i>GSTM1</i> «-»	0,47	0,05-3,98	0,494
<i>ACE</i> DD+ ID	1,8	0,1-110,	0,561
<i>AGT2R1</i> CA+CC	6,0	0,21-391,99)	0,251
<i>eNOS</i> 4ab+aa	0,375	0,006-5,43	0,405

Тому у клінічну прогностичну модель виникнення затримки ПЕР включено такі дихотомічні змінні: важкі ВШК, масу тіла <3 перцентилі та ШВ при виписці, виховання дитини в неповній родині (табл. 3).

Таблиця 3.

### Прогностична модель розвитку затримки психо-емоційного розвитку у передчасно народжених дітей та її операційні характеристики

Прогностична змінна	B	m	ВШ (95% ДІ)	P	ROC
Неповна родина	0,89	0,40	2,45 (1,12-5,23)	0,025	
Маса тіла при виписці <3 перцентиль	1,49	0,62	4,45 (1,31-15,04)	0,016	
Штучне вигодовування	0,74	0,37	2,09 (1,01-4,36)	0,048	
ВШК	1,71	0,53	5,52 (1,94-15,68)	0,001	
_cons	-1,74	0,30			0,7553



**Рис. 2.** ROC-крива прогностичної моделі, що включає чотири фактори ризику затримки психо-емоційного розвитку.

Операційні характеристики розробленої моделі виявились такими: помірні чутливість (37,04%) та висока специфічність (92,86%), ППЗ (71,4%) НПЗ (75,36%) і площа під ROC-кривою (0,7553) (рис. 2). Це свідчить про можливість застосування розробленої моделі прогнозування в практичній медицині (відділеннях виходжування передчасно народжених дітей та на дільниці) для своєчасного застосування комплексу профілактичних втручань.

## Висновок

1. За результатами аналізу, у 24 місяці скорегованого віку затримку ПЕР мають 19% дітей, у 36 місяців – майже 15% дітей, які народилися з дуже низькою та екстремально низькою масою тіла.

2. Важливими модулями, які сприяють затримці ПЕР, виявилися важкі ВШК, перенесена анемія на першому році життя, фізичний розвиток та штучне вигодування дитини при виписці з неонатального стаціонару, а також соціально-економічний статус родини.

3. Запропонована нами модель прогнозування затримки ПЕР в ранньому віці у дітей з дуже і екстремально низькою масою тіла при народженні має помірну чутливість (37,04%) та високу специфічність (92,86%).

**Перспективи подальших досліджень.** Наші подальші дослідження будуть спрямовані на виявлення специфічних генів-кандидатів, які беруть участь у розвитку порушень психо-емоційного розвитку на більшій когорті передчасно народжених дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла для доведення ролі генетичних механізмів у порушеннях розвитку вкрай недоношених дітей та коригуючого внеску системи катамнестичного спостереження у їх розвиток.

## Література

- Shunko YeYe, Laksha OT, Bielova OO. Shliakhy rozvytku neonatolohii v Ukraini u XXI stolitti – vprovadzhenia svitovykh standartiv nadannia medychnoi dopomohy hlyboko nedonoshenym ditiam ta yikh podalsha medyko-sotsialna reabilitatsiia. *Sovremennaia pedyatriia*. 2010;1(29):10-2. [in Ukrainian].
- Shunko YeYe, Bielova OO, Laksha OT. Analiz perynatalnoi patolohii ditei, yaki narodyls z duzhe maloiu masoiu tila, i stanu zdorovia yikh materiv. *Zdorove zhenshchyny*. 2016;1(107):176-9. [in Ukrainian].
- Yablon OC, Vlasenko DYU. Nadzvychno mala masa tila pry narodzhenni katamnez yakosti zhyttia. *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*. 2014;2(12):62-8. [in Ukrainian].
- Znamenska TK, Shunko YeYe, Kovalova OM, Pokhylko VI, Mavropulo TK. Priorytety natsionalnoho planu dii z prypynennia smertei novonarodzhennykh, yaki mozna poperedyty, v ramkakh hlobalnoi stratehii OON «Kozhna zhinka, kozhna dytyna». *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*. 2016;6(19):5-11. [in Ukrainian].
- Gladstone M, White S, Kafulafula G. Post-neonatal Mortality, Morbidity, and Developmental Outcome after Ultrasound Dated Preterm Birth in Rural Malawi: A Community-Based Cohort Study. *PLoS Med*. 2011;8(11):1001-121.
- Kumar P, Shankaran S, Kendrick DE. Characteristics of extremely low birth weight infant survivors with unimpaired outcomes at 30 months of age. *J. Perinatol*. 2013;33(10):800-5.
- Iwata S, Nakamura T, Hizume E. Qualitative Brain MRI at Term and Cognitive Outcomes at 9 Years After Very Preterm Birth. *Pediatrics*. 2012;129(5):1138-47.
- Linda D, Breeman D, Jaekel J, Baumann N, Bartmann P. Preterm Cognitive Function Into Adulthood. *Pediatrics* [Internet]. 2015. [cited 2016 Feb 19];136(3):415-22. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2015/08/05/peds.2015>
- Moore T, Hennessy EM, Myles J. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ*. 2012;345:7961.
- Orchinik LJ, Taylor HG, Espy KA. Cognitive Outcomes for Extremely Preterm/Extremely Low Birth Weight Children in Kindergarten. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011;17(6):1067-79.
- Korzhytskyi YuS, Slivinska-Kurchak KhB. Osoblyvosti fizychnoho, psykhomotornoho rozvytku ta zakhvoriuvanosti u ditei rannoho viku, yaki potrebuvaly provedennia shtuchnoi ventyliatsii lehen u neonatalnomu periodi. *Medytsyna transportu Ukrainy*. 2013;4(48):69-76. [in Ukrainian].
- Fevang SE, Hysing M, Markestad T, Sommerfelt K. Mental Health in Children Born Extremely Preterm Without Severe Neurodevelopmental Disabilities. *Pediatrics* [Internet]. 2016 [cited 2016 Feb 19];137(4). Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/137/4/peds.2015-3002>
- Spittle A, Orton J, Doyle LW, Boyd R. Early developmental intervention programmes post-hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD005495.
- Kozakevych OB. Fizychnyi rozvytok vkrain nedonoshennykh ditei uprodovzh pershykh trokh rokiv zhyttia ta faktory ryzyku, shcho vplyvaiut na yoho znachnu zatrymku. *Sovremennaia pedyatriia*. 2016;4(76):36-9. [in Ukrainian].
- Horovenko NH, Znamenska TK, Kovalova OM. Henetychnyi monitorynh novonarodzhennykh u viddilenniakh intensyvnoi terapii (napryklad i heniv simeistva hlutation-s-transferaz). *Metodychni rekomendatsii*. Poltava. 2010. 35 s. [in Ukrainian].
- Znamenska TK, Horovenko NH, Pokhylko VI. Analiz polimorfizmu heniv GSTT1, GSTM1 u novonarodzhennykh, yaki perenesly perynatalnu asfiksiiu. *Pediatriciia, akusherstvo ta hinekolohiia*. 2009;71(5):28-9. [in Ukrainian].
- Pokhylko VI, Kozakevych OB, Kaliuzhka OO. Vplyv polimorfizmu heniv simeistva hlutation-S-transferaz na rozvytok ta zakhvoriuvanist peredchasno narodzhennykh ditei z bronkholehenevoiu dysplaziieiu. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii*. 2015;1(15):75-80. [in Ukrainian].
- Rossokha ZI. Rol henetychnykh ta seredovyschnykh faktoriv u rozvytku patolohichnykh staniv na rannikh etapakh ontogenezu [avtoreferat]. Kyiv; 2007. 149 s. [in Ukrainian].
- Salminen LE, Schofield PR, Pierce KD. Impact of the AGTR1 A1166C polymorphism on subcortical hyperintensities and cognition in healthy older adults. *Age (Dordr)*. 2014;36(4):9664.
- Klinichnyi protokol medychnoho dohlidu za zdorovoiu dytynoiu vikom do 3 rokiv: Nakaz MOZ Ukrainy №149 vid 23.03.2008. Ofitsiyni visnyk Ukrainy. 2008. 67 s. [in Ukrainian].



21. Arand MA, Muhlbauer R, Hengstler J. Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms. *Analytical Biochemistry*. 1996;236:184-6.
22. Riha OO. Rezultaty katamnesticznoho sposterezhenia za ditmy hrupy ryzyku. *Likarska sprava*. 2016;1(2):96-101. [in Ukrainian].

### ПСИХО-ЕМОЦІЙНИЙ РОЗВИТОК ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ТА ДЕТЕРМІНАНТИ, ЩО ЙОГО ВИЗНАЧАЮТЬ

**Козакевич О. Б., Козакевич В. К., Деміденкова Г. Г., Мартиненко Н. В., Кащенко А. Ю.**

**Резюме.** *Мета:* встановити клініко-генетичні детермінанти формування затримки психо-емоційного розвитку передчасно народжених дітей та розробити алгоритм прогнозування вказаного стану.

*Об'єкт і методи.* Проведено когортне проспективне дослідження, в яке включено 155 дітей з дуже низькою та екстремально низькою масою тіла. Вивчено їх психо-емоційний розвиток у 6, 12, 18, 24 та 36 місяців життя та за допомогою простого та покрокового множинного логістичного регресійного аналізу встановлені детермінанти, що його визначають.

*Результати.* У 24 місяці скорегованого віку затримку психо-емоційного розвитку мають 19% дітей, у 36 місяців – майже 15% дітей, які народилися з дуже низькою та екстремально низькою масою тіла.

*Висновки.* Запропонована модель прогнозування затримки психо-емоційного розвитку у передчасно народжених дітей має помірну чутливість (37,04%) та високу специфічність (92,86%), що свідчить про можливість її застосування у практичній медицині.

**Ключові слова:** прогнозування, психо-емоційний розвиток, дуже низька маса тіла, екстремально низька маса тіла, передчасно народжені діти.

### ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ И ДЕТЕРМИНАНТЫ, КОТОРЫЕ ЕГО ОПРЕДЕЛЯЮТ

**Козакевич Е. Б., Козакевич В. К., Демиденкова Г. Г., Мартыненко Н. В., Кащенко А. Ю.**

**Резюме.** *Цель:* определить клинико-генетические детерминанты формирования задержки психоэмоционального развития детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и разработать алгоритм прогнозирования указанного состояния.

*Объект и методы.* Проведено когортное проспективное исследование, в которое включено 155 детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Изучено их психоэмоциональное развитие в 6, 12, 18, 24 и 36 месяцев жизни и с помощью простого и множественного логистического регрессионного анализа установлены определяющие его детерминанты.

*Результаты.* В 24 месяца скорректированного возраста задержку психоэмоционального развития имеют 19% детей, в 36 месяцев – почти 15% детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

*Выводы.* Предложенная модель прогнозирования задержки психоэмоционального развития у преждевременно рожденных детей имеет умеренную чувствительность (37,04%) и высокую специфичность (92,86%), что свидетельствует о возможности ее применения в практической медицине.

**Ключевые слова:** прогнозирование, психоэмоциональное развитие, очень низкая масса тела, экстремально низкая масса тела, преждевременно рожденные дети.

### THE PSYCHO-EMOTIONAL DEVELOPMENT OF PREMATURE INFANTS AND DETERMINANTS THAT DEFINE IT

**Kozakevich O. B., Kozakevich V. K., Demidenkova G. G., Martynenko N. V., Kashchenko A. Y.**

**Abstract.** Improvement in obstetric and neonatal care contributed to a significant reduction in the mortality rate of premature babies, but increased the percentage of children with cognitive impairment. Therefore, it is especially important to identify in time the manner of the risk groups of violations of psycho-emotional development in a given cohort of children for early intervention in order to avoid the formation of disability in the future.

*Aim:* to establish the clinical and genetic determinants of the formation of delayed psycho-emotional development in infants with very low and extremely low birth weight and to develop a prediction algorithm for this condition.

*Object and methods of research.* A cohort prospective study was conducted, which included 155 infants with very low and extremely low birth weight. Their psycho-emotional development in 6, 12, 18, 24 and 36 months of life was studied and determinants determined. In accordance to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated March 20, 2008 No. 149 "Clinical protocol for medical care for a healthy child under the age of 3 years". The study was carried out in accordance to the standards of bioethics.

The material for genetic study was peripheral venous blood. A molecular genetic study was conducted using polymerase chain reaction techniques. Forecasting of the delay of psycho-emotional development was carried out with the help of simple and stepwise multiple logistic regression analysis.

*Results.* In the 24 months of the corrected age 19% of children have psycho-emotional retardation, and in 36 months – almost 15% of children born with very low and extremely low body weight. Forecasting model for delayed psycho-emotional development in early age for children born with low and extremely low body weight is devised. Contributing factors to the psycho-emotional development of these determinants were demographic characteristics, socio-economic status of the family, peculiarities of antenatal and intranatal periods, the state of the child immediately after birth and the volume of primary reanimation, diagnoses, and volumes of treatment at the inpatient and non-stationary stages. Four reliable predictors of psycho-emotional development delay were revealed: severe VSK, body weight at discharge from a neonatal hospital less than 3 percentiles, artificial feeding at the discharge, and socio-economic status of the family, namely the upbringing of a child in an incomplete family.

To find out the role of genetic determinants in delaying the psycho-emotional development of the examined children, we studied the association between the polymorphism of the genes of the glutathione-S-transferase family, dominant models of ACE genes; AGT2R1, e NOS and delayed psycho-emotional development in the examined children in 24 months of life. None of the genetic models studied GSTT1, GSTM1, GSTR1, ACE, AGT2R1 and eNOS genes were associated with a violation of the psycho-emotional development of infants born with body weight less than 1500 g.

The model of prediction of early psycho-emotional development delay in children with very low and extremely low body weight at birth has been developed by our model has a moderate sensitivity (37.04%) and high specificity (92.86%).

**Conclusions.** The high specificity of the developed model of prediction of delayed psycho-emotional development in prematurely born children indicates the possibility of its application in practical medicine.

Our further research will focus on identifying specific candidate genes that are involved in the development of psycho-emotional development disorders in a larger cohort of prematurely born children with very low and extremely low body weight to prove the role of genetic mechanisms in the development of extremely premature infants.

**Key words:** forecasting, psycho-emotional development, very low body weight, extremely low body weight, premature children.

Рецензент – проф. Похилько В. І.  
Стаття надійшла 15.04.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-144-147

УДК 616.24-007.271-036.12-097

Куюн Л. О.

### ВІДМІННОСТІ ТА ПОРУШЕННЯ СИСТЕМНОГО І ЛОКАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ХВОРИХ НА ХОЗЛ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)

[ludaalex@ukr.net](mailto:ludaalex@ukr.net)

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота виконана в рамках програми кафедри торакальної хірургії та пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України «Діагностика та лікування контузійних пошкоджень легень у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень», № державної реєстрації – 01021U000122, 2011 рік.

**Вступ.** Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – це незворотня хвороба легень, яка характеризується наявністю бронхіту, звуженням малих дихальних шляхів і емфіземою. Клітини вродженого імунітету мають вирішальну роль в прогресуванні цього захворювання. Макрофаги легень превалюють у цьому процесі та швидше за інших прибувають в осередок запалення завдяки своїй локалізації. Це альвеолярні макрофаги (АМ) та інтерстиціальні резидентні макрофаги (ІМ), а також моноцити крові (МК), як процитовано в роботах по вивченню легень пацієнтів з ХОЗЛ, в яких виникають патологічні зміни їхнього фізіологічного репертуару (T.S. Kapellios, K. Bassler, A.C. Aschenbrenner, et al., 2018) [1]. Підсумовуючи дані останніх публікацій можна зробити висновок, що дослідження ХОЗЛ, проведені з матеріалами отриманими від людини і на експериментальних тваринах показали, що основні зміни відбуваються в кожній із цих популяцій міелоїдних клітин [1,2,3,4]. В первинному осередку запалення спостерігається дисрегуляція функціональних властивостей АМ, які секретують прозапальні медіатори і протеази, індують окислювальний стрес, поглинають мікроби і апоптично змінені клітини, а також експресують поверхневі і внутрішньоклітинні маркери у ХОЗЛ хворих [1,5].

Альвеолярні макрофаги є найбільш потенційно ефективними в процесі фагоцитозу в порівнянні з ІМ і МК, але у хворих на ХОЗЛ функція фагоцитозу по-

рушена через вплив різних іритантів, таких як цигарковий дим, біопаливо, зовнішні поллютанти, токсичні гази, пил, інфекції. Тому у АМ знижується здатність до фагоцитозу таких патогенів, як *H. influenzae*, *C. albicans*, *E. coli*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* в порівнянні з контролем. Наразі не встановлено, чи це пов'язано з нездатністю макрофагів ефективно захоплювати чужорідний матеріал, чи це відбувається в результаті глобального генетичного дефекту. Автори публікацій по вивченню ХОЗЛ дійшли до висновку, що для успішного лікування цього захворювання необхідні епігенетичні дослідження, проведені на рівні одиначної клітини, такі як РНК секвестрування, що дозволить ідентифікувати субпопуляції резидентних макрофагів легень з унікальними транскриптомами [1,5]. Перебуваючи в активованому стані, вони здатні взаємодіяти з іншими імунними клітинами в період їх розмноження [6,7,8,9].

В майбутньому необхідно розподіляти ХОЗЛ хворих на окремі групи, відповідно до їх нових біомаркерів, що дозволить використовувати нові симптоми і дані діагностики для впровадження успішного, ефективного лікування хворих на ХОЗЛ, покращить їх соціальний статус, продовжить їх життя і знизить кількість померлих від цієї важкої хвороби.

Згідно з всесвітньою статистикою за останні роки збільшилась кількість хворих на ХОЗЛ і ця тенденція зростання кількості хворих на ХОЗЛ буде зберігатись до 2020 року. ХОЗЛ посідає 3 місце за кількістю померлих хворих у порівнянні з пацієнтами, які померли від серцево-судинних і онкологічних хвороб (T.S. Kapellios, K. Bassler, A.C. Aschenbrenner, et al., 2018) [1]. В літературі наведені суперечливі дані стосовно участі різних субпопуляцій імуннокомпетентних клітин в патогенезі ХОЗЛ.

**Метою даного дослідження** було вивчити відмінності та порушення системного і локального імуні-