

Фактори ризику та прогнозування летальних випадків у передчасно народжених дітей з важкими внутрішньошлуночковими крововиливами

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

Мета – встановити фактори ризику, що асоціюються з виникненням летальних випадків у передчасно народжених дітей з важкими внутрішньошлуночковими крововиливами, розробити прогностичну модель розвитку таких дітей.

Матеріали та методи. Проведено проспективне дослідження, в яке включено 76 передчасно народжених дітей з важкими внутрішньошлуночковими крововиливами. Дослідження 4a/b поліморфізму гена eNOS проведено методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції з визначенням довжини рестрикційних фрагментів. Для ідентифікації достовірних факторів ризику використано простий та покроковий множинний логістичний регресійний аналіз.

Результати. Показано, що в передчасно народжених дітей з важкими внутрішньошлуночковими крововиливами при простому логістичному регресійному аналізі існують достовірні асоціації між летальними випадками та вагою при народженні, гестаційним віком, введенням сурфактанту, зниженням артеріальним тиском на 1-шу добу життя, респіраторним дистрес-синдромом III–IV ст., сепсисом та генетичною моделлю 4aa+4ab&4bb eNOS гену, але при множинному логістичному регресійному аналізі – тільки з операцією кесаревого розтину, вагою при народженні, респіраторним дистрес-синдромом III–IV ст. і генетичною моделлю 4aa+4ab&4bb eNOS гену.

Висновки. Респіраторний дистрес синдром III–IV ст. і генетична модель 4aa+4ab&4bb eNOS гену достовірно збільшують ризик виникнення летального випадку у передчасно народженої дитини з важким внутрішньошлуночковим крововиливом, а операція кесаревого розтину, навпаки, зменшує такі ризики.

Ключові слова: передчасно народжена дитина, внутрішньошлуночковий крововилив, 4 a/b поліморфізм eNOS-ген, фактори ризику, летальні випадки.

Вступ

Внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) у передчасно народжених дітей є одним з основних ускладнень, яке потенційно може призвести до летальних випадків. Застосування сучасних перинатальних технологій, насамперед використання антенатальних кортикостероїдів, сучасних алгоритмів реанімації, а також належне поводження з немовлятами і розумне використання штучної вентиляції легень покращило виживання таких дітей. Проте майже у 25–40% немовлят із дуже низькою масою при народженні (<1500 г) виникають ВШК, і приблизно у 15% з них – важкі (III–IV ст.) [1]. Слід відмітити, що за останні 20 років частота розвитку ВШК серед передчасно народжених дітей значно знизилась. Так, за даними Department of Pediatrics (Brazil, 2011) захворюваність на ВШК знизилася з 50,9% у 1991 р. до 11,9% у 2005 р. [12]. Проте важкі ВШК поряд із сепсисом, некротичним ентероколітом (НЕК) безпосередньо впливають на смертність передчасно народжених дітей з гестаційним віком (ГВ) менше за 32 тижні [9].

У Полтавської області з 2010 р. показники летальності при ВШК серед передчасно народжених

дітей не знижуються і становлять 20–21% [1]. Зважаючи на вищенаведене, актуальним є встановлення достовірних факторів ризику виникнення летальних випадків у зазначеного контингенту дітей.

У деяких роботах вивчено фактори ризику виникнення летальних випадків серед новонароджених з ВШК, і доведено їх асоціації з надзвичайною недоношеністю або незрілістю [6, 8]. Вчені не виключають дію спадкових факторів, які зумовлюють схильність дітей до геморагічних уражень головного мозку і/або погіршують їх перебіг і прогноз. Серед генів-кандидатів ген ендотеліальної NO-синтетази (eNOS) є основним претендентом у формуванні фенотипових особливостей перебігу ряду хвороб [2, 3, 15], у т.ч. ВШК [14].

Незважаючи на безліч проведених досліджень, спрямованих на вивчення факторів, які впливають на дитячу смертність, існує мала кількість робіт, присвячених пошуку чинників, що асоціюються з летальними випадками передчасно народжених дітей з важкими ВШК.

Мета роботи – встановити фактори ризику, що асоціюються з виникненням летальних випадків у передчасно народжених дітей з важкими ВШК, та розробити прогностичну модель їх розвитку.

Матеріали та методи

Проведено проспективне дослідження, в яке включено 76 передчасно народжених дітей (хлопчиків – 40 [52,63%], дівчаток – 36 [47,37%]) з важкими ВШК, які лікувалися в акушерських та дитячих лікувальних установах Полтавської області упродовж 2013–2015 рр. Середнє значення гестаційного віку дітей, включених у дослідження, становило $27,07 \pm 0,27$ тижнів, середня вага тіла при народженні – $1037,84 \pm 43,72$ г.

Критеріями відбору дітей до групи дослідження стали: гестаційний вік менше 35 тижнів, маса тіла при народженні ≤ 2500 г, наявність ВШК III–IV ступеня, підтвердженого результатами нейросонографічного дослідження. Факторами виключення стали: наявність вроджених аномалій розвитку, маса новонародженого більше за 2500 г при народженні.

Визначено такі потенційні фактори ризику виникнення летальних випадків при важких ВШК: з боку матері (соматичний, антенатальний і інтранатальний анамнез), з боку дитини – його стан одразу після народження (оцінка за шкалою Апгар на 1 і 5-й хвилині, обсяг реанімаційних заходів), а також стан гемодинаміки в перші три дні життя і низка біомаркерів, які визначались на першу та шосту доби життя. Також аналізувалися зв'язки між летальним результатом і наявністю супутньої патології у передчасно народженої дитини – респіраторного дистрес синдрому (РДС), сепсису, геморагічного синдрому, некротичного ентероколіту. Усім дітям проведено дослідження 4a/b поліморфізму гену *eNOS* методом алель-специфічної

полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів.

Для ідентифікації достовірних факторів ризику використовувався покроковий логістичний регресійний аналіз. На першому етапі виділені фактори ризику, які з достовірністю $p < 0,1$ асоціювалися з летальними наслідками. На наступному етапі поступово виключено фактори ризику, які при множинному логістичному регресійному аналізі не асоціювалися з летальними наслідками у передчасно народжених дітей з важкими ВШК ($p > 0,05$). Для кожного з потенційних факторів ризику визначено відношення шансів 95% довірчий інтервал (ВШ; 95% ДІ). Обчислення статистичних величин проводилось за допомогою ліцензійного пакету програми STATA 11.

Результати дослідження та їх обговорення

За час спостереження з 76 немовлят з ВШК III–IV ст., які були включені в дослідження, померло 36 (47,37%) дітей (основна група), вижило 40 (52,63%) немовлят (група порівняння).

Аналіз акушерського, анте/інтранатального анамнезу матері не виявив достовірних чинників, що асоціювалися з летальними наслідками, крім проведення операції кесаревого розтину для розродження (табл. 1). Дослідження показало, що при простому логістичному регресійному аналізі з летальними випадками достовірно асоціювалися: вага при народженні, гестаційний вік, введення сурфактанту, знижений артеріальний тиск на 1-шу добу життя, РДС III–IV ст., сепсис та генетична модель 4aa+4ab&4bb *eNOS* гену.

Таблиця

Асоціації між факторами ризику та летальними випадками у передчасно народжених дітей з важкими внутрішньошлуночковими крововиливами при простому та множинному логістичному регресійному аналізі

Фактор ризику	Простий регресійний аналіз		Множинний логістичний регресійний аналіз	
	ВШ (95% ДІ)	p	ВШ (95% ДІ)	p
Кесарів розтин (так, ні)	0,37 (0,13–1,00)	0,052	0,05 (0,004–0,57)	0,016
Вага при народженні (г)	1,0 (0,996–1,0)	0,003	0,99 (0,98–0,99)	0,046
Гестаційний вік (тижні)	0,66 (0,51–0,85)	0,001	0,91 (0,65–1,27)	0,589
Введення сурфактанту в пологовій залі (так, ні)	0,16 (0,03–0,79)	0,025	0,33 (0,01–6,94)	0,479
Мінімальний діастолічний тиск на першу добу (мм рт. ст.)	0,94 (0,87–1,01)	0,077	0,89 (0,79–1,006)	0,064
РДС III–IV ст. (так, ні)	8,1 (2,44–26,94)	0,001	139,6 (5,03–3876,5)	0,004
Сепсис (так, ні)	3,2 (1,14–8,94)	0,027	1,00 (0,15–6,81)	0,997
Генетична модель 4aa+4ab&4bb <i>eNOS</i> гену (так, ні)	2,99 (0,01–9,91)	0,072	74,93 (2,4–2337,1)	0,014

Слід зазначити, що оцінка за шкалою Апгар на 1 і 5-й хвилині не асоціювалася з летальними випадками, так як середнє значення оцінки у балах у групі дітей, які вижили, та у групі дітей, які померли, достовірно не відрізнялась (відповідно, $p=0,459$; $p=0,731$). Тому нами не

отримано достовірного зв'язку між летальними випадками та заходами з первинної реанімації. Також нами не виявлено впливу режимів ШВЛ, деяких ехокардіографічних показників на виникнення летальних випадків у зазначеній когорті пацієнтів.

Згідно з отриманими результатами дослідження домінантна модель 4aa+4ab&4bb *eNOS* гену асоціювалася з розвитком летальних випадків у новонароджених з ВШК III–IV ст.

При проведенні покрокового множинного логістичного регресійного аналізу виявлено зв'язок між розвитком летальних випадків та народження за допомогою кесаревого розтину, вагою при народженні, РДС III–IV ст. та генетичною моделлю 4aa+4ab&4bb *eNOS* гену.

Прогностична модель розвитку летальних випадків у новонароджених з важкими ВШК, що включала достовірні фактори ризику: народження дитини шляхом кесаревого розтину ($\beta=-3,04$), вагу при народженні ($\beta=-0,005$), РДС III–IV ст. ($\beta=4,93$), генетичну модель 4aa+4ab&4bb *eNOS* гену ($\beta=4,31$) мала високі операційні характеристики – чутливість 85,71%, специфічність 86,36%, позитивне предиктивне значення 88,89%, негативне предиктивне значення 82,61% та площу під ROC-кривою 0,9237 (рис. 1).

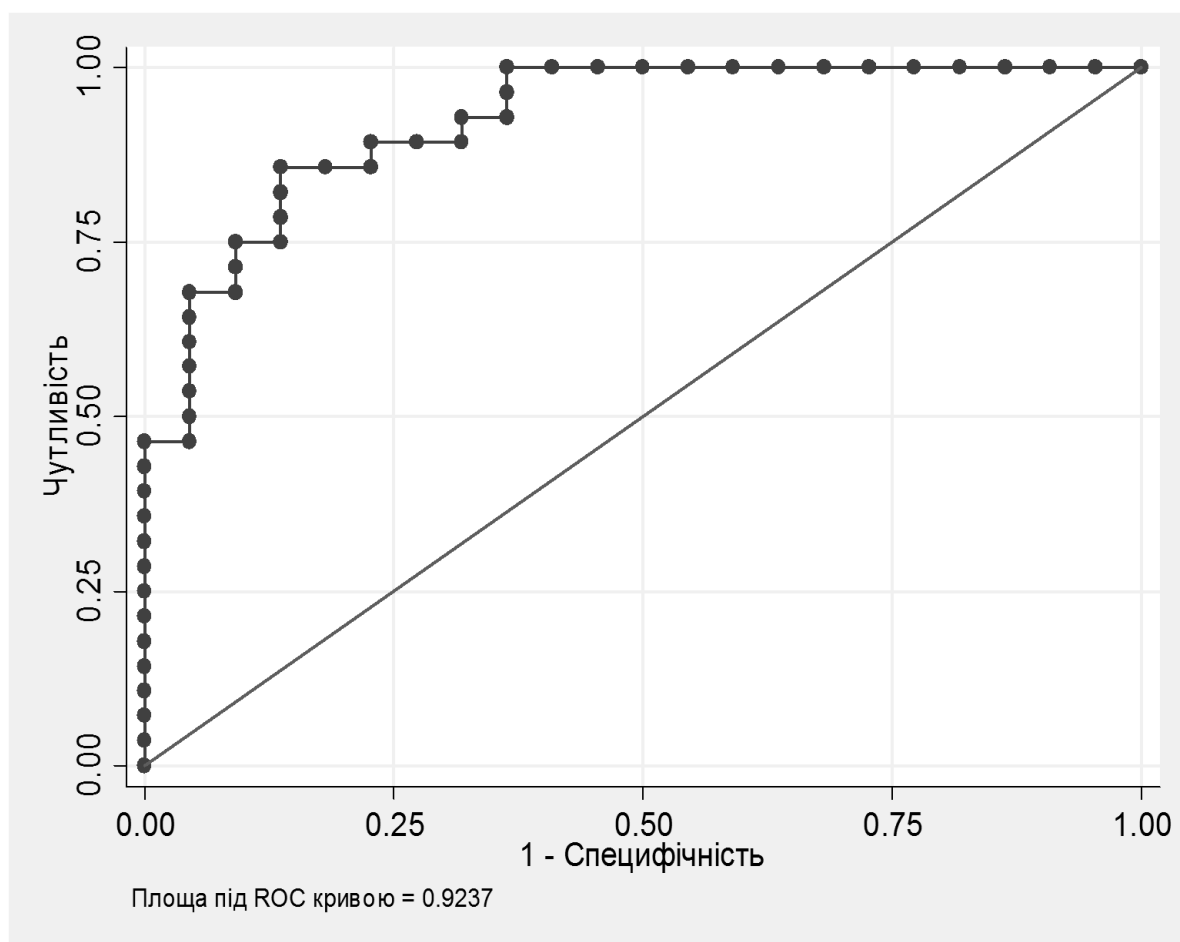


Рис. Прогностична модель розвитку летального випадку в передчасно народженій дитині з важким внутрішньошлунковим крововиливом

На сьогодні відомо, що елективний кесарів розтин достовірно асоціюється зі зменшенням ризику розвитку важких ВШК у передчасно народжених дітей з ГВ менше за 30 тижнів [10]. Результати наших досліджень довели наявність достовірних асоціацій між операцією кесаревого розтину та розвитком летальних випадків у передчасно народжених дітей з важкими ВШК при множинному логістичному регресійному аналізі після корекції цілої низки інших потенційних факторів ризику. Тобто, операція кесарського розтину у передчасно народжених дітей зменшує ризики не тільки зменшення частоти ВШК, але й частоти летальних випадків. При цьому нами не отримано таких асоціацій між летальними випадками та іншими чинниками, що характеризують

перинатальний анамнез матері. Хоча дослідниками New South Wales and Australian Capital Territory (2017) виявлено позитивний вплив на кінцеві результати важких ВШК у передчасно народжених дітей гіпертонічної хвороби у матері в період вагітності та передчасного відшарування нормально розташованої плаценти [9]. Інші дослідники підтвердили факт зниження ймовірності розвитку негативного сценарію при ВШК у передчасно народженій дитині при наявності гіпертонії під час вагітності у матері [5]. Результати наших досліджень співпадають з даними іноземних вчених щодо відсутності асоціацій між наявністю хоріоамніоніту в матері та виникненням летального випадку у її передчасно народженій дитині з важким ВШК [5, 8, 9].

Аналізуючи такі характеристики новонароджених в групі дослідження як ГВ і вага тіла при народженні, ми припускаємо, що незрілість є одним із основних чинників, які впливають на результат, що підтверджується дослідженням неонатологів New South Wales and Australian Capital Territory (Neonatal Intensive Care Units' Data Collection 2017). Аналогічні результати простежуються в дослідженнях інших неонатологів, які вказали, що незрілість систем органів є основною причиною смертей передчасно народжених дітей з низькою масою тіла при народженні [16, 17]. Згідно з літературними даними, наявність асфіксії при народженні збільшує шанси геморагічного пошкодження центральної нервової системи [8, 16, 17], однак наше дослідження не показало достовірної різниці в оцінці за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилинах між групою дітей, які померли, та групою дітей, які вижили.

Респіраторний дистрес у дітей з низькою масою тіла, з подальшим розвитком хвороба гіалінових мембран, і пневмоторакс, часто є супутньою патологією ВШК. Це пояснюється зниженням комплайенса легень і використанням жорстких параметрів ШВЛ, що в подальшому призводить до звуження судин термінального матриксу і пошкодження стінок судин головного мозку. У нашому дослідженні наявність у немовляти РДС важкого ступеня достовірно збільшує його шанси померти.

На відміну від зарубіжних авторів, які встановили негативний вплив на кінцеві наслідки ВШК внутрішньоутробного інфікування (вроженої пневмонії), сепсису, некротичного ентероколіту [9, 13], наше дослідження виявило зв'язок летальних випадків з сепсисом тільки при простому регресійному аналізі, але ми вважаємо, що для остаточного висновку щодо ролі інфікування у виникненні летальних випадків у передчасно народжених дітей з важкими ВШК потрібні подальші дослідження на більшій когорті пацієнтів.

Внутрішньошлункові крововиливи є серйозним ускладненням з багатофакторною етіологією, провідними патофізіологічними механізмами яких є ламкість і тендітність судинної системи гермінального матриксу в поєднанні з порушенням продукції спинномозкової рідини [6, 7]. При цьому низка вазоактивних речовин, у т.ч. оксид азоту, беруть участь у регуляції саме продукції ліквору [20]. Оксид азоту безперервно синтезується в організмі людини, зокрема в судинному ендотелію. Молекула NO синтезується з гуанідинової групи L-аргініну з вивільненням L-цитруліну, при цьому каталізатором вказаної реакції виступає *eNOS* в присутності молекулярного кисню та необхідних кофакторів. Розлади синтезу NO можуть бути результатом генетично обумовлених порушень

активності *eNOS*. Вважається, що в присутності поліморфних варіантів гену, його ферментна активність може бути порушена [4]. В ендотелії молекула NO відіграє центральну роль у регуляції місцевого артеріального тиску, діючи як вазодилатуючий агент, що забезпечує адекватний кровообіг через тканини. Більше того, вона протидіє речовинам, що мають сильний судинно-звужуючий ефект (наприклад, ендотелін 1, ангіотензин II), пригнічує агрегацію та адгезію тромбоцитів шляхом зменшення продукції фактору активації тромбоцитів (PAF). Молекула NO також захищає стінки судин, інгібуючи окислення ліпідів та інактивує вільні радикали кисню [4].

Роль поліморфізму *eNOS* в патогенезі ВШК досліджено Р. Vannemreddy [14] і С. Poggi [11]. Р. Vannemreddy оцінив зв'язок 786T>C поліморфізму *eNOS* у 124 недоношених афроамериканських новонароджених. Дослідники виявили, що носії С-алелю мають вдвічі більший ризик розвитку ВШК. Проте науковці Careggi University Hospital of Florence (Italy, 2015) не виявили асоціацій між виникненням ВШК та поліморфним генотипом *eNOS*– 786T>C і 894G>T [11]. У роботі Dawid Szpecht зі співавторами [18] показано, що діти з генотипом GT *eNOS* 894G> T, які народжені до 28±6 тижнів вагітності мають в 3–4 рази вищий ризик розвитку ВШК. Також у цій роботі продемонстровано, що у носіїв Т-алелі (гетерозиготи GT та гомозиготи TT) знижена ферментна функція та зменшений синтез NO, що може негативно впливати на стан судинної стінки та зменшення кровотоку [19]. Але, окрім того, NO також відіграє вирішальну роль у рості і захисті судин плоду і новонародженої дитини, тому несприятливі генотипи можуть заважати адекватному розвитку судин та кровотоку. У нашому дослідженні доведено, що 4a/b поліморфізм гену *eNOS* пов'язаний з виникненням летальних випадків при ВШК, так як діти з генетичною моделлю 4aa+4ab&4bb *eNOS* гену мають значно вищий ризик розвитку летального випадку при важкому ВШК.

Висновки

Виявлено фактори ризику, які збільшують шанси передчасно народженої дитини з важкими ВШК мати несприятливі наслідки, насамперед, це респіраторний дистрес III–IV ступеня та генетична модель 4aa+4ab&4bb *eNOS* гену. Доведено, що народження дитини шляхом операції кесаревого розтину зменшує її шанси виникнення летальних випадків.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення порушеного у статті питання.

Література

1. Динамика частоты интравентрикулярных кровоизлияний и их исходов среди преждевременно рожденных детей Полтавской области за 2007–2016 гг. / Е. А. Калюжка, Н. С. Артемова, Н. И. Гасюк [и др.] // *Wiadomości Lekarskie*. – 2017. – Т. LXX. – № 3 (I). – С. 493–499.
2. Коробка О. В. Гостре ураження нирок у доношених новонароджених після асфіксії та роль поліморфізму ACE, AGT2R1, eNOS генів у його розвитку / О. В. Коробка // *Современная педиатрия*. – 2016. – № 4. – С. 109–112.
3. Развитие органных дисфункций у новорожденных при асфиксии / Е. М. Ковальова, В. И. Похилько, Г. А. Соловьева [и др.]. – LAP LAMBERT Academic Publishing RU, 2017. – 128 с.
4. A novel truncated form of eNOS associates with altered vascular function / E. Galluccio, L. Cassina, I. Russo // *Cardiovasc. Res.* – 2014. – Vol. 101. – P. 492–502.
5. Association of maternal hypertension and chorioamnionitis with preterm outcomes / L. Gagliardi, F. Rusconi, R. Bellu [et al.] // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 134. – P. 154–161.
6. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: Mechanism of disease / P. Ballabh // *Pediatric Research*. – 2010. – Vol. 67. – P. 1–8.
7. Ballabh P. Pathogenesis and Prevention of Intraventricular Hemorrhage / P. Ballabh // *Clinics in Perinatology*. – 2014. – Vol. 41. – P. 47–67.
8. Causes and Timing of Death in Extremely Premature Infants from 2000 through 2011 / R. M. Patel, S. Kandefer, M. C. Walsh [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 331–340.
9. Causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care units: a population-based retrospective cohort study / T. Schindler, L. Koller-Smith, K. Lui [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2017. – Vol. 17. – P. 59.
10. Delivery mode and intraventricular hemorrhage risk in very-low-birth-weight infants: Observational data of the German Neonatal Network / A. Humberg, C. Härtel, P. Paul [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017. – Vol. 22 (212). – P. 144–149.
11. Genetic contributions to the development of complications in preterm newborns / C. Poggi, B. Giusti, E. Gozzini // *PLoSOne*. – 2015. – Vol. 10. – P. 1–13.
12. Incidence of periventricular/intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants: a 15-year cohort study / S. T. Marba, J. P. Caldas, L. E. Vinagre [et al.] // *J. Pediatr. (Rio J)*. – 2011. – Vol. 87 (6). – P. 505–511.
13. Influence of gestational age on death and neurodevelopmental outcome in premature infants with severe IVH / R. F. Goldstein, C. M. Cotton, S. Shankaran [et al.] // *J Perinatol*. – 2013. – Vol. 33. – P. 25–32.
14. Is an endothelial nitric oxide synthase gene mutation a risk factor in the origin of intraventricular hemorrhage? / P. Vannemreddy, C. Notarianni, K. Yanamandra [et al.] // *J. Neurosurg. Focus*. – 2010. – Vol. 28. – P. E11.
15. Kamezaki F. Plasma levels of nitric oxide metabolites are markedly reduced in normotensive men with electrocardiographically determined left ventricular hypertrophy Hypertension / F. Kamezaki, M. Tsutsui, M. Takahashio // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 64. – P. 516–522.
16. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network / B. J. Stoll, N. I. Hansen, E. F. Bell [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 126. – P. 443.
17. Preterm infant outcomes in New South Wales and the Australian Capital Territory / S. Bolisetty, N. Legge, B. Bajuk [et al.] // *J. Paediatr. Child H.* – 2015. – Vol. 51. – P. 713–721.
18. Role of endothelial nitric oxide synthase and endothelin-1 polymorphism genes with the pathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm infants / D. Szpecht, J. Gadzinowski, A. Seremak-Mrozikiewicz [et al.] // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7. – P. 42541.
19. The Glu298Asp polymorphism of the NOS 3 gene as a determinant of the baseline production of nitric oxide / B. A. Veldman, W. Spiering, P. A. Doevendans [et al.] // *J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 20. – P. 2023–2027.
20. Toda N. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: recent advances / N. Toda, K. Ayajiki, T. Okamura // *Pharmacol. Rev.* – 2009. – Vol. 61. – P. 62–97.

Дата надходження рукопису до редакції: 13.10.2017 р.

Факторы риска и прогнозирование летальных случаев у недоношенных детей с тяжелыми внутрижелудочковыми кровоизлияниями

Н.С. Артёмова, Е.М. Ковалёва

ВГОЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина

Цель – определить факторы риска, которые ассоциируются с возникновением летальных случаев у недоношенных детей с тяжелыми внутрижелудочковыми кровоизлияниями, разработать прогностическую модель развития таких детей.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование, в которое включены 76 недоношенных детей с тяжелыми внутрижелудочковыми кровоизлияниями. Исследование 4a/b полиморфизма гена eNOS проведено методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции с определением длины рестрикционных фрагментов. Для идентификации достоверных факторов риска использован простой и пошаговый множественный логистический регрессионный анализ.

Результаты. Показано, что у преждевременно рожденных детей с тяжелыми ВЖК при простом логистическом регрессионном анализе существуют достоверные ассоциации между летальными случаями и весом при рождении, гестационным возрастом, введением сурфактанта, пониженным артериальным давлением на 1-е сутки жизни, респираторным дистресс-синдромом III–IV ст., сепсисом и генетической моделью 4aa+4ab&4bb eNOS гена, но при множественном логистическом регрессионном анализе – только с операцией кесарева сечения, весом при рождении, респираторным дистресс-синдромом III–IV ст. и генетической моделью 4aa+4ab&4bb eNOS гена.

Выводы. Респираторный дистресс-синдром III–IV ст. и генетическая модель 4aa+4ab&4bb eNOS гена достоверно увеличивают риск возникновения летального исхода у преждевременно родившегося ребенка с тяжелым внутрижелудочковым кровоизлиянием, а операция кесарева сечения, наоборот, уменьшают такие риски.

Ключевые слова: преждевременно родившийся ребенок, внутрижелудочковые кровоизлияния, 4a/b полиморфизм eNOS-ген, факторы риска, летальные случаи.

Risk factors and prognosis of lethal incidents in premature infants with severe intraventricular haemorrhages

N.S. Artiomova, O.M. Kovalova

HSEEU “Ukrainian Medical Stomatological Academy”, Poltava, Ukraine

Purpose – to establish the risk factors associated with the lethal incidents in premature infants with grade III–IV intraventricular hemorrhages and to develop the predictive model of their occurrence.

Materials and methods. The prospective study was conducted, which included 76 prematurely born infants with severe intraventricular hemorrhages. The study of 4a/b polymorphism of eNOS gene was carried out by the method of allele-specific polymerase chain reaction with determination of the restriction fragments length. Simple and step-by-step multiple logistic regression analysis was used to identify the significant risk factors.

Results. It has been shown that in premature infants with severe intraventricular haemorrhages in the simple logistic regression analysis, there are significant associations between Lethal incidents and birth weight, gestational age, administration of surfactant, reduced blood pressure on the 1st day of life, grade III–IV respiratory distress syndrome, sepsis and the genetic model of 4aa+4ab&4bb of eNOS gene, but in the multiple logistic regression analysis – only with the cesarean section, birth weight, grade III–IV respiratory distress syndrome, and genetic model 4aa+4ab&4bb of eNOS gene.

Conclusions. Grade III–IV respiratory distress syndrome and the genetic model of 4aa+4ab&4bb of eNOS gene significantly increase the risk of lethal incident in a premature infant with severe intraventricular haemorrhages, while the cesarean section reduces this risk.

Key words: premature infant, intraventricular hemorrhage, 4a/b polymorphism of eNOS gene, risk factors, lethal incident.

Відомості про авторів

Артёмова Наталья Сергіївна – асистент кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»; вул. Європейська, 39, м. Полтава, 36000, Україна.

Ковальова Олена Михайлівна – д.мед.н., проф. кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»; вул. Європейська, 39, м. Полтава, 36000, Україна.