

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Міністерство охорони здоров'я України

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

ЧУМАК ОЛЬГА ЮРІЇВНА

УДК: 616 – 092 – 053.2 – 008.9: 611.018.2

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З
МАРКЕРАМИ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ**

14.03.08 – Імунологія та алергологія

І2 – Медицина

І – Охорона здоров'я та соціальне забезпечення

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ О.Ю. Чумак

Науковий керівник: Волоха Алла Петрівна, доктор медичних наук, професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Чумак О.Ю. Особливості імунного статусу у новонароджених дітей з маркерами дисплазії сполучної тканини. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань І – Охорона здоров'я та соціальне забезпечення за спеціальністю І2 – Медицина (спеціалізація 14.03.08 – Імунологія та алергологія). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, м. Київ, 2025.

Дисертаційне дослідження присвячене вирішенню актуальної проблеми сучасної педіатрії та імунології, а саме застосуванню теоретично обґрунтованого превентивного підходу до діагностики імуноопосередкованих захворювань у дітей із маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) шляхом статистичного моделювання індивідуальних прогнозів. Актуальність роботи обумовлена недостатнім вивченням імунологічних аспектів НДСТ у дітей віком 0-36 міс. і відсутністю критеріїв формування груп ризику диспластико-асоційованої патології. Вивчення доклінічних імунних змін при НДСТ має прогностичне значення для педіатричної практики, дозволяючи ідентифікувати ризик майбутніх ускладнень у неонатальному періоді.

У науковій роботі: 1) описано теоретичне підґрунтя дослідження неонатального імунного статусу, порушення якого на тлі НДСТ проявляються імуноопосередкованою патологією в дітей віком 1-36 міс.; 2) визначено діагностичну цінність і запропоновано доступні малоінвазивні маркери НДСТ для новонароджених (локомоторні: антропометричні індекси; вісцеральні: сонометричні серцеві показники; біохімічні: матриксні металопротеїнази – MMPs); 3) досліджено особливості неонатального імунологічного профілю (показники Т-клітинної, В-лімфоцитарної та фагоцитарної ланки імунітету) на тлі ознак НДСТ у дітей і матерів; 4) окреслено вагомі перинатальні предиктори

імунних змін у новонароджених; 5) систематизовано найбільш значущі діагностично-прогностичні маркери НДСТ і пов'язаних імуноопосередкованих захворювань; 6) обґрунтовано та розроблено інтегративну модель прогнозування ризиків НДСТ-асоційованих груп захворювань (автоімунних, алергічних, інфекційних, коморбідних) для дітей віком 1-36 міс.; 7) створено узагальнюючий скринінговий алгоритм для ранньої стратифікації ризиків постнеонатальної захворюваності в дітей із маркерами НДСТ за результатами 36-місячного катамнезу.

Мета дослідження полягала в удосконаленні ранньої діагностики змін імунного статусу у новонароджених дітей із маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини шляхом розробки багатфакторної прикладної моделі.

Дослідження проведено у два етапи. На неонатальному етапі (2018-2020 рр.) обстежено 122 пари «породілля-новонароджених». У матерів вивчено біосоціальні та акушерські показники, локомоторні ознаки НДСТ (гіпермобільність суглобів, антропометричні індекси) і соматичну захворюваність. У новонароджених досліджено захворюваність, локомоторні (антропометричні індекси) та біохімічні маркери НДСТ (ММР-1, тканинний інгібітор ММР-1 – ТІМР-1, їх співвідношення – ММР-1/ТІМР-1), показники клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланок імунітету. Основну групу (n=82) склали діти від матерів з НДСТ та власними ≥ 2 антропометричними маркерами, групу порівняння (n=40) – новонароджені від матерів без ознак НДСТ з нормальними антропометричними індексами. У межах катамнестичного етапу роботи (2018-2023 рр.) здійснено спостереження за 49 дітьми з числа обстежених новонароджених до досягнення ними віку 36 міс. У них вивчено клінічні прояви НДСТ та наявність імуноопосередкованої патології, зокрема алергічних, автоімунних та інфекційних захворювань. Для угруповання інформації було розроблено анкети-опитувальники (Додаток Е).

Протягом дослідження отримано підтвердження прогностично несприятливого впливу НДСТ як у матерів, так і в їхніх дітей на особливості становлення імунної реактивності та якість постнатальної адаптації в цілому. З'ясовано, що поєднання в матерів проявів НДСТ із хронічною інфекційною ($p < 0,001$) та асоційованою соматичною ($p < 0,001$) патологією суттєво погіршує стан клініко-імунологічних показників у новонароджених. Діти від матерів із НДСТ характеризуються нижчим адаптаційним потенціалом, що підтверджується нижчими оцінками за шкалою Апгар ($p < 0,05$), сповільненим відновленням вітальних функцій у перші хвилини життя (14,63% дітей основної групи проти 2,50% у групі порівняння), нижчою вагою при народженні (2000-2499 г; $p < 0,001$ і ≤ 1999 г; $p < 0,05$) та дефіцитом ваги відповідно до гестаційного віку (ГВ).

Водночас з'ясовано, що на тлі диспластичного фону матерів новонароджені мають вищу захворюваність на вроджені аномалії розвитку ($p < 0,001$), асфіксію в пологах ($p < 0,05$), вроджену пневмонію ($p < 0,05$), сповільнення росту та недостатність живлення плода ($p < 0,05$), інтравентрикулярні крововиливи ($p < 0,05$), пологовий травматизм ($p < 0,05$), а також асоціацію ≥ 3 захворювань ($p < 0,01$). Варто зауважити, що НДСТ у породілей опосередковує взаємодію низки материнських (біосоціальних, антропометричних, акушерських) чинників з імунологічними показниками новонароджених, що підтверджено множинними кореляціями між зазначеними параметрами саме в основній групі дослідження.

За відсутності релевантних діагностичних алгоритмів НДСТ для новонароджених та дітей раннього віку вперше в Україні аргументовано доцільність і запропоновано новий неінвазивний метод діагностики доклінічних диспластичних змін. Рекомендований підхід базується на об'єктивних ознаках, а саме: кількісно розрахованих антропометричних індексах, патологічні значення яких свідчать про доліхоморфну тілобудову, та асоційованих із НДСТ сонометричних серцевих показниках (пролапс аортального або трикуспідального

клапана, гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока, розширення кореня аорти, дефект міжшлуночкової перетинки).

Також уперше в Україні для визначення діагностичної цінності та прогностичної значущості біомаркерів НДСТ у новонароджених досліджено сироватковий вміст металоферментів та встановлено їх референтні значення: ММР-1 – 2,72-3,91 нг/мл, ТІМР-1 – 16,08-17,49 нг/мл, індексу ММР-1/ТІМР-1 – 0,16-0,24 ум. од. Крім того, визначено прогностично несприятливі сироваткові значення біомаркерів щодо НДСТ та асоційованих імунообумовлених захворювань: $\text{ММР-1} \geq 4,51$ нг/мл, $\text{ТІМР-1} \leq 16,07$ нг/мл, індекс $\text{ММР-1/ТІМР-1} \geq 0,31$ ум. од.

Важливим аспектом дослідження стало вивчення імунологічного профілю новонароджених, що засвідчило достовірно більшу абсолютну кількість Т-лімфоцитів ($p < 0,05$), цитотоксичних Т-лімфоцитів ($p < 0,05$), тенденцію до більшого вмісту В-лімфоцитів ($0,05 < p < 0,1$), а також нижчі рівні імуноглобулінів (Ig) А ($p < 0,01$) та Ig М ($p < 0,05$) у крові дітей із маркерами НДСТ порівняно з групою порівняння. Це вказує на модифікуючу роль НДСТ у процесі становлення імунного статусу новонароджених, що узгоджується з підсумками катамнезу.

Таким чином, співставлення результатів неонатального обстеження та катамнестичного спостереження вперше в Україні дозволило встановити взаємозв'язок між неонатальними параметрами (клініко-лабораторними маркерами НДСТ та імунологічними показниками) та ризиком подальшого розвитку імуноопосередкованих захворювань у дітей віком 1-36 міс., обстежених у періоді новонародженості.

Виявлено, що в дітей із неонатальними маркерами НДСТ у віці 1-36 міс. достовірно вище захворюваність на харчову алергію ($p < 0,05$), бронхіальну астму ($p < 0,05$), атопічний дерматит ($p < 0,05$), алергічний риніт ($p < 0,05$), ювенільний ідіопатичний артрит ($p < 0,05$), залізодефіцитну анемію ($p < 0,05$), а також вище загальний показник соматичної захворюваності ($p < 0,0001$). Інфекційна захворюваність дітей на тлі проявів НДСТ характеризується більшим

середньорічним числом епізодів гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) ($p < 0,0001$) та гострих кишкових інфекцій (ГКІ) ($p < 0,001$), а також більшою схильністю до клінічної маніфестації гострого RSV-бронхіоліту ($p < 0,05$) та інфекційного моновірусу ($p < 0,05$), ніж у групі порівняння. Звертає на себе увагу висока частота коморбідної ($p < 0,0001$) та асоційованої ($p < 0,05-0,001$) патології в дітей із неонатальними ознаками НДСТ.

Установлені закономірності свідчать про системну взаємодію і вірогідну єдність патогенетичних механізмів диспластичного процесу та змін імунного статусу в обстежених дітей.

Серед неонатальних імунологічних показників окреслено найбільш значущі предиктори імуноопосередкованих захворювань, а саме: $Ig A \leq 0,011$ г/л, $Ig M \leq 0,63$ г/л, лімфоцити $\geq 4,5 \times 10^9$ /л, проліферативна активність лімфоцитів у реакції бласттрансформації $\geq 72\%$, Т-лімфоцити-хелпери $\geq 0,93 \times 10^9$ /л, активовані Т-лімфоцити $\geq 0,78 \times 10^9$ /л, природні кілери $\leq 0,6 \times 10^9$ /л, гранулоцити $\leq 4,25 \times 10^9$ /л, фагоцитарний індекс $\geq 45\%$, фагоцитарна активність нейтрофілів за НСТ-тестом $\geq 19\%$.

Науковою новизною дослідження стала розробка багатофакторної моделі прогнозування ризиків імунообумовленої патології в дітей із маркерами НДСТ на основі створення математичних формул лінійної та логістичної регресії з визначенням прогностичної сили кожного перинатального предиктора. Отримані алгоритми дозволяють розрахувати ймовірність розвитку (%) певної групи захворювань у дітей грудного й раннього віку з урахуванням комплексу вагомих перинатальних чинників, що дозволяє модулювати вплив як окремих предикторів, так і їх комбінації.

На підґрунті підсумків роботи створено інноваційну узагальнену скринінг-схему ризиків постнеонатальної патології в дітей із маркерами НДСТ, що включає оцінку материнських чинників (І етап), неонатальних предикторів (ІІ етап) та стратифікацію груп ризику (ІІІ етап) після періоду новонародженості.

Прикладна значимість дослідження полягає у: впровадженні доступних методів ранньої діагностики диспластикозалежних станів; скороченні часу виявлення НДСТ-асоційованих імунних змін у дітей віком 0-36 міс.; антенатальній ідентифікації груп ризику через інтегративну прогностичну модель. Описаний підхід сприятиме оптимізації цільового постнатального імунологічного супроводу груп ризику з метою запобігання віддаленим наслідкам та покращення якості життя дітей на тлі НДСТ. Результати роботи апробовані в клінічній практиці та освітньому процесі, що підтверджено актами впровадження (*Додаток Ж*).

Ключові слова: немовлята, неонатальний період, діти грудного й раннього віку, імунітет, імунологічні показники, недиференційована дисплазія сполучної тканини, перинатальні чинники, перинатальна патологія, алергічні та автоімунні захворювання, катамнестичне спостереження.

SUMMARY

Chumak O. Yu. Special aspects of the immune status in newborns with markers of connective tissue dysplasia. – Qualifying scientific work submitted as a manuscript.

The thesis for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the field of knowledge I – Health Care and Social Welfare, specialty I2 – Medicine (specialization 14.03.08 – Immunology and Allergology). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, MHU, Kyiv, 2025.

The dissertation research is devoted to solving an urgent problem of modern pediatrics and immunology, namely, the application of a theoretically based preventive approach to diagnosing immune-mediated diseases in children with markers of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) by statistical modeling of individual prognoses. The relevance of the work is due to the insufficient study of immunological aspects of UCTD in children aged 0–36 months and the lack of risk stratification algorithms for dysplasia-associated pathology. The study of prenatal

immune changes in UCTD is of prognostic importance for pediatric practice, allowing to identify the risk of future complications in the neonatal period.

The scientific work: 1) describes the theoretical basis for studying neonatal immune status, disturbances of which against the background of UCTD manifest as immune-mediated pathology in children aged 1–36 months; 2) determines the diagnostic value and proposes accessible, minimally invasive markers of UCTD for newborns (locomotor: anthropometric indices; visceral: sonometric cardiac manifestations; biochemical: matrix metalloproteinases — MMPs); 3) examines the features of neonatal immunological profiles (indicators of T-cell, B-lymphocyte, and phagocytic immunity) depending on UCTD markers in children and mothers; 4) outlines significant perinatal predictors of immune changes in newborns; 5) systematizes the most important diagnostic and prognostic markers of UCTD and associated immune-mediated pathology; 6) substantiates and develops an integrative model for predicting risks of UCTD-associated disease groups (autoimmune, allergic, infectious, comorbid) in children aged 1–36 months; 7) creates a comprehensive screening algorithm for early risk stratification of post-neonatal morbidity in children with UCTD markers based on 36-month follow-up results.

The aim of the study was to develop an algorithm for early diagnosis of changes in immune status in newborns with markers of undifferentiated connective tissue dysplasia by creating a multifactorial model for predicting the manifestation of immune-mediated diseases.

The research was conducted in two stages. During the neonatal stage (2018–2020), 122 "mother-newborn" pairs were examined. Maternal biosocial and obstetric indicators, locomotor signs of UCTD, and somatic morbidity were studied. In newborns, locomotor (anthropometric indices) manifestations and serum biomarkers of UCTD (MMP-1, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 — TIMP-1, their ratio — MMP-1/TIMP-1), morbidity, and indicators of cellular, humoral, and phagocytic immunity were analyzed. The main group (n=82) comprised children of mothers with UCTD and ≥ 2 anthropometric markers, while the control group (n=40) included

newborns of mothers without UCTD signs and with normal anthropometric indices. During the three-year follow-up stage, 49 children from the examined newborns were monitored until 36 months of age. Their clinical manifestations of UCTD and morbidity from allergic, autoimmune, and infectious pathologies were studied. Questionnaires were developed for data grouping (Application E).

The study confirmed the prognostically adverse impact of UCTD in both mothers and their children on immune reactivity development and overall postnatal adaptation quality. It was found that maternal UCTD manifestations combined with chronic infectious ($p<0.001$) and associated somatic ($p<0.001$) pathologies significantly worsen clinical and immunological indicators in newborns. Children of mothers with UCTD exhibit lower adaptive potential, evidenced by lower Apgar scores ($p<0.05$), delayed recovery of vital functions in the first minutes of life (14.63% in the main group vs. 2.50% in controls), lower birth weight (2000–2499 g; $p<0.001$ and ≤ 1999 g; $p<0.05$), and birth weight deficit relative to gestational age.

Additionally, newborns with a maternal dysplastic background showed higher morbidity rates for congenital developmental anomalies ($p<0.001$), birth asphyxia ($p<0.05$), congenital pneumonia ($p<0.05$), growth retardation and fetal malnutrition ($p<0.05$), intraventricular hemorrhage ($p<0.05$), birth trauma ($p<0.05$), and associations of ≥ 3 diseases ($p<0.01$). Importantly, maternal UCTD mediates the interaction of multiple maternal (biosocial, anthropometric, obstetric) factors with neonatal immunological indicators, as confirmed by multiple statistical correlations in the study's main group.

In the absence of relevant diagnostic algorithms for UCTD in newborns and young children, the study for the first time substantiated and proposed a novel non-invasive method for diagnosing prenatal dysplastic changes. The recommended approach is based on objective criteria, including quantitatively calculated anthropometric indices and UCTD-associated sonometric cardiac indicators.

For the first time, the diagnostic and prognostic significance of UCTD biomarkers in newborns was assessed by examining serum metalloenzyme levels.

Optimal neonatal levels of proteolytic enzymes were identified as potential markers for early metabolic imbalances in connective tissue. Prognostically unfavorable serum biomarker thresholds for UCTD and associated immune-mediated pathology were determined: $\text{MMP-1} \geq 4.51 \text{ ng/mL}$, $\text{TIMP-1} \leq 16.07 \text{ ng/mL}$, $\text{MMP-1/TIMP-1 index} \geq 0.31 \text{ conv. units}$.

A key aspect of the study was the analysis of the neonatal immunological profile, which revealed significantly higher absolute counts of T-lymphocytes ($p < 0.05$) and cytotoxic T-lymphocytes ($p < 0.05$), a trend toward higher B-lymphocyte levels ($0.05 < p < 0.1$), and lower IgA ($p < 0.01$) and IgM ($p < 0.05$) levels in children with UCTD markers compared to controls. This indicates the modifying role of UCTD in neonatal immune status development, consistent with follow-up findings.

Thus, correlating neonatal examination results with follow-up data for the first time established a link between neonatal parameters (clinical-laboratory UCTD markers and immunological indicators) and the risk of subsequent immune-mediated diseases in children aged 1–36 months who were examined during the neonatal period.

For the first time, it was demonstrated that children with neonatal UCTD markers aged 1–36 months have significantly higher morbidity rates for food allergies ($p < 0.05$), asthma ($p < 0.05$), atopic dermatitis ($p < 0.05$), allergic rhinitis ($p < 0.05$), juvenile idiopathic arthritis ($p < 0.05$), iron-deficiency anemia ($p < 0.05$), and higher overall somatic pathology rates ($p < 0.0001$). Infectious morbidity in children with UCTD manifestations is characterized by a higher annual incidence of acute respiratory infections ($p < 0.0001$) and acute gastrointestinal infections ($p < 0.001$), as well as greater susceptibility to clinical manifestations of acute RSV bronchiolitis ($p < 0.05$) and infectious mononucleosis ($p < 0.05$) compared to controls. Notably, children with neonatal UCTD markers showed high rates of comorbid ($p < 0.0001$) and associated ($p < 0.05$ – 0.001) pathology.

The identified patterns confirm the systemic interaction and likely unity of pathogenic mechanisms in dysplastic processes and immune status changes in the examined children.

Among neonatal immunological indicators, the most significant predictors of immune-mediated diseases were delineated: $\text{IgA} \leq 0.011 \text{ g/L}$, $\text{IgM} \leq 0.63 \text{ g/L}$, $\text{lymphocytes} \geq 4.5 \times 10^9/\text{L}$, lymphocyte proliferative activity in blast transformation reaction $\geq 72\%$, T-helper lymphocytes $\geq 0.93 \times 10^9/\text{L}$, activated T-lymphocytes $\geq 0.78 \times 10^9/\text{L}$, natural killer cells $\leq 0.6 \times 10^9/\text{L}$, granulocytes $\leq 4.25 \times 10^9/\text{L}$, phagocytic index $\geq 45\%$, and neutrophil phagocytic activity by NBT test $\geq 19\%$.

The scientific novelty of the study includes the development of an integrative multifactorial model for predicting risks of immune-mediated pathology in children with UCTD markers, based on linear and logistic regression formulas. Statistical modeling calculated the prognostic strength of each predefined perinatal predictor. The resulting algorithms enable calculation of the probability (%) of specific disease groups in postnatal children, accounting for a combination of significant factors, allowing modulation of individual or combined predictor impacts.

Based on the study findings, an innovative generalized screening scheme for postneonatal pathology risks in children with UCTD markers was created, comprising maternal factor assessment (Stage I), neonatal predictors (Stage II), and postneonatal risk stratification (Stage III).

The practical significance of the study lies in: implementing accessible methods for early diagnosis of dysplasia-dependent conditions; reducing detection time for UCTD-associated immune changes in children aged 0–36 months; antenatal identification of risk groups through an integrative predictive model. The described approach will optimize targeted postnatal immunological monitoring for at-risk groups to prevent long-term consequences and improve quality of life for children with UCTD. The results have been implemented in clinical practice and education, as confirmed by implementation acts (Application E).

Key words: infants, neonatal period, early-age children, immunity, immunological indicators, undifferentiated connective tissue dysplasia, perinatal factors, perinatal pathology, allergic and autoimmune diseases, follow-up observation.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Чумак ОЮ, Волоха АП. Особливості неонатального періоду у дітей та прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини у їх матерів. Матеріали XV Конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»; 2021 Жовт 12-13; Київ. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;14(1):128. (*Особистий внесок здобувача – збір первинного матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, підготовка матеріалу до друку*).
2. Chumak OYu, Volokha AP. Pathological conditions in newborns against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia in their mothers. Modern Pediatrics. Ukraine. 2021;6(118):25-31. doi: 10.15574/SP.2021.118.25. (*Особистий внесок здобувача – аналіз джерел літератури, розробка дизайну дослідження, підготовка статті до друку*).
3. Чумак ОЮ, Волоха АП. Вивчення взаємозв'язку рівня матриксної металопротеїнази-1 та тканинного інгібітору матриксної металопротеїнази-1 з показниками імунітету в новонароджених дітей. Збірка матеріалів міжнародної наукової конференції «Multidisciplinary challenges in contemporary science: innovations and collaboration»; 2023 Верес 15; Лодзь. 2023:338–343. (*Особистий внесок здобувача – аналіз джерел літератури, оформлення матеріалу до друку*).
4. Чумак ОЮ, Волоха АП. Аналіз кореляцій материнських чинників з показниками клітинного імунітету новонароджених від матерів із недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Збірка матеріалів міжнародної наукової конференції «Global innovations and collaborative solutions in contemporary science»; 2023 Груд 15; Лодзь. 2023:334-338. (*Особистий внесок здобувача – збір, статистична обробка та аналіз матеріалу*).
5. Chumak OYu, Volokha AP. The level of serum matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in newborns from mothers with undifferentiated connective tissue dysplasia. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024; 1(97):64–71. doi: 10.15574/PP.2024.97.64. (*Особистий внесок*

здобувача – збір і статистична обробка первинного матеріалу, розробка дизайну дослідження, узагальнення результатів, підготовка статті до друку).

6. Чумак ОЮ, Волоха АП. Аналіз вмісту сироваткових імуноглобулінів у новонароджених із локомоторними ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Збірка матеріалів XII Міжнародної науково-практичної конференції «Current challenges of science and education»; 2024 Лип 29-31; Берлін. Берлін; 2024:82-86. (*Особистий внесок здобувача – аналіз джерел літератури, збір, статистична обробка, узагальнення результатів*).

7. Чумак ОЮ, Волоха АП. Взаємозв'язок між рівнем сироваткових імуноглобулінів та вмістом окремих матриксних металопротеїназ у крові новонароджених дітей. Proceedings of the 6th International Scientific and Practical Internet Conference «Integration of Education, Science and Business in Modern Environment: Summer Debates»; 2024 Серп 1-2; Дніпро. Дніпро: International Electronic Scientific and Practical Journal «WayScience»; 2024:312- 313. (*Особистий внесок здобувача – аналіз джерел літератури, опрацювання та статистична обробка результатів*).

8. Чумак ОЮ, Волоха А.П. Аналіз інфекційної захворюваності в дітей перших трьох років життя на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Збірка матеріалів VIII Міжнародної наукової конференції «Perspectives of contemporary science: theory and practice»; 2024 Верес 16-18; Львів. Львів; 2024:124-126. (*Особистий внесок здобувача – аналіз джерел літератури, розробка анкет-опитувальників, проведення анкетування, опрацювання та статистична обробка результатів*).

9. Чумак ОЮ, Волоха АП. Особливості інфекційної захворюваності дітей раннього віку з маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Збірка матеріалів Науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченій щорічним Читанням пам'яті академіка Л.В. Громашевського «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біобезпека»; 2024 Жовт 15; Київ. Київ; 2024:165- 168. (*Особистий*

внесок здобувача – аналіз джерел літератури, розробка анкет-опитувальників, проведення анкетування, опрацювання та статистична обробка результатів).

10. Чумак ОЮ, Волоха АП. Аналіз соматичної захворюваності дітей віком 1-36 місяців на тлі проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Збірка матеріалів X Міжнародної наукової конференції «Perspectives of contemporary science: theory and practice»; 2024 Лист 11-13; Львів. Львів;2024:278-281. (*Особистий внесок здобувача – аналіз джерел літератури, розробка анкет-опитувальників, проведення анкетування, опрацювання та статистична обробка результатів).*

11. Чумак ОЮ, Волоха АП. Неонатальна активність біохімічних маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини та захворюваність у дітей віком 1-36 місяців. Proceedings of the VII International Scientific and Theoretical Conference «Advanced discoveries of modern science: experience, approaches and innovations»; 2024 Лист 29; Amsterdam. Амстердам: International Center of Scientific Research // Collection of scientific papers "Scientia"; 2024:138-140. doi: 10.36074/scientia-29.11.2024. (*Особистий внесок здобувача – аналіз джерел літератури, розробка анкет-опитувальників, проведення анкетування, опрацювання та статистична обробка результатів).*

12. Chumak OYu, Volokha AP. Peculiarities of humoral immunity parameters in newborns with markers of undifferentiated connective tissue dysplasia. Modern Pediatrics. Ukraine. 2024;6(142):6-14. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).614. (*Особистий внесок здобувача – аналіз джерел літератури, збір та угрупування первинної інформації, опрацювання та статистична обробка результатів, підготовка статті до друку).*

13. Чумак ОЮ, Волоха АП. Характеристика показників гуморальної ланки імунітету в новонароджених на тлі несприятливих перинатальних чинників. Proceedings of the VII International Scientific and Practical Conference «Scientific practice: modern and classical research methods»; 2025 Лют 14; Бостон. Бостон-Вінниця: Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ»; 2025:389-393. doi:

10.36074/logos-14.02.2025.084. (*Особистий внесок здобувача* – збір первинного матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, підготовка матеріалу до друку).

14. Чумак ОЮ, Волоха АП. Зв'язок окремих неонатальних показників імунітету з інфекційною захворюваністю дітей віком 1-36 місяців. Матеріали ювілейної X науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; 2025 Лют 27; Харків. Харків; 2025:57-59. (*Особистий внесок здобувача* – аналіз джерел літератури, розробка анкет-опитувальників, проведення анкетування, опрацювання та статистична обробка результатів).

15. Чумак ОЮ, Волоха АП. Неонатальні показники імунітету та захворюваність у дітей грудного й раннього віку. Proceedings of the IX Correspondence International Scientific and Practical Conference «An integrated approach To science modernization: Methods, models and Multidisciplinarity»; 2025 March 21; Vinnytsia-Vienna. Inter. Scientific J: Grail of science; 2025;50:806-808. doi: 10.36074/grail-of-science.21.03.2025.11. (*Особистий внесок здобувача* – аналіз джерел літератури, розробка анкет-опитувальників, проведення анкетування, опрацювання та статистична обробка результатів).

16. Chumak OYu, Volokha AP. Comprehensive assessment of the health status of early-age children with undifferentiated connective tissue dysplasia signs. Modern Pediatrics. Ukraine. 2025;1(145):32-41. doi: 10.15574/SP.2025.1(145).3241. (*Особистий внесок здобувача* – збір та угрупування первинної інформації, аналіз джерел літератури, розробка анкет-опитувальників, проведення анкетування, узагальнення результатів, підготовка статті до друку).

17. Чумак ОЮ, Волоха АП. Прогнозування імуноопосередкованих захворювань у дітей віком 1-36 місяців із маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Збірник наукових матеріалів CLV Міжнародної інтернет-конференції «Перспективні напрямки наукових досліджень»; 2025 Трав 25; Чернівці. 2025:56-59. (*Особистий внесок здобувача* – аналіз джерел

літератури, розробка дизайну дослідження, проведення анкетування, статистична обробка та узагальнення отриманих результатів).

18. Чумак ОЮ. Волоха А.П. Стратифікація ризиків постнеонатальної захворюваності в дітей із маркерами із маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Збірник матеріалів IV Міжнародної наукової конференції «Інноваційна наука: пошук відповідей на виклики сучасності»; 2025 Трав 30; Київ. 2025:788-791. doi: 10.62731/mcnd-30.05.2025.020. (*Особистий внесок здобувача* – аналіз первинного матеріалу, проведення анкетування, статистична обробка та узагальнення отриманих результатів, підготовка до друку).

Цю наукову працю присвячую моїй родині: мамі Тамарі Олександрівні, брату Михайлу Юрійовичу, татові Юрію Марковичу, чоловікові Олегу, донці Анастасії, свекру Івану Івановичу. Їхнє терпіння, розуміння, віра в мене та безумовна любов надихали в найскладніші етапи роботи.

Найщирішу подяку висловлюю моєму науковому керівнику доктору медичних наук, професору Аллі Петрівні Волосі за її безцінні поради, критичний погляд, розуміння та професійне керівництво на всьому шляху дослідження, що зробило можливим реалізацію ідеї цієї роботи.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	20
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ НА ТЛІ ОКРЕМИХ НЕСПРИЯТЛИВИХ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ЧИННИКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	31
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	39
2.1 Дизайн і матеріали дослідження, клініко-анамнестичне й анкетопитувальне обстеження груп спостереження.....	39
2.1.1. Дизайн і матеріали дослідження.....	39
2.1.2. Клініко-анамнестичне й анкетопитувальне обстеження матерів та їхніх дітей у неонатальному, грудному й ранньому віці.....	45
2.2. Лабораторно-інструментальні методи обстеження та статистичний аналіз результатів дослідження.....	51
2.2.1. Методи дослідження імунітету у новонароджених із груп спостереження.....	51

2.2.2. Методи дослідження стану сполучної тканини та біоелементів у новонароджених від матерів за наявності та відсутності у них проявів ДСТ.....	55
2.2.3. Ехокардіодоплерографія в новонароджених із груп дослідження...	57
2.2.4. Статистичні методи дослідження.....	59
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРОДІЛЬ З ПРОЯВАМИ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ.....	63
3.1. Клінічна характеристика породілей із груп порівняння.....	63
3.2. Характеристика впливу материнських чинників на стан імунологічних показників у їх новонароджених дітей.....	76
РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОНАРОДЖЕНИХ НА ТЛІ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ЇХ МАТЕРІВ.....	95
4.1. Особливості неонатального періоду та захворюваності новонароджених від матерів із проявами НДСТ.....	95
4.2. Оцінка антропометричних, вісцеральних та біохімічних маркерів НДСТ у новонароджених в залежності від наявності НДСТ у їх матерів..	103
4.3. Характеристика імунного статусу у новонароджених з маркерами НДСТ.....	111
4.4. Оцінка кореляцій фенотипових та лабораторних маркерів НДСТ із показниками імунітету і вмістом біоелементів сироватки крові у новонароджених із груп спостереження.....	122
РОЗДІЛ 5. КАТАМНЕСТИЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З МАРКЕРАМИ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ.....	139
5.1. Особливості фізичного розвитку та оцінка фенотипових проявів НДСТ у обстежених дітей за результатами катамнезу.....	139

5.2. Характеристика захворюваності дітей з маркерами НДСТ на інфекційні, алергічні та автоімунні хвороби за результатами катамнезу...	146
5.3. Зв'язок між неонатальними маркерами НДСТ (локомоторними, серцевими, біохімічними), імунологічними показниками та фенотиповими проявами НДСТ і захворюваністю дітей віком 1-36 місяців.....	150
РОЗДІЛ 6. РОЗРОБКА ПРИКЛАДНОЇ МОДЕЛІ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ЗМІН ІМУННОГО СТАТУСУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З МАРКЕРАМИ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ.....	161
6.1. Обґрунтування алгоритму щодо прогнозування розвитку інфекційних, алергічних та автоімунних захворювань у дітей раннього віку на тлі виявлення у них маркерів НДСТ в неонатальному періоді.....	161
6.2. Розробка схеми скринінгової діагностики та постнеонатальної стратифікації груп ризику щодо імуноопосередкованої патології.....	168
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	172
ВИСНОВКИ.....	189
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	193
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	196
ДОДАТКИ.....	217

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АоК	– аортальний клапан
ВВР	– вроджені вади розвитку
ВЗЗС	– вільна залізовв'язуюча здатність сироватки
ВС/НС	– верхній сегмент/нижній сегмент
ГЗ-ВАП	– гемодинамічно значуща артеріальна протока
ДК/ДТ	– довжина кисті/довжина тіла
ДС/ДТ	– довжина стопи/довжина тіла
ДМПП	– дефект міжпередсердної перетинки
ДМШП	– дефект міжшлуночкової перетинки
ЕДТА	– етилендіамінтетраацетат
ЗЗЗС	– загальна залізовв'язуюча здатність сироватки
КНТ	– коефіцієнт насичення трансферину
ЛА	– легенева артерія
РР/ДТ	– розмах рук/довжина тіла
СМ	– серцевий маркер
ТК	– трикуспідальний клапан
Ум.од.	– умовні одиниці
ФМ	– фен-маркер
ASA (atrial septal aneurysm)	– аневризма міжпередсердної перетинки
CM (cardiac marker)	– серцевий маркер
GRA	– гранулоцити
Ig	– імуноглобулін

IL	– інтерлейкіни
ISD (interventricular septum defect)	– дефект міжшлуночкової перетинки
LYM	– лімфоцити
NBT-test (nitroblue tetrazolium test)	– тест із нітросинім тетразолієм (НСТ)
NEU	– нейтрофіли
-2LL (-2 Log-Likelihood)	– логарифм правдоподібності

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. У контексті сучасного розвитку педіатрії, дитячої імунології та неонатології не втрачає актуальності дослідження чинників, які здатні модулювати становлення неонатального імунітету [60-62, 64, 65, 71, 92, 97, 98, 113, 151, 163, 164]. Останніми роками активно вивчаються механізми та спектр впливу недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) на клініко-імунологічну постнатальну адаптацію та подальший розвиток соматичної патології [3-5, 10, 11, 14, 17, 33, 48, 92, 112, 144, 157, 165]. Наукова зацікавленість зумовлена зростанням поширеності НДСТ в Україні та необхідністю нових діагностичних методів для дітей віком 1-36 міс., оскільки дисфункція сполучної тканини у вагітної обтяжує внутрішньоутробний розвиток та спричиняє системне ураження плоду [18-20, 30, 34, 38, 86, 104, 108, 142, 153-155, 166].

Поширеність НДСТ серед породілей становить близько 33%, з-поміж дітей шкільного віку в країнах Європи – 10-21,5%, а в різних регіонах України у межах 40-86% [2, 3, 5, 6, 20, 30, 136, 142, 152-154, 165]. Надзвичайна розповсюдженість сполучної тканини в організмі та онтогенетична спорідненість її компонентів із клітинами імунної системи обумовлюють формування імунних порушень у дітей із НДСТ [85, 92, 113, 156, 162]. Ці зміни спричиняють розвиток імуноопосередкованих станів та підвищують схильність дітей до інфекційно-запальних захворювань. Відомо, що з НДСТ асоціюються інфекційний, алергічний і автоімунний синдроми [4, 9, 14, 42, 43, 44, 46, 160]. При цьому структурно-функціональні зміни, включаючи імунну систему, на тлі НДСТ починаються на ранніх стадіях онтогенезу, що робить донозологічну діагностику імунних порушень особливо важливою. Втім, діагностика НДСТ та асоційованих захворювань у дітей неонатального й раннього віку утруднена та потребує специфічних методів обстеження.

Отже, актуальність дослідження імунологічних аспектів НДСТ у дітей віком 0-36 місяців обумовлена: її прогредієнтним перебігом із розвитком диспластикозалежних станів; субклінічними імунними змінами, що випереджають клінічні прояви; відсутністю алгоритмів прогнозування асоційованих імуноопосередкованих захворювань. Згідно з концепцією превентивного педіатричного догляду донозологічна діагностика імунних змін при НДСТ має ключове прогностичне значення, дозволяючи ідентифікувати групи ризику і запобігати ускладненням, що забезпечить цільовий імунологічний супровід та покращить якість життя дітей із НДСТ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукову складову дисертації «Особливості імунного статусу у новонароджених з маркерами дисплазії сполучної тканини» здійснено на кафедрі педіатрії, неонатології, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України імені П. Л. Шупика. Державний реєстраційний номер НДР – 0121U100601. Тема дисертації затверджена Вченою радою НУОЗ України імені П. Л. Шупика 27.01.2021 р. (протокол № 1). Дисертацію виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт НУОЗ України імені П. Л. Шупика, кафедри педіатрії, неонатології, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології.

Мета дослідження полягає в удосконаленні ранньої діагностики змін імунного статусу у новонароджених дітей із маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини шляхом розробки багатфакторної прикладної моделі.

Завдання дослідження:

1. Вивчити основні перинатальні чинники (соціальні, соматичні, акушерсько-гінекологічні), а також антропометричні й акушерські маркери НДСТ у породілей, асоційовані з імунологічними показниками новонароджених від матерів із НДСТ.

2. Дослідити фенотипові, вісцеральні та лабораторні ознаки НДСТ, особливості неонатальної захворюваності в дітей із груп обстеження.

3. Вивчити особливості імунного статусу новонароджених від матерів із НДСТ на підставі аналізу показників клітинного та гуморального імунітету.

4. Встановити спрямованість взаємозалежності між імунологічними показниками, клінічними (антропометричні, вісцеральні) та біохімічними (сироватковий вміст ММР-1, ТІМР-1) маркерами НДСТ у новонароджених дітей із груп дослідження.

5. Вивчити вміст біоелементів у сироватці крові та їх кореляцію з показниками імунітету та маркерами НДСТ в обстежених новонароджених дітей.

6. Провести катамнестичне спостереження за дітьми, обстеженими в неонатальному періоді, до віку 36 міс.; встановити кореляцію між маркерами НДСТ, імунологічними показниками в новонароджених та їхньою захворюваністю на інфекційні, алергічні, автоімунні хвороби в грудному й ранньому віці.

7. Створити та обґрунтувати алгоритм ранньої діагностики доклінічних змін імунного статусу в новонароджених дітей із маркерами НДСТ.

Об'єкт дослідження: стан імунітету та метаболізму у новонароджених дітей з маркерами дисплазії сполучної тканини.

Предмет дослідження: показники гуморального та клітинного імунітету, біоелементи, показники метаболізму сполучної тканини, перинатальні чинники ризику в новонароджених дітей з маркерами дисплазії сполучної тканини.

Методи дослідження:

1. *Бібліосемантичний:* проведено статистичний аналіз попередніх досліджень, наукових джерел літератури, електронних ресурсів шляхом автоматизованого пошуку закономірностей; *метод структурованого аналізу:* виконано декомпозицію досліджуваної проблеми на підкатегорії «[НДСТ матері + НДСТ дитини] → [неонатальний дисбаланс ММРs + неонатальні імунні порушення] → асоційовані з НДСТ імуноопосередковані захворювання», стандартизовано критерії оцінки складових дослідження, систематизовано виявлені кореляції шляхом побудови таблиць, скринінг-схеми, алгоритмів, що

відображають причинно-наслідкові зв'язки, узгоджено отримані результати власних досліджень з існуючими відомостями по темі роботи.

2. *Анамнестичний*: збір спадкового, акушерсько-гінекологічного, перинатального анамнезу шляхом ретроспективного аналізу первинної облікової медичної документації; *анкетно-опитувальний*: розроблено клініко-анамнестичні анкети відстеження стану здоров'я дітей від народження до віку 36 міс. та проведено анкетування батьків.

3. *Загально-клінічні*: здійснено антропометричне вимірювання породілей та клінічне обстеження їхніх дітей з періоду новонародженості до досягнення ними віку 36 міс., визначення фенотипових ознак НДСТ, аналіз захворюваності.

4. *Лабораторно-інструментальні*: клінічний аналіз крові; вміст біомаркерів НДСТ (ММР-1, ТІМР-1); концентрація показників клітинного (абсолютна кількість Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, абсолютна кількість і фагоцитарна активність нейтрофілів) та гуморального (рівень В-лімфоцитів, Ig A, Ig M, Ig G) імунітету; вміст біоелементів (Mg^{2+} , P^{5+} , Ca^{2+} , $Fe^{2+/3+}$, КНТ, 333С, В33С); ехокардіодоплерографія.

5. *Статистично-аналітичні*: статистичне спостереження, описові та варіаційні статистики, критерії узгодженості (спряженості), прогнозування (багатофакторний лінійний, логістичний регресійний аналіз, Wald-статистика), ранговий кореляційний аналіз. Методи реалізовані в програмному забезпеченні «IBM SPSS Statistics v.27» (США).

Концептуально **наукова новизна отриманих результатів** полягає у вперше здійсненій розробці багатофакторної прикладної моделі ранньої діагностики змін імунного статусу у новонароджених та прогнозуванні імуноопосередкованих захворювань на тлі маркерів НДСТ, що власне є реалізацією мети дослідження.

У межах дослідницької роботи виявлено нові аспекти, що доповнюють основну концепцію, а саме:

- модифіковано систему наукових поглядів щодо патогенетичної пов'язаності між НДСТ та становленням імунної системи в перинатальному періоді, що розширює розуміння механізмів формування коморбідної та поліморбідної патології на подальших етапах онтогенезу;
- уперше в Україні визначено референтні концентрації біомаркерів НДСТ у новонароджених: ММР-1 – 2,72-3,91 нг/мл, ТІМР-1 – 16,08-17,49 нг/мл, індексу ММР-1/ТІМР-1 – 0,16-0,24 ум. од; а також їх рівні активності, що є прогностично несприятливими щодо імунних змін у неонатальному віці: $\text{ММР-1} \geq 4,51$ нг/мл, $\text{ТІМР-1} \leq 16,07$ нг/мл, $\text{ММР-1/ТІМР-1} \geq 0,31$ ум. од.;
- уперше обґрунтовано доцільність та запропоновано об'єктивізацію діагностики НДСТ в неонатальному періоді шляхом використання комплексу антропометричних (ДК/ДТ, ВС/НС, ДС/ДТ, ІВе, РР/ДТ), сонометричних (пролапс АоК/ТК, ГЗ-ВАП, ДМШП) та біохімічних (ММР-1, ТІМР-1, ММР-1/ТІМР-1) маркерів;
- досліджено та виявлено особливості імунного статусу в новонароджених на тлі НДСТ (більшу абсолютну кількість Т-лімфоцитів, цитотоксичних Т-лімфоцитів, а також нижчі рівні Ig A та Ig M);
- за підсумками катамнестичного спостереження встановлено взаємозв'язок між клініко-лабораторними маркерами НДСТ, показниками імунного статусу в новонароджених та ризиком маніфестації імуноопосередкованих захворювань у віці 1-36 міс.;
- надано інноваційну скринінг-схему постнеонатальної стратифікації груп ризику щодо імуноопосередкованої патології на основі значущих перинатальних предикторів та за допомогою формул розрахунку індивідуального ризику імуноопосередкованих захворювань (автоімунних, алергічних, інфекційних).

Практичне значення отриманих результатів. Наведений в роботі новий неінвазивний метод діагностики НДСТ за допомогою об'єктивних маркерів (антропометричні індекси, сонометричні показники) є бюджетним і доступним для використання в педіатричній практиці. Запропоновані сироваткові

біомаркери (MMP-1, TIMP-1, MMP-1/TIMP-1) мають еквівалентну діагностичну цінність для додаткової ранньої діагностики НДСТ. Такий діагностичний підхід об'єктивізує, спрощує та прискорює виявлення проявів НДСТ у віці 0-36 міс., усуваючи суб'єктивність фенотипових оцінок. Про це свідчить впровадження методики в практику лікарів-педіатрів-неонатологів (*Додаток Ж*).

З метою стратифікації новонароджених із маркерами НДСТ у групи ризику щодо імуноопосередкованої патології для застосування в акушерстві, неонатології та педіатрії рекомендовано наступні маркери: $MMP-1 \geq 4,51$ нг/мл, $MMP-1/TIMP-1 \geq 0,31$ ум. од., $NEU \geq 5,0$ або $\leq 2,5 \times 10^9/л$, $GRA \leq 4,25 \times 10^9/л$, $LYM \geq 4,5 \times 10^9/л$, $CD3+ \geq 1,6 \times 10^9/л$, $CD3+CD8+ \geq 0,76 \times 10^9/л$, $CD3+CD4+ \geq 0,93 \times 10^9/л$, $CD3+HLA-DR \geq 0,78 \times 10^9/л$, $CD16/56 \leq 0,6 \times 10^9/л$, РБТЛ з ФГА $\geq 72\%$, Ig A $\leq 0,011$ г/л, Ig M $\leq 0,63$ г/л, НСТ-тест $\geq 19\%$, ФІ $\geq 45\%$.

Запропоновано індивідуальні інтегративні моделі для розрахунку прогнозу маніфестації автоімунних, алергічних, інфекційних захворювань та коморбідної патології на тлі НДСТ в дітей віком 1-36 міс., що є актуальним для використання в кабінетах катамнезу.

Імплементация наведених положень у клінічну практику лікарів-педіатрів, лікарів-неонатологів, лікарів загальної практики-сімейної медицини сприятиме оптимізації мультидисциплінарного підходу до моніторингу дітей із груп ризику й аргументованому превентивному втручанню дитячого імунолога, що зменшить ймовірність розвитку відтермінованих наслідків у дітей із маркерами НДСТ.

Впровадження результатів дослідження (*Додаток Ж*). Комплексний метод ранньої діагностики НДСТ та асоційованих з нею імунних дисфункцій у новонароджених на основі перинатальних предикторів впроваджено в клінічну практику КП «Обласний перинатальний центр» Рівненської ради (акт впровадження від 31 березня 2025 р.), акушерсько-гінекологічного відділення КНП ММР «Миронівська опорна багатoproфільна лікарня» Київської області (акт впровадження від 28 березня 2025 р.).

Провідні положення дослідження використовуються в освітньому процесі при викладанні профільних освітніх та вибірових компонентів здобувачам вищої освіти IV-VI років навчання, лікарям-інтернам за спеціальностями «Акушерство і гінекологія», «Педіатрія», «Загальна практика-сімейна медицина» на кафедрі акушерства і гінекології та дитячих хвороб (педіатрії) ДЗ «Луганський державний медичний університет» (м. Рівне, акт впровадження від 28 квітня 2025 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є власним науковим дослідженням здобувача. Автором самостійно здійснено патентний пошук, опрацьовано вихідні джерела наукової інформації: нормативні документи, науково-технічну літературу з результатами наукових досліджень, звітні матеріали тощо.

Спільно з науковим керівником сформульовано тему, мету й завдання наукової роботи, а також визначено обсяг дисертації та розроблено її структурований план.

На першому етапі дослідження дисертантом самостійно організовано та за його безпосередньої участі здійснено набір первинного матеріалу, після отримання письмової поінформованої згоди виконано огляд 122 породілей та новонароджених, проведено клінічне обстеження дітей та ретроспективний аналіз первинної медичної документації, інтерпретовано результати додаткових методів дослідження, створено й заповнено облікові карти досліджуваних. На другому етапі роботи разом із науковим керівником визначено обсяг катамнестичного спостереження за дітьми 1-36 міс. та розроблено клініко-анамнестичні анкети-опитувальники. Дисертантом самостійно проведено анкетування батьків 49 дітей, обстежених у неонатальному віці, та водночас, за можливості, проведено клінічне обстеження дітей.

Автором створено електронну базу попередньо систематизованих даних, за допомогою сучасного програмного забезпечення здійснено статистичний аналіз результатів дослідження. Здобувачем самостійно написано та оформлено дисертаційну роботу, сформульовано висновки, її наукову новизну й практичну значущість. Особистий внесок дисертанта освітлено в наукових роботах,

співавтором яких є науковий керівник здобувача професор Волоха А. П. Опубліковані праці мають оригінальний характер.

Апробація результатів дисертації. Основні положення й результати проведеного наукового дослідження були представлені та обговорені на всеукраїнських, міжнародних конференціях, медичних конгресах у форматі доповідей і тез: XV конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 12-13 жовтня 2021 р.); науковому симпозиумі II-ї Всеукраїнської конференції Асоціації дитячих ревматологів України (м. Київ, 26 листопада 2021 р.); міжнародній науковій конференції «Multidisciplinary challenges in contemporary science: innovations and collaboration» (м. Лодзь, 15 вересня 2023 р.); міжнародній науковій конференції «Global innovations and collaborative solutions in contemporary science» (м. Лодзь, 15 грудня 2023 р.); XII міжнародній науково-практичній конференції «Current challenges of science and education» (м. Берлін, 29-31 липня 2024 р.); II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти» (м. Львів, 24-25 жовтня 2024 р.); VI Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Integration of Education, Science and Business in Modern Environment: Summer Debates» (м. Дніпро, 01-02 серпня 2024 р.); VIII Міжнародній науково-практичній конференції «Perspectives of contemporary science: theory and practice» (м. Львів, 16-18 вересня 2024 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біобезпека» (м. Київ, 15 жовтня 2024 р.); X Міжнародній науково-практичній конференції «Perspectives of contemporary science: theory and practice» (м. Львів, 11-13 листопада 2024 р.); VII Міжнародній науковій конференції «Advanced discoveries of modern science: experience, approaches and innovations» (м. Амстердам, 29 листопада 2024 р.); VII Міжнародній науково-практичній конференції «Scientific practice: modern and classical research methods» (м. Бостон,

14 лютого 2025 р.); X науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (м. Харків, 27 лютого 2025 р.); IX дистанційній Міжнародній науковій конференції «An integrated approach to science modernization: methods, models and multidisciplinary» (м. Вінниця-м. Відень, 21 березня 2025 р.); CLV Міжнародній інтернет-конференції «Перспективні напрямки наукових досліджень» (м. Чернівці, 25 травня 2025 р.); IV Міжнародній науковій конференції «Інноваційна наука: пошук відповідей на виклики сучасності» (м. Київ, 30 травня 2025 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 друкованих наукових робіт, з них 3 статті – у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у наукометричній базі Scopus, 1 стаття – у провідному фаховому виданні, рекомендованому МОН України, 14 тез доповідей у матеріалах всеукраїнських та міжнародних наукових конференцій та медичних конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Наукова робота викладена українською мовою та міститься на 243 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація складається з таких структурних елементів: анотації; основної частини, що містить вступ, розділ аналітичного огляду літературних джерел, розділ щодо матеріалів та методів дослідження, 4 розділи з результатами власних досліджень, узагальнені висновки й практичні рекомендації; списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 50 таблицями та 32 рисунками, що візуалізують ключові результати дослідження. Список використаних джерел включає 165 бібліографічних позицій. Дисертація містить 8 додатків.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ НА ТЛІ ОКРЕМИХ НЕСПРИЯТЛИВИХ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ЧИННИКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Сучасна медицина все більше орієнтується на персоналізований підхід до охорони здоров'я дітей, зокрема шляхом впровадження інноваційних неонатальних технологій, які сприяють формуванню імунної резистентності новонародженого та покращують прогнози при перинатальній патології [15, 18, 19, 128, 151]. У науковому сьогоденні залишається актуальним поглиблення знань та прикладних аспектів щодо вивчення спектру впливу різних чинників на імунний статус дітей [29, 60-62, 64, 65, 71, 92, 97, 98, 113, 151, 163, 164].

Імунна система плоду та новонародженого має унікальні особливості, які визначаються як специфікою внутрішньоутробного розвитку, так і адаптацією до позаутробного життя. У процесі формування та дозрівання окремі її компоненти розвиваються нерівномірно та асинхронно, що зумовлює транзиторну фізіологічну недостатність імунної відповіді в перинатальному періоді навіть за умови фізіологічного перебігу вагітності у матері. Тому імунний статус дитини відрізняється найбільшою вразливістю до впливу будь-яких несприятливих чинників саме в перинатальному періоді, особливо на тлі акушерських ускладнень [15, 22, 23, 27, 30, 32, 111, 128, 151].

Відомо, що формування імунної системи починається вже на 3-4 тижні ембріогенезу з диференціювання стовбурових кровотворних клітин у жовтковому мішку, а згодом – у печінці, селезінці, кістковому мозку та тимусі плода [27, 28, 57]. Важливим етапом імуногенезу є міграція Т-лімфоцитів з кісткового мозку до тимусу вже на 7-8 тижні внутрішньоутробного розвитку, де вони проходять процеси диференціювання. Результати досліджень Т-клітинної ланки неонатального імунітету свідчать, що для новонароджених із

фізіологічним перебігом періоду ранньої адаптації характерним є відносно низький рівень Т-лімфоцитів-хелперів при достатній кількості цитотоксичних Т-клітин, що зумовлює знижені значення імунорегуляторного індексу порівняно з дорослими [57, 61, 111, 116]. Крім того, встановлено, що новонароджені схильні до переважання Т-лімфоцитів-хелперів 2-го типу в імунній відповіді над 1-м типом, що має фізіологічне значення, забезпечуючи толерантність до материнських антигенів під час вагітності, але водночас зумовлює підвищену вразливість до інфекційних агентів у неонатальному періоді [27, 28, 57, 152].

Рівень В-лімфоцитів у новонароджених також нижчий порівняно зі старшими віковими групами дітей, при цьому вони мають обмежену здатність до диференціювання в плазматичні клітини та продукції антитіл [122, 130, 132]. В-лімфоцитарна ланка є одним з основних компонентів системи специфічного (адаптивного) імунітету, що забезпечує антитілоопосередкований імунітет [23, 27, 28]. Із джерел літератури відомо, що продукція природних антитіл починається ще у внутрішньоутробному періоді і є провідною лінією захисту плода й новонародженого від вірусів, бактерій та мікробних токсинів до етапу формування адаптивних антитіл [57, 132]. На відміну від адаптивних, природні антитіла продукуються В-лімфоцитами до впливу на організм чужорідних антигенів і складаються переважно з імуноглобулінів М (Ig M), А (Ig A) та G (Ig G) [122, 132, 162]. Імуноглобуліни присутні в сироватці крові, рідинах організму, на слизових оболонках та на поверхні В-лімфоцитів. Пасивний імунітет новонароджених забезпечується переважно наявністю материнських Ig G.

Результати наукових досліджень демонструють здатність новонароджених немовлят продукувати власні Ig M, Ig A та Ig G [65, 66, 71, 97]. Проте варто підкреслити, що важливою умовою антитілоутворення є певна зрілість імунної системи новонародженого, а рівень антитіл може бути мінливим у відповідності до доби життя дитини [57, 91, 109, 118, 130, 150, 161]. Згідно з результатами імунологічних досліджень продукція фетальних імуноглобулінів перебуває на досить низькому рівні при відносно сталому вмісті В-лімфоцитів у крові

новонароджених. Сироватковий вміст Ig A, Ig M, Ig G прямо пропорційно корелює з гестаційним віком (ГВ) на момент народження [65, 66, 71, 91, 97, 109, 130, 133-135]. Це пояснюється обмеженою здатністю плоду до внутрішньоутробної продукції власних Ig A та Ig M через відсутність антигенної стимуляції. А зростання потенціалу до їх антигеннезалежного синтезу відбувається паралельно зі збільшенням ГВ, відображаючи онтогенетичні закономірності дозрівання гуморальної ланки імунної системи [57, 65, 66, 118, 122, 137].

Щодо Ig G, його концентрація у фетальній циркуляції до 28 тижня гестації залишається надзвичайно низькою, через незрілість механізмів трансплацентарного транспорту. Активний транспорт материнських Ig G через плаценту суттєво підвищується після 30-32 тижня [57, 83, 91, 114, 118, 122, 133, 134, 139]. Отже, рівень циркулюючих Ig G у новонароджених є чутливим індикатором функціонального стану фето-плацентарного комплексу протягом внутрішньоутробного розвитку.

Філогенетично найдавнішою ланкою є природжений неспецифічний імунітет, що складається з клітинних (нейтрофільні, еозинофільні, базофільні гранулоцитарні лейкоцити, клітини моноцитарно-макрофагальної системи та натуральні кілери) і гуморальних факторів (гострофазові білки, система комплементу, інтерферони) [57, 64, 111, 119, 140]. На думку провідних вітчизняних та іноземних науковців з дитячої імунології в новонароджених саме фагоцитарна ланка імунітету характеризується найбільшою сталістю показників та меншою сприйнятливістю до впливу загрозливих перинатальних чинників, хоча окремі фахівці дослідили знижені параметри функціональної активності цієї складової імунітету в неонатальному періоді [27, 28, 41, 57, 111, 148, 152, 161].

Серед найбільш досліджених перинатальних факторів, що впливають на імунний статус новонароджених, виділяють хронічні соматичні захворювання матері, патологію вагітності й пологів, медикаментозні втручання, особливості стану внутрішньоутробного плоду на початку пологів, спосіб розродження тощо

[18-20, 34, 35, 42, 71]. Особливу увагу в сучасних наукових роботах приділено впливу морфо-функціональної незрілості на становлення імунологічних показників. Дослідження українських та зарубіжних фахівців демонструють, що в передчасно народжених дітей спостерігається зниження кількості та функціональної активності нейтрофілів, моноцитів, натуральних кілерів, а також порушення продукції антитіл В-лімфоцитами [30, 32, 57, 128, 133, 151]. Діти зі сповільненням росту та недостатністю живлення також мають порушення імунного статусу у вигляді зниженої кількості Т-лімфоцитів-хелперів, дисбалансу рівня прозапальних та протизапальних цитокінів, що створює передумови для розвитку інфекційно-запальних ускладнень у неонатальному періоді.

На сьогодні не викликає сумнівів несприятлива роль внутрішньоутробної гіпоксії в дестабілізації імунологічних показників після народження. У дітей, які перенесли гіпоксію в антенатальному періоді, виявляється зниження кількості та функціональної активності Т-лімфоцитів, порушення співвідношення їх субпопуляцій, зниження фагоцитарної активності нейтрофілів та моноцитів [128, 151, 162].

Увагу привертають дослідження останніх років щодо особливостей неонатальної імунної системи на тлі екстрагенітальної патології матері. Джерела літератури демонструють значний вплив материнської автоімунної патології на імунітет новонароджених через трансплацентарне проникнення автоантитіл та прозапальних цитокінів [79-81]. Діти, народжені від матерів із системним червоним вовчаком, ревматоїдним артритом тощо, мають підвищений ризик розвитку імунологічної дисрегуляції [86, 105, 112, 124, 154]. Материнські IgG автоантитіла можуть циркулювати в організмі дитини до 6-12 місяців, впливаючи на дозрівання популяцій лімфоцитів і формування адаптивного імунітету. У новонароджених від матерів з алергічною патологією дослідники зазначають підвищену активність Т-лімфоцитів-хелперів 2-го типу, збільшення продукції Ig E та цитокінів алергічного профілю (IL-4, IL-5, IL-13), що створює передумови для раннього розвитку atopічних захворювань у дітей.

Останнім часом зростає інтерес науковців до вивчення взаємозв'язку між недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ) та імунними порушеннями. Джерела літератури містять різноманіття визначень та термінів щодо цієї патології. НДСТ – це некласифікована форма спадкового порушення структурно-функціональної організації сполучної тканини, пов'язана з мутацією ферментів або генів білків позаклітинного матриксу, що беруть участь у морфогенезі сполучної тканини [6, 14, 125, 127]. Клінічні прояви НДСТ гетерогенні та відрізняються прогредієнтним перебігом та мультисистемністю ураження через надзвичайну розповсюдженість цієї тканини в організмі. Окремі автори акцентують увагу, що наявність НДСТ спричинює розвиток поєднаних патологічних станів (коморбідних та поліморбідних), а також формування диспластикозалежних порушень [1-3, 7-9, 14, 136, 147]. Надзвичайна розповсюдженість сполучної тканини в організмі та онтогенетична спорідненість її компонентів із клітинами імунної системи обумовлюють формування імунних порушень у дітей із НДСТ [85, 92, 113, 156, 164]. Ці зміни спричиняють розвиток імуноопосередкованих станів та підвищують схильність дітей до інфекційно-запальних захворювань. Відомо, що з НДСТ асоціюються інфекційний, алергічний і автоімунний синдроми [4, 5, 9, 14, 43, 44, 46, 77, 98, 160].

За даними десятирічного патентного пошуку поширеність НДСТ серед породілей становить близько 33%, з-поміж дітей шкільного віку в країнах Європи – 10-21,5%, а в різних регіонах України у межах 40-86% [2, 5, 6, 8, 10, 11, 17, 19, 24, 30-32, 38, 54, 55, 127, 129, 136]. Наукові публікації останніх років присвячені здебільшого вивченню акушерського аспекту НДСТ. Отримані результати вітчизняних та іноземних досліджень демонструють, що наявність НДСТ у жінок підвищує ризик ускладнень перебігу вагітності й пологів, а також ускладнює постнатальну адаптацію дітей із формуванням окремих патологічних станів [18, 20, 30, 34, 60, 62, 95, 123, 149, 152]. Проте недостатньо вивчено вплив материнської НДСТ на спектр маніфестації неонатальних захворювань.

Наукові роботи педіатричного профілю освітлюють насамперед стан взаємозв'язків між вираженістю клініко-біохімічних ознак НДСТ у дітей та підлітків і перебігом диспластикозалежних станів та хвороб [9, 33, 40, 147]. Відомо, що ступінь проявів НДСТ у дітей залежить від поєднання генетичної детермінованості та несприятливого впливу перинатальних чинників та факторів зовнішнього середовища [77, 81, 82, 87, 98]. У неонатальному періоді вираженість зовнішніх диспластичних ознак є зазвичай мінімальною, а репрезентативність їх знаходиться у прямій тісній кореляції з віком дитини [14, 85]. А відтак клінічна ідентифікація НДСТ одразу після народження дитини суттєво ускладнена. Тому є актуальним пошук релевантних методів ранньої діагностики НДСТ та асоційованих з нею імунних порушень.

Згідно з іноземними науковими джерелами до маркерів НДСТ належать специфічні протеолітичні ферменти позаклітинного матриксу [89, 92, 103, 106, 108]. У зв'язку з цим для детекції порушень метаболізму сполучної тканини у новонароджених надзвичайно важливим є дослідження активності специфічних сироваткових біомаркерів НДСТ, передусім матриксних металопротеїназ (Matrix Metalloproteinases – MMPs) та їх селективних тканинних інгібіторів (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases – TIMPs). MMPs представляють родину екстрацелюлярних цинк-залежних ендопептидаз, основною функцією яких є деградація практично всіх складових позаклітинного матриксу (колагенових волокон, еластину, фібронектину, протеогліканових комплексів, глікопротеїнових структур тощо). За даними міжнародних та національних наукових досліджень це сімейство включає 28 ферментів, серед яких 24 експресуються в людських тканинах. MMPs класифікуються як колагенази (MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-18), желатинази (MMP-2, MMP-9), стромелізини (MMP-3, MMP-10, MMP-11, MMP-19), матрилізини (MMP-7, MMP-26) та мембранні MMP [115, 143, 159].

Сучасні наукові дані підтверджують синтез MMPs клітинами мононуклеарно-фагоцитарної системи, ендотеліоцитами, епітеліальними та гладком'язовими клітинними елементами [89, 92, 103, 159]. Ці металоферменти

беруть активну участь у численних біологічних процесах, включаючи реструктуризацію компонентів сполучної тканини, морфогенетичні перетворення та запальні реакції. Додатково, через каскад біохімічних взаємодій MMPs мають здатність регулювати процеси апоптозу, клітинну проліферацію та диференціацію, а також модулювати імунобіологічну резистентність організму [93, 108]. Контроль активності MMPs забезпечується їх ендogenous TIMPs, які здатні пригнічувати активність визначених класів MMP та обмежувати біохімічні ефекти цих металоферментів. Характерною особливістю TIMPs є відсутність високої типологічної специфічності, оскільки кожен тканинний інгібітор здатен інактивувати кілька різних MMPs. Рівновага між металопротеїназами та їхніми інгібіторами підтримує гомеостаз метаболізму сполучної тканини та інших біологічних процесів, тоді як дисбаланс у системі цих ендopeптидаз спричиняє виникнення та прогресування численних патологічних станів. Проте на тепер недостатньо з'ясовано діагностичну та прогностичну цінність MMPs щодо НДСТ та імуноопосередкованих станів.

Таким чином, сучасні дослідження імунної системи новонароджених свідчать про певні її особливості, які забезпечують оптимальний рівень постнатальної адаптації. У свою чергу, ці особливості зумовлюють підвищену вразливість новонароджених до патогенних впливів, що створює передумови для подальшого вивчення механізмів взаємодії значущих перинатальних чинників та імунологічних показників саме в неонатальному періоді.

Доклінічна діагностика імунних порушень відповідає сучасній концепції превентивної медицини, яка передбачає виявлення патологічних змін на ранніх, оборотних стадіях. Ключове значення цей підхід набуває для новонароджених, оскільки порушення імунного статусу в цьому віці може слугувати предиктором розвитку серйозних ускладнень. Своєчасна ідентифікація несприятливих перинатальних чинників, раннє виявлення порушень клініко-імунологічної адаптації в новонароджених і дітей раннього віку та своєчасна корекція значно знижують ризик розвитку хронічних захворювань у подальшому. У контексті

світових тенденцій щодо превентивного педіатричного догляду важливим напрямком сучасних досліджень уявляється своєчасна стратифікація ризиків, пов'язаних із НДСТ, та розробка індивідуальних прогностичних алгоритмів щодо імуноопосередкованої патології.

Отже, комплексний аналіз наукової літератури дозволив окреслити ключові невизначені на сьогодні аспекти: обмежена кількість досліджень щодо особливостей імунної системи в новонароджених із маркерами НДСТ; відсутність доступних економічних методів ранньої діагностики НДСТ; недостатня вивченість ролі НДСТ у модуляції неонатального імунного статусу; суперечливі дані щодо зв'язку біомаркерів НДСТ та імунологічних показників у новонароджених; відсутність алгоритмів прогнозування диспластичозалежної патології в дітей раннього віку.

Перспективними напрямками нашого дослідження стали наступні:

- 1) визначення клініко-лабораторних маркерів НДСТ у новонароджених;
- 2) дослідження імунологічного профілю в дітей неонатального віку в залежності від виявлення в них та їхніх матерів ознак НДСТ;
- 3) встановлення інформативних перинатальних предикторів щодо змін у показниках різних ланок імунітету новонароджених на тлі НДСТ;
- 4) аналіз взаємозалежностей між станом клініко-лабораторних маркерів НДСТ, імунологічними показниками у новонароджених та подальшим розвитком імуноопосередкованих захворювань шляхом катамнестичного спостереження за обстеженими дітьми до досягнення ними 36-місячного віку.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн і матеріали дослідження, клініко-анамнестичне й анкетно-опитувальне обстеження груп спостереження

2.1.1. Дизайн і матеріали дослідження

Проведене наукове дослідження є аналітично-обсерваційним із комбінацією когортного дизайну та методу «випадок-контроль», а також із поєднанням проспективного й ретроспективного аналізу показників у групах спостереження.

Наукову складову дисертаційної роботи виконано на кафедрі педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України імені П. Л. Шупика. Клінічну частину дослідження здійснено протягом 2018-2023 рр. на базі пологового відділення, ЦПМСД № 1 та дитячого соматичного відділення КНП «Рубіжанська центральна міська лікарня», пологового відділення КНП «Лисичанська багатoproфільна лікарня», а також дитячого соматичного відділення КУ «Кремінська центральна районна лікарня» (Луганська область, Україна). Лабораторно-інструментальні обстеження виконані в сертифікованих лабораторіях медичних центрів ТОВ «Мікротестлаб» (м. Рубіжне) у співпраці з ТОВ «Торговий дім «ОМЕГА» (м. Київ), ТОВ «Клініко-діагностичний центр «Фармбіотест» (м. Рубіжне), ТОВ «Сінево-Україна» (м. Сєверодонецьк). Копії свідоцтв про перевірку засобів вимірювальної техніки та атестацію лабораторій надано до метрологічного відділу НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Дослідження проведено відповідно до встановлених вимог Гельсінкської Декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження (1964-2013 рр.),

Женевської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1948-2006 рр.), Положення про захист прав і конфіденційності пацієнта (1993 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.) [16]. Також дотримані етичні норми щодо захисту безпеки, здоров'я та гідності учасників дослідження, збереження недоторканості приватного життя й конфіденційності особистих даних. Враховано основні положення національних документів, зокрема Статуту Української асоціації з біоетики, Настанови з клінічних досліджень МОЗ України (2005 р.), Положення з питань етики МОЗ України (2006 р.), Всеукраїнського етичного кодексу лікаря (2009 р.) та Конституції України (статті 3, 21, 24, 28, 32). Методологія дослідження відповідає міжнародним стандартам GLP (1992 р.), CLP (2002 р.) і ICH. Матеріали дослідження було розглянуто та схвалено Комісією з питань етики НУОЗ України імені П. Л. Шупика (протокол засідання комісії з питань етики №1 від 11.01.2021 р., голова комісії – професор Пустовіт С. В.). Конфіденційність особистих даних забезпечена шляхом шифрування усіх учасників дослідження.

Досліджувані породіллі були проінформовані про мету, завдання та обсяг дослідження; надали письмову згоду на клінічне, лабораторно-інструментальне обстеження своїх дітей, а також на оприлюднення та публікацію узагальнених результатів.

Для досягнення поставленої мети було розроблено дизайн дисертаційного дослідження (*Рис. 2.1, Рис. 2.2*), який демонструє об'єм, концептуальні напрямки та етапи дослідницької роботи, а також обрані методи обстеження для вирішення завдань і кореляції, встановлені між вивченими показниками.

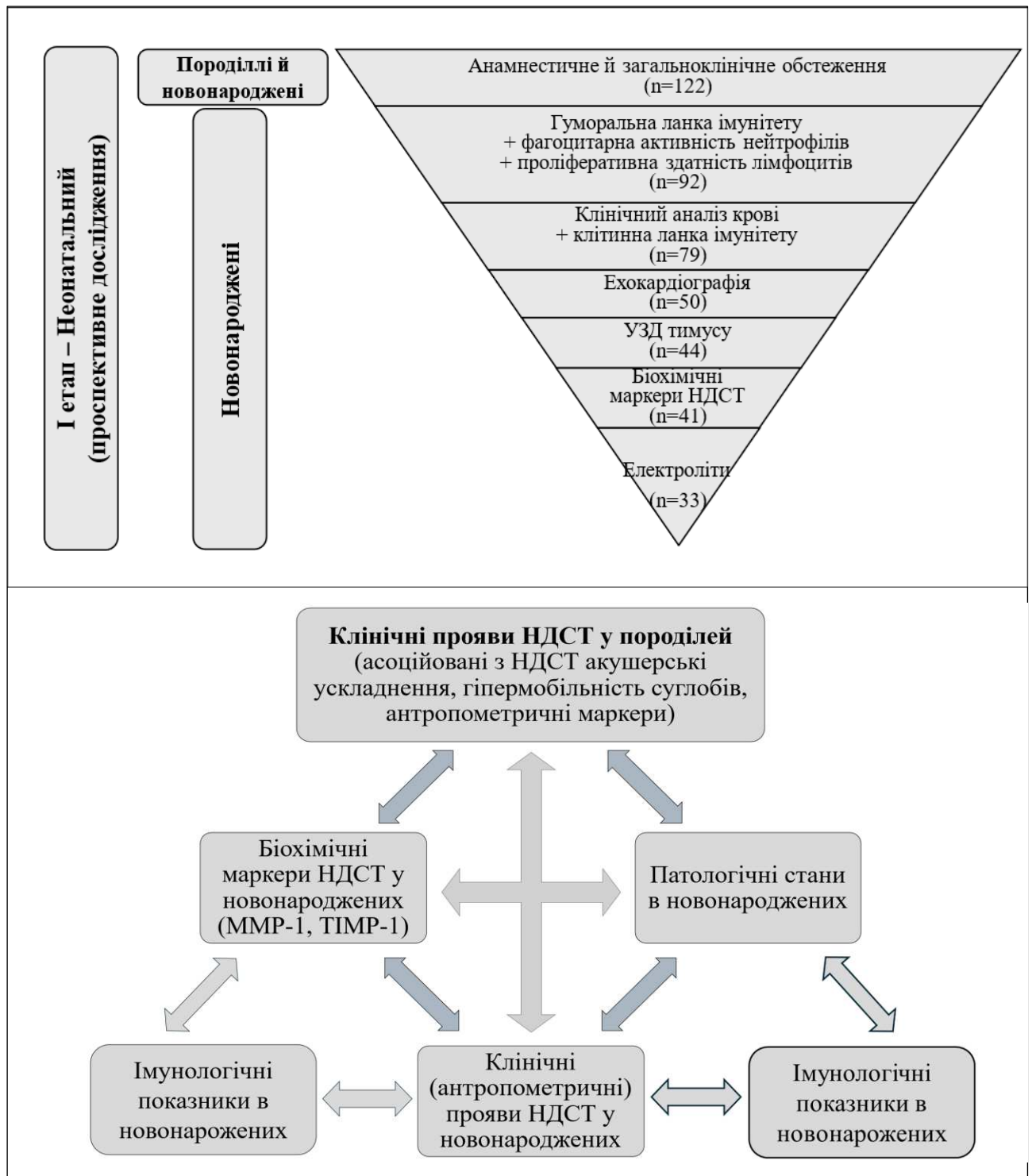


Рис. 2.1. Провідні напрямки проведення I етапу дослідження і кореляцій між вивченими показниками.

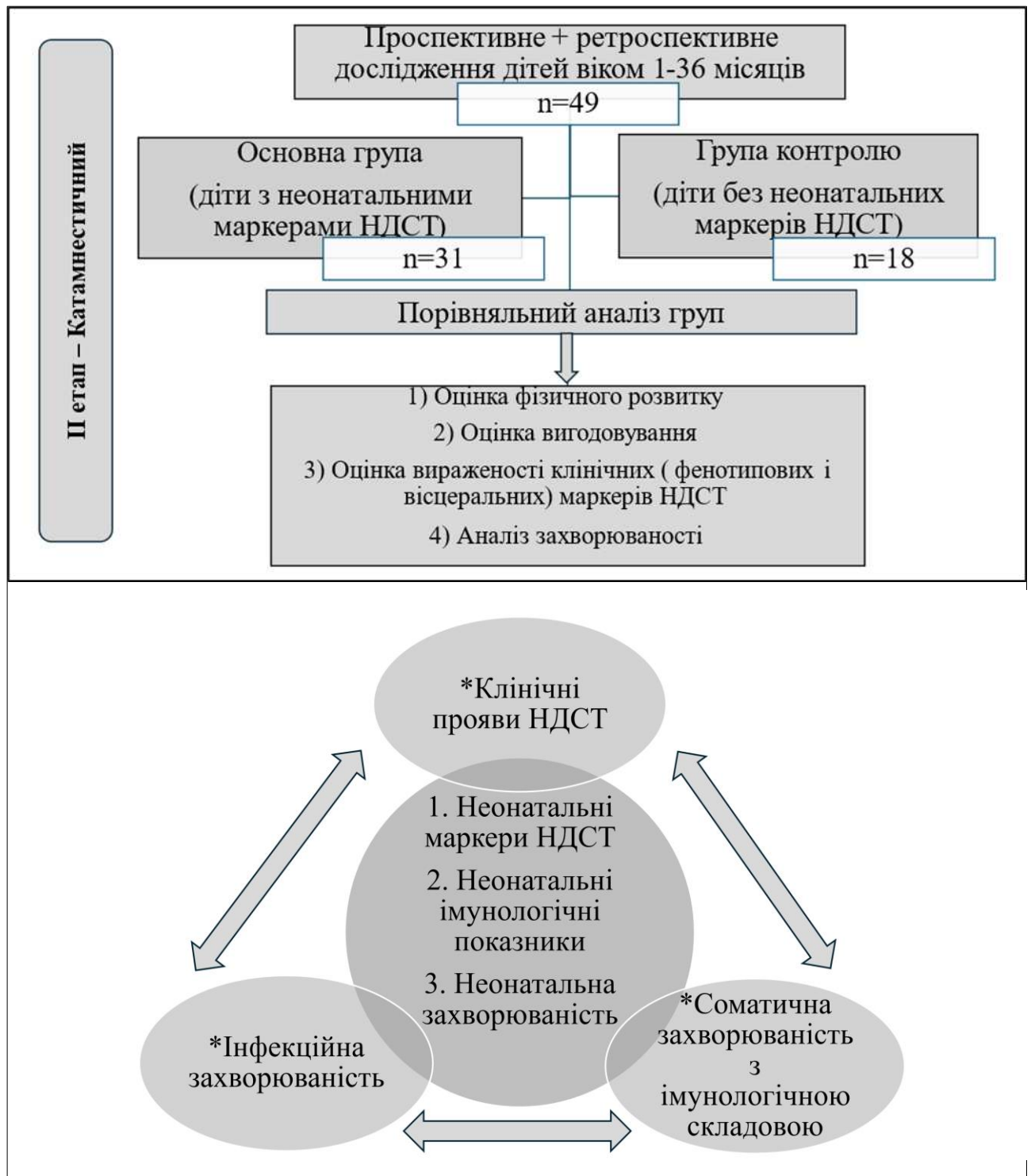


Рис. 2.2. Провідні напрямки проведення II етапу дослідження і кореляцій між вивченими показниками.

Примітка: * – діти віком 1-36 місяців.

Клінічну частину дисертаційної роботи виконано в два етапи. На I (неонатальному) етапі було здійснено когортне проспективне обстеження 122 пар

«породілля-новонароджений». Дослідження проведене в пологових відділеннях центральних міських лікарень м. Рубіжного та м. Лисичанська Луганської області (Україна) упродовж 2018-2020 років. Серед новонароджених було 55 (45,1%) хлопчиків і 67 (54,9%) дівчаток, 79 (64,8%) доношених і 43 (35,2%) передчасно народжених малюка. Дітей, народжених через природні пологові шляхи, було 70 (57,4%), а шляхом кесарського розтину – 52 (42,6%). Від I пологів народилось 55 (45,1%) немовлят, від ≥ 2 пологів за порядком – 67 (54,9%). Досліджувані діти мали гестаційний вік (ГВ) 28-42 тижні, масу тіла (МТ) – 1270-4070 г, довжину тіла (ДТ) – 36-56 см. Клінічне обстеження дітей проведено протягом перших двох тижнів життя, лабораторні дослідження здійснено між 3-ю та 10-ю добою життя.

З метою комплексного аналізу клініко-анамнестичного статусу новонароджених обстеження проведено згідно з чинними клінічними настановами й стандартами неонатальної медичної допомоги та з використанням спеціально розроблених облікових карт дисертаційного дослідження, у яких містилися зібрані та опрацьовані в ході роботи матеріали.

Критерії включення дітей до I етапу дослідження були наступні: 1) ГВ більше 28 тижнів; 2) МТ – з 1000 г по 4070 г; 3) наявність інформованої згоди матері на проведення наукового дослідження для кожної дитини. Не залучались до обстеження діти з наявністю наступних ускладнень: серцево-судинна недостатність III ст., мозкова кома будь-якої важкості, анемія II-III ст., термінальний стан. Щодо матерів, то не включалися до груп спостереження породіллі з ВІЛ-інфекцією, активною формою туберкульозу легень, гострими психозами та в стані декомпенсації вітальних функцій. Крім того, діти виключались із дослідження на будь-якому етапі в разі погіршення їх стану протягом неонатального періоду, офіційної відмови матері від дитини та при відмові жінок від обстеження своїх дітей.

На II етапі дослідження протягом 2018-2023 рр. було здійснено проспективне катамнестичне спостереження за частиною обстежених у неонатальному періоді дітей за принципом «випадок-контроль» від моменту їх

виписки з акушерського стаціонару до віку повних 36 місяців. Діти обстежувались на базі ЦПМСД № 1 м. Рубіжного, дитячих соматичних відділень КНП «Рубіжанська ЦМЛ» та КУ «Кремінська ЦРЛ». Критеріями включення дітей до катамнестичного етапу дослідження були: 1) інформована згода батьків на спостереження за розвитком дитини до 3-річного віку, отримана на I етапі дослідження; 2) згода батьків на заповнення анкет-опитувальників; 3) фізична можливість динамічного моніторингу за станом здоров'я дитини протягом перших 3-х років життя, зокрема доступ до медичної документації, можливість спілкування з батьками в месенджерах і за допомогою відео- й аудіозв'язку тощо. Зворотній відгук батьків на подальше спостереження за дітьми склав 40,2%. Таким чином, до II етапу дослідження увійшло 49 дітей віком 1-36 місяців.

Для виконання завдань наукової роботи нами було задіяно наступні методи дослідження:

1. бібліосемантичний;
2. метод структурного аналізу;
3. анамнестичний (материнські чинники, перинатальний анамнез);
4. анкетно-опитувальний (особливості розвитку і захворюваності дітей віком 1-36 місяців);
5. загально-клінічні методи (фізикальне обстеження новонароджених: оцінка за шкалою Апгар, Балард, Довнес, визначення антропометричних індексів, оцінка в матерів гіпермобільності суглобів за шкалою Бейтона, антропометричних маркерів НДСТ);
6. лабораторні: клінічний аналіз крові; серологічні (визначення рівня матриксної металопротеїнази-1 і тканинного інгібітору матриксної металопротеїнази-1, вмісту Mg, Fe, P, Ca); визначення показників клітинного (абсолютна кількість Т-лімфоцитів та співвідношення їх субпопуляцій, абсолютна кількість і фагоцитарна активність нейтрофілів) та гуморального (рівень IgA, IgM, IgG) імунітету;
7. інструментальні (ехокардіодоплерографія);

8. статистично-аналітичні методи (статистичне спостереження, описові та варіаційні статистики, критерії узгодженості (спряженості), кореляційно-регресійний аналіз, ранговий кореляційний аналіз, прогнозування, Wald-статистика).

Здійснено ретроспективний аналіз первинної облікової документації:

- матерів-породілей (обмінні карти пологового будинку, пологового відділення лікарні (форма №113/о), журнали запису пологів у стаціонарі (форма № 010/о), історії вагітності й пологів (форма № 096/о));
- новонароджених дітей (журнали обліку новонароджених у відділенні (форма № 102/о), медичні карти розвитку новонароджених (форма № 097/о), виписки із карт розвитку новонароджених (форма № 097-1/о));
- дітей віком 1-36 місяців (медичні карти стаціонарного хворого (форма № 003/о), історії розвитку дитини (форма № 112/о).

2.1.2. Клініко-анамнестичне й анкетно-опитувальне обстеження матерів та їхніх дітей у неонатальному, грудному й ранньому віці

Жінок із груп спостереження обстежено у відповідності до наказу МОЗ України від 26.01.2022 р. № 170 «Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фізіологічні пологи». У 122 обстежених породілей віком від 16 до 44 років вивчено окремі клініко-анамнестичні показники: освіта, проживання, працевлаштування, МТ, зріст і обвід грудей на момент першого відвідування жіночої консультації, систолічний і діастолічний артеріальний тиск та рівень HGB. Враховано дані до та під час вагітності щодо соматичної захворюваності на ВВР, анемію, артеріальну гіпертензію, соматоформну вегетативну дисфункцію (СВД), автоімунні (автоімунний тиреоїдит, хр. гломерулонефрит, геморагічний васкуліт, системний червоний вовчак), алергічні (алергічний риніт, медикаментозна алергія, хр.

кропив'янка, бронхіальна астма), ендокринні (ожиріння, дифузний токсичний зоб, гіпотиреоз) та інфекційні хвороби.

Для виявлення об'єктивних ознак НДСТ у жінок визначалась наявність доліхостеномелії (подовження кінцівок) і гіпермобільності суглобів, адже відомо, що переважання поздовжніх розмірів тіла у поєднанні з підвищеною рухливістю суглобів є визнаними локомоторними кількісними маркерами НДСТ [47, 48, 77, 95, 138]. Доліхостеномелію виявляли за допомогою попередньо розрахованих антропометричних індексів, а саме: співвідношення розмах рук/зріст (РР/З), довжина кисті/зріст (ДК/З), довжина стопи/зріст (ДС/З), індекс МТ (ІМТ) та інтегральний індекс Вервека (ІВе – співвідношення ДТ до подвоєної суми МТ та обводу грудної клітки). Отже, критеріями доліхостеномелії в досліджуваних жінок вважались такі значення: $РР/З > 1,05$, $ДК/З > 0,11$, $ДС/З > 0,15$, $ІВе > 1,25$ [21, 85, 112]. Гіпермобільність суглобів (ГС) діагностувалася у разі нарахування ≥ 4 балів за шкалою Бейтона (ШБ) [84, 95, 99, 121, 131]. Наявність арахнодактилії визначено за позитивним тестом великого пальця (виступ великого пальця кисті за межі V п'ясної кістки при вкладанні його впоперек своєї долоні), відомого як симптом Штейнберга; індексом зап'ястка (можливість охоплення пацієнтом свого зап'ястка мізинцем і великим пальцем протилежної руки), симптом Уолкера-Мердока, і їх поєднанням [52, 138, 158].

Проаналізовано показники акушерсько-гінекологічного анамнезу: паритет вагітності й пологів, спосіб розродження, термін вагітності, результат попередніх вагітностей (самовільний аборт, штучний аборт, пологи, мертвонародження), передлежання плода, наявність гінекологічних захворювань до та під час вагітності (аднексит, бактеріальний вагіноз, поліпи та ерозії шийки матки, кісти яєчників).

Акушерський статус вивчено з акцентом на асоційовані з НДСТ ускладнення вагітності й пологів, які вважаються акушерськими маркерами НДСТ у породілей [19, 20, 30, 64, 95, 96, 142, 149, 164, 165]. Враховано набряки вагітних, багатоводдя, прогресування варикозної хвороби (ВХ) під час вагітності,

плацентарну дисфункцію (ПД), передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО), загрозу передчасних пологів (ЗПП), первинну слабкість пологової діяльності, стрімкі пологи, акушерський травматизм (розриви промежини і шийки матки) і поєднання ≥ 3 ускладнень одночасно. Серед інших акушерських ускладнень, не пов'язаних з НДСТ фіксувалися патологія плаценти й пуповини (єдина артерія пуповини, гіперплазія й гіпоплазія плаценти, передлежання плаценти), прееклампсія, гестоз, маловоддя.

Згідно з вищезазначеними локомоторними й акушерськими ознаками оцінювався ступінь експресії НДСТ у породілей, що використано для подальшого розподілу їх на групи дослідження. Таким чином, наявність НДСТ у жінок ідентифіковано при реєстрації ≥ 3 з-поміж цих кількісних і якісних критеріїв. Відповідно, матері були розподілені на 2 групи: основна група (n=82) – жінки з НДСТ, група порівняння (n=40) – породіллі, у яких не було діагностовано достатньої кількості ознак НДСТ [96]. Додатково створено підгрупи: 1) за наявністю (I підгрупа) і відсутністю (0 підгрупа) НДСТ-асоційованих акушерських ускладнень; 2) за ранжуванням паритету пологів (I підгрупа – I-ші пологи, II підгрупа – II-і та більше пологів).

Клінічні діагнози в новонароджених дітей було встановлено згідно з чинними медико-технологічними документами, а саме: наказом МОЗ України від 05.05.2021 р. № 873 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей», наказом МОЗ України від 27.04.2023 р. № 783 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги «Жовтяниця новонароджених дітей», наказом МОЗ України від 28.01.2022 р. № 182 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Некротизуючий ентероколіт у передчасно народжених дітей», оновленим клінічним протоколом від 29.12.2019 р. «Реанімація та післяреанімаційна допомога новонародженим».

У 122 новонароджених дітей проаналізовано показники перинатального анамнезу, як-от спосіб розродження, стать, МТ та ДТ при народженні, стан постнатальної адаптації згідно з бальною оцінкою шкали Апгар, ГВ за шкалою Балард. Для аналізу фізичного розвитку визначали відповідність МТ до ГВ за центильними таблицями встановленого зразку згідно із чинним «Протоколом медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні». Ступінь важкості дихальних розладів (у разі їх наявності) встановлювали за шкалою Довнес. Зважаючи на слабку вираженість якісних зовнішніх проявів сполучнотканинної дисфункції і, відповідно, їх низьку діагностичну цінність у неонатальному періоді, за діагностичні критерії НДСТ у новонароджених нами було обрано девіацію числових значень антропометричних індексів від норми. На підставі результатів вимірювань розраховано індекси: ІМТ, ІВе, розмах рук/довжина тіла (РР/ДТ), довжина кисті/довжина тіла (ДК/ДТ), довжина стопи/ довжина тіла (ДС/ДТ), довжина верхнього сегменту тіла/довжина нижнього сегменту тіла (ВС/НС) [47, 48, 77, 82, 95]. Таким чином, кількісними ознаками НДСТ в обстежених новонароджених вважались наступні значення обчислених пропорцій: $РР/ДТ > 1,03$, $ВС/НС < 1,0$ (для дітей від 0 до 5 років), $ДК/ДТ > 0,11$, $ДС/ДТ > 0,15$, $ІВе > 1,25$ [21, 77, 138, 97].

Згідно з даними облікових медичних документів, результатами об'єктивного клінічного обстеження, лабораторно-інструментального дослідження, консультацій вузьких фахівців у дітей діагностували наявність неонатальної енцефалопатії, вродженої пневмонії, дефекту міжшлуночкової перетинки (ДМШП), затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), дихальних розладів, асфіксії в пологах, інтравентрикулярних крововиливів (ІВК) І-ІІ ступеня, неонатальної жовтяниці, некротизуючого ентероколіту.

Враховуючи розподіл матерів, до основної групи дослідження (n=82) увійшли діти від матерів із проявами НДСТ, а до групи порівняння (n=40) – діти від матерів без ознак НДСТ. З огляду на наявність кількісних маркерів НДСТ

власне у новонароджених (незалежно від розподілу матерів) основну групу спостереження ($n=82$) склали діти з реєстрацією ≥ 2 антропометричних маркерів, а групу порівняння ($n=40$) – діти з відсутністю відхилення від норми жодного з локомоторних маркерів НДСТ. Для статистичного аналізу первинних цифрових даних здійснено додаткові розподіли новонароджених з попереднім кодуванням якісних ознак і трансформацією їх у номінальні шкали. Було виділено статистичні підгрупи: 1) за статтю: дівчатка / хлопчики; 2) за ГВ: доношені новонароджені (ГВ=37-42 тижня) / передчасно народжені (ГВ ≤ 36 тижнів); 3) за способом розродження: народжені природним шляхом / народжені шляхом кесарського розтину; 4) за паритетом пологів у матері: народжені від I-х пологів / народжені від II-х та більше пологів; 5) за МТ: діти з МТ ≥ 2500 г / 2499-2000 г / ≤ 1999 г.; 6) за визначеною медіаною (Ме) значень ДТ: діти з ДТ ≤ 47 см / ДТ ≥ 48 см; 7) за наявністю та відсутністю захворювань і патологічних станів перинатального періоду.

Для моніторингу розвитку й захворюваності частини дітей ($n=49$) після виписки з акушерських стаціонарів до досягнення віку 36 місяців нами було розроблено клініко-анамнестичні анкети-опитувальники (*Додаток Е*), що містили інтегровану інформацію щодо фізичного розвитку, виду вигодовування, захворюваності на інфекційні та/або соматичні хвороби, наявності фенотипових ознак НДСТ. Рівень і гармонійність фізичного розвитку встановлювали згідно з графіками ВООЗ Уніфікованого протоколу «Інтегроване ведення хвороб дитячого віку» від 14.09.2021 р. та відповідно до «Критеріїв оцінювання фізичного розвитку дітей віком до 18 років» від 13.09.2024 р. Серед інфекційних хвороб реєстрували гострі респіраторні інфекції (ГРІ) (ринофарингіт, тонзилофарингіт, ларингіт, ларинготрахеїт, бронхіт, бронхіоліт, пневмонія), гострі кишкові інфекції (ГКІ), інфекції сечовидільних шляхів (ІСВШ) із фіксацією кількості документально підтверджених епізодів за рік. Окремо враховували верифіковані випадки інфекційного моновірусу (ІМ) та гострого бронхіоліту, спричиненого респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV). Також у

дітей грудного й раннього віку вивчали хронічні захворювання: залізодефіцитну анемію (ЗДА), білково-енергетичну недостатність (БЕН), автоімунні захворювання (ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру (ІТП), гострий гломерулонефрит (ГГН), ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА)), алергічні захворювання (бронхіальну астму (БА), атопічний дерматит (АД), алергічний риніт (АР), харчову алергію (ХА)).

Для оцінювання фенотипових ознак НДСТ у дітей із груп катамнестичного спостереження нами розроблено фенотипові карти (*Додаток Д*) з реєстрацією головних і другорядних фенотипових маркерів (ФМ) НДСТ за модифікованими критеріями Т. Мілковської-Димітрової та А. Каракашева з урахуванням їх адаптації для діагностики в ранньому віці [5, 82, 29, 37, 56, 98]. Серед відомих ФМ під час дослідження взято до уваги наступні: 1) локомоторні (доліхостеномелія – збільшення антропометричних індексів); 2) кістково-м'язові (арахнодактилія: індекс зап'ястка і тест великого пальця), деформація грудини (кильоподібна / лійкоподібна / пласка), кили (пупкова / пахова / пахово-калиткова), діастаз прямих м'язів живота, переважання довжини ІІ-го пальця стопи над І-м, дисплазія кульшових суглобів, деформація стоп (вальгусна / варусна), клинодактилія мізинців кистей, переважання довжини ІV-го пальця кисті над ІІ-м, діастема, порушення терміну прорізування зубів, порушення форми зубного ряду); 3) ектодермальні (гемангіоми, телеангіектазії, приросла мочка вуха); 4) стигми дизембріогенезу (малі аномалії розвитку: аркоподібне піднебіння, сандалеподібна щілина, гіпертелоризм очей, епікант, широке перенісся, м'які вушні раковини, раковина вуха без завитка, відсутність козелка вуха); 5) видимі природжені вади розвитку (ретрогнатія, шкірна / кісткова синдактилія ІІ-го і ІІІ-го пальців стоп).

Вісцеральні прояви НДСТ оцінювалися на основі виявлення сонометричних диспластичних ознак з боку серцево-судинної системи й медичних висновків дитячих кардіологів (*Додаток Д*).

Враховуючи попередній розподіл новонароджених під час неонатального етапу дослідження, основну групу ($n=31$) катамнестичного спостереження склали діти віком 1-36 міс. із неонатальними антропометричними ознаками НДСТ (тобто з основної неонатальної групи). А до групи порівняння ($n=18$), відповідно, увійшли діти з тотожної групи неонатального етапу дослідження.

2.2. Лабораторно-інструментальні методи обстеження та статистичний аналіз результатів дослідження

2.2.1. Методи дослідження імунітету в новонароджених із груп спостереження

Для лабораторних обстежень асептичні зразки венозної крові відбиралися вранці натще у вакутайнери з антикоагулянтom ЕДТА із дотриманням рекомендованого співвідношення між кров'ю та антикоагулянтom (згідно з інструкцією). Транспортування до лабораторії відбувалось не пізніше 6 годин після венепункції без заморожування зразків крові, з подальшим центрифугуванням при температурі 4°C , 3000 обертів за 1 хв. протягом 30 хв.

Загальне імунологічне дослідження проведено частині обстежених новонароджених дітей ($n=92$) та включало вивчення наступних показників: 1) показники клітинної ланки імунітету ($n=79$): абсолютна кількість ($\times 10^9/\text{л}$) Т-лімфоцитів (CD3^+) та їх субпопуляцій (Т-хелпери – $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$, цитотоксичні Т-клітини – $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$, активовані Т-лімфоцити – $\text{CD3}^+\text{HLA-DR}^+$, імунорегуляторний індекс – $\text{CD3}^+\text{CD4}/\text{CD3}^+\text{CD8}$); 2) показники гуморальної ланки імунітету ($n=92$): абсолютна кількість В-лімфоцитів (CD22^+), вміст (г/л) сироваткових імуноглобулінів (Ig A, Ig M, Ig G); 3) показники фагоцитарної активності клітин фагоцитарної ланки ($n=92$): кількість фагоцитуючих клітин, активність фагоцитозу (фагоцитарний індекс (ФІ, %), фагоцитарне число (ФЧ, ум. од.)), стан киснево-залежного метаболізму (тест відновлення нітросинього тетразолію – НСТ-тест, %); 4) показник проліферативної здатності LYM ($n=92$):

реакція бластної трансформації LYM з фітогемаглютиніном (РБТЛ з ФГА, %); 5) натуральні кіллери (n=79) (CD16/56+, $\times 10^9/\text{л}$).

Кількісне визначення вмісту сироваткових імуноглобулінів (г/л) класів A (Ig A), M (Ig M), G (Ig G) проводилось на імуноферментному фотоелектричному аналізаторі «Sunrise» (Австрія) з наборами реагентів «Вектор-Бест» (Україна) методом простої радіальної імунодифузії та твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА, англ. ELISA – Enzyme-linked immunosorbent assay) з моноклональними антитілами [35, 53, 161]. В основі ELISA лежить специфічна реакція «антиген-антитіло». Нами застосовано гетерогенний (твердофазний) ІФА у мікропланшетному варіанті. Згідно з існуючою методикою утворені під час реакції імунні комплекси фіксуються на твердій фазі, а доданий згодом фермент каталізує реакцію із забарвленням міченого імуносорбенту (антиген). Вимірний вміст імуносорбенту дорівнював кількісному вмісту імуноглобулінів у сироватці крові дітей [78, 110, 157]. Використовувалась також аналітична модульна система «Cobas Integra 400 Plus» (Швейцарія) та турбідиметричний метод, що ґрунтується на здатності Ig A, Ig M, Ig G реагувати зі специфічним анти-імуноглобулін-антигеном і утворювати турбідиметричну аглютинацію, прямо пропорційну концентрації імуноглобулінів [26]. Інтеграція зазначених методик та двоточкова калібровка матеріалу забезпечили достатній ступінь достовірності отриманих результатів.

Дослідження субпопуляцій лімфоцитів крові проводилось методом проточної цитометрії, в основі якого є сортування клітин шляхом їх фізичного розділення у залежності від різниці їх властивостей. Дослідження виконано на цитофлуориметрі «COULTER EPICS® XL™» (США), з лічильником клітин «COULTER STKS™», моноклональними антитілами «COULTER CLONE®» і набором реагентів «Beckman Coulter». Згідно з методикою для точного вимірювання оптичних властивостей клітин на I етапі виконання аналізу задіяна рідинна система проточного цитофлуориметра, де відбувалось сортування потоку рідини на дрібні рівномірні краплі, клітини яких відхилялись в

електричному полі таким чином, щоб кожна клітина рівномірно освітлювалась лазером [35, 41, 79, 100-102, 145]. На II етапі аналізу проводилось гідродинамічне фокусування ламінарним обтіканням у проточній камері. Далі клітини, які знаходились занадто близько одна до одної, переривались під час сортування і розподілялись у залежності від їх електричного заряду (рис. 2.3).

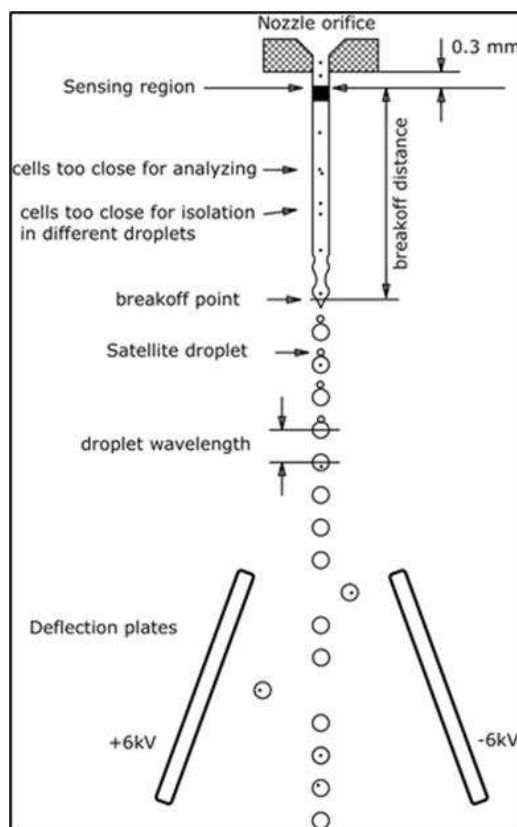


Рис. 2.3. Рідкий потік струменя в сортувальнику клітин з повітряним датчиком.

Далі за рахунок фарбування досліджуваних клітин моноклональними антитілами, міченими флуоресцентними барвниками, диференціювались маркери субпопуляцій лімфоцитів.

Для оцінки фагоцитарної активності нейтрофілів (NEU) було вивчено та проаналізовано фагоцитарний індекс (ФІ) та фагоцитарне число (ФЧ). Відомо, що ФІ є відсотком фагоцитуючих NEU, виділених із периферичної крові. ФІ відображає інтенсивність фагоцитозу. ФЧ – це здатність NEU до поглинання чужорідних об’єктів. Вимірюється ФЧ в умовних одиницях шляхом підрахунку

кількості мікробних тіл, що були поглинуті одним фагоцитуючим нейтрофілом [25, 45, 148, 160].

Резервну здатність гранулоцитів / NEU як стан їх киснево-залежного метаболізму визначено шляхом проведення НСТ-тесту цитохімічним методом. Згідно з результатами наукових досліджень висновки щодо НСТ-тесту в новонароджених досить суперечливі. Проте ми оцінювали його зв'язок із комплексом інших гематологічних, клінічних та анамнестичних показників. Методика НСТ-тесту заснована на здатності клітин моноклеарно-фагоцитарної системи генерувати активні форми кисню під час респіраторного «вибуху» (у циклі трикарбонових кислот) і з участю ферменту НАДФ-оксидази відновлювати індикатор реакції НСТ до його диформазану, який ідентифікується в цитоплазмі NEU шляхом мікроскопування [119, 120, 126, 140, 155, 160]. Отже, НСТ-тест характеризує метаболічну, зокрема ензимну, активність гранулоцитів за результатами підрахунку відсотка диформазан-позитивних клітин.

Функціональний стан лімфоцитів аналізувався на підставі результатів РБТЛ у відповідь на неспецифічний стимулятор – ФГА, що опосередковано може свідчити про стан реактивності організму досліджуваних дітей. Реакція проводилась імуноцитохімічним методом у люмінесцентному мікроскопі за загальноприйнятною методикою, яка ґрунтується на здатності малих лімфоцитів під дією мітогенів протягом 72 годин трансформуватись у незрілі лімфоцити або бластні форми з їх подальшою проліферацією та диференціюванням [58, 88, 162, 163]. Дослідження проведене на автоматичному гематологічному аналізаторі «Micro CC-20 Plus» (США) із застосуванням ФГА фірми «Reanal». У результаті був визначений відсоток трансформованих лімфоцитів (*рис. 2.4*), що віддзеркалювало функціональну активність лімфоцитів обстежених дітей.

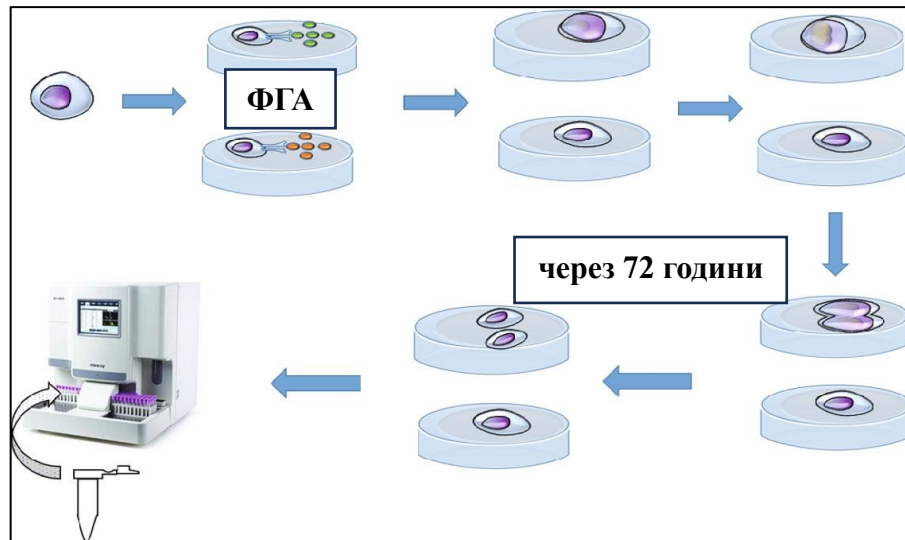


Рис. 2.4. Трансформація лімфоцитів за допомогою гематологічного аналізатора.

Слід акцентувати увагу, що застосовані методики відповідали сучасним стандартам імунологічної діагностики неонатального періоду.

У 79 новонароджених був проведений *розгорнутий клінічний аналіз крові*. Дослідження виконано на гематологічному аналізаторі «Micro CC-20 Plus» (США) та включало оцінку наступних показників периферичної крові: лейкоцити (WBC, $\times 10^9/\text{л}$), лімфоцити (LYM, %, $\times 10^9/\text{л}$), гранулоцити (GRA, %, $\times 10^9/\text{л}$), еритроцити (RBC, $\times 10^{12}/\text{л}$), HGB (г/л), середня концентрація HGB в еритроциті (MCHC, г/л), середній вміст HGB в еритроциті (MCH, пг), середній розмір еритроцитів (MCV, фл), гематокрит (HCT, %), загальна кількість тромбоцитів (PLT, $\times 10^9/\text{л}$), лейкоцитарна формула з підрахунком відсоткового вмісту фракцій лейкоцитів (%) та їх абсолютної кількості.

2.2.2. Методи дослідження стану сполучної тканини та біоелементів у новонароджених від матерів за наявності та відсутності у них проявів ДСТ

Як біохімічні маркери сполучнотканинної дисплазії нами досліджено вміст у сироватці крові протеолітичних ферментів позаклітинного матриксу сполучної тканини, а саме матриксної металопротеїнази-1 (MMP-1) та тканинного

інгібітору матриксної металопротеїнази-1 (TIMP-1). Забір крові в новонароджених здійснювався з периферичної вени вранці натще у вакутайнери з антикоагулянтом ЕДТА із дотриманням рекомендованого співвідношення між кров'ю та антикоагулянтом. Перед транспортуванням до лабораторії зразки венозної крові згідно з інструкцією витримувались від 2 до 12 годин при температурі 4°C з метою згущення крові. У лабораторних умовах кров центрифугували при температурі 2-8°C, 1000 обертів за 1 хвилину протягом 15 хвилин. Після сепарації сироватки вона піддавалася заморожуванню і зберігалася при температурі від -20°C до -80°C (у залежності від передбачуваного терміну зберігання та використання) із подальшим розморожуванням безпосередньо перед виконанням дослідження та з дотриманням термінів і умов зберігання, зазначених в інструкції.

Кількісне визначення сироваткового вмісту MMP-1 (нг/мл) і TIMP-1 (нг/мл) за принципом «сендвіч»-ІФА було проведено в 41 новонародженого на імуноферментному фотоелектричному аналізаторі «Sunrise» (Австрія) за допомогою мікропланшетного рідера «Lab Analyt M201» (КНР) із використанням наборів реактивів ELISA Kit 96 (КНР) «Human MMP-1 (Matrix Metalloproteinase 1)» та «Human TIMP-1 (Tissue Inhibitors of Metalloproteinase 1)». Методика дослідження була єдиною для обох металоензимів і складалась із кількох етапів:

1. Додавання 100 мкл стандарту або зразку в кожен лунку мікропланшета. Інкубація протягом 90 хвилин при 37 С.
2. Видалення рідини. Додавання 100 мкл біотинілізованого детектуючого антитіла, специфічного для Human MMP-1 і Human TIMP-1. Інкубація протягом 1 години при 37°C.
3. Аспірування та 3-разове промивання.
4. Додавання 100 мкл кон'югату авідин-пероксидази. Інкубація протягом 30 хвилин при 37°C.
5. Аспірування та 5-разове промивання.
6. Додавання 90 мкл реагенту субстрату. Інкубація протягом 15 хвилин при 37°C.

7. Додавання 50 мкл стоп-розчину. Спектрофотометричне вимірювання оптичної щільності, що є пропорційною щодо концентрації MMP-1 і TIMP-1 при довжині хвилі $450 \text{ nm} \pm 2 \text{ nm}$.

У подальшому для кожної дитини був розрахований інтегральний показник співвідношення значень MMP-1 до TIMP-1 (індекс MMP-1/TIMP-1, ум. од.), що характеризував баланс протеолітичних та антипротеолітичних процесів у сполучній тканині обстежених дітей.

Вміст окремих біоелементів у сироватці крові вивчено у 33 новонароджених на аналізаторі-фотометрі біохімічному Cobas Integra 400 Plus. Застосовувався фотометричний метод на основі вимірювання оптичної густини кольорових сполук, утворених в хімічних реакціях між досліджуваними електролітами та хромогенними реагентами. Розрахунок концентрацій електролітів у зразках проведено за допомогою калібрувальної кривої, побудованої за стандартами з відомими концентраціями. Досліджено рівень кальцію (Ca, ммоль/л), фосфору (P, ммоль/л), магнію (Mg, ммоль/л) та показники метаболізму заліза: сироваткове залізо (Fe, мкмоль/л), вільна залізовз'язуюча здатність сироватки (ВЗЗС, нмоль/л), загальна залізовз'язуюча здатність сироватки (ЗЗЗС, мкмоль/л), коефіцієнт насичення трансферину (КНТ, %). При цьому ВЗЗС визначена як залишковий вміст Fe після зв'язування з трансфериним; ЗЗЗС розрахована шляхом сумації ВЗЗС та сироваткового Fe, а КНТ обчислено за формулою:

$$\text{КНТ} = \frac{\text{сироваткове Fe}}{\text{ЗЗЗС}} \times 100\%$$

2.2.3. Ехокардіодоплерографія в новонароджених із груп дослідження

Ехокардіографію (ЕхоКГ) було проведено 50 новонародженим дітям. Дослідження виконано на ультразвуковій діагностичній системі «UGEO H60» фірми «Samsung Medison Co., Ltd.» (Корея) у двовимірному режимі (2D), з

кольоровим доплеровським скануванням, в імпульсно-хвильовому та постійному режимі. Враховуючи рекомендації виробника, маленькі розміри новонароджених пацієнтів і, відповідно, необхідність меншої глибини проникнення у тканини порівняно із дорослими, використовувались високочастотні датчики (7,5-12 МГц). Серед 36 показників ЕхоКГ нами було вивчено параметри, які свідчили про структурний та функціональний стан камер, перетинок, судин, клапанів серця, а також враховано наявність та направленість внутрішньосерцевих та міжсудинних шунтів (зокрема ДМПП, ДМШП, ВАП, ВОВ).

З-поміж показників ЕхоКГ-обстеження дітей у грудному й ранньому віці нами враховано параметри, асоційовані з НДСТ, які вважаються серцевими маркерами (СМ) сполучнотканинної дисплазії, а саме: пролапс аортального клапана (АоК) та/або трикуспідального клапана (ТК), аневризму міжпередсердної перетинки (МПП), дилатацію легеневої артерії (ЛА), розширення кореня аорти (КАо), а також наявність природжених вад серця: гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки (ГЗ-ВАП), дефекту міжпередсердної перетинки (ДМПП), дефекту міжшлуночкової перетинки (ДМШП). Разом з тим, фіксувались малі аномалії розвитку серця (МАРС), а саме: відкритий овальний отвір, аномально розташовані хорди лівого шлуночка, ВАП, пролапс мітрального клапана. Втім, зважаючи на досить часту їх реєстрацію в дітей раннього віку та низьку діагностичну й прогностичну цінність, ми акцентували увагу на поєднанні МАРС із вище перерахованими більш значущими сонографічними серцевими ознаками, які вважаються диспластикозалежними.

Крім того, ми розраховували Z-критерій для об'єктивної оцінки відхилення діаметру кореня аорти від середнього значення вікової норми новонароджених. За допомогою Z-критерію визначалась одна з вісцеральних ознак НДСТ – розширення КАо. На відміну від запропонованого у 1986 р. W. R. Morrow et al. індексу дуги аорти, обчислення Z-критерію проводилось з урахуванням площі поверхні тіла (ППТ), МТ та ДТ дітей, оскільки на сьогодні відомо, що значення

середнього відхилення залежить від маси та розмірів тіла, а не лише від співвідношення лінійного діаметра різних ділянок аорти. Розрахунок Z-критерію виконувався за існуючими визнаними формулами у 3 етапи [90, 94, 107, 141, 158]:

1. Визначення ППТ досліджуваних дітей за формулою Дюбуа:

$$\text{ППТ} = 0,007184 \cdot (H \cdot 0,725) \cdot (M \cdot 0,425), \text{ де}$$

ППТ – площа поверхні тіла (м²),

H – ДТ новонародженого (см),

M – МТ новонародженого (кг).

2. Розрахунок належного діаметра кореня аорти (НДКАо, см):

$$\text{НДКАо} = 1,92 + 0,74 \cdot \text{ППТ}$$

3. Визначення власне Z-критерію:

$$Z - \text{критерій} = \frac{(\text{ФДКАо} - \text{НДКАо})}{k}, \text{ де}$$

ФДКАо – фактичний діаметр кореня аорти, виміряний на рівні синусів Вальсальви за даними ЕхоКГ (см),

k – сталий коефіцієнт = 0,18.

2.2.4. Статистичні методи дослідження

Після збору медичної інформації було проведено реєстрацію та інтеграцію отриманих даних у розроблені нами облікові карти дисертаційного дослідження. На основі первинних облікових карт було здійснено облік та стратифікацію вивчених показників. З метою збереження результатів статистичного спостереження була сформована база даних із подальшим групуванням досліджуваних за певними кількісними та якісними ознаками. Перед програмним опрацюванням результатів дослідження якісні показники були закодовані за бінарним принципом та трансформовані у номінальні (категоріальні) змінні, наприклад: «0» – відсутність захворювання, «1» – наявність захворювання, «0» – дівчинка, «1» – хлопчик, «0» – розродження через

природні пологові шляхи, «1» – шляхом кесарського розтину тощо. Тотожнім способом за потребою було також закодовано діапазони порядкових та інтервальних (рангових) значень у варіаційних рядах. Для наочної демонстрації результатів підрахунку спостережуваних даних (статистичних показників) нами створено статистичні таблиці, графіки, діаграми за допомогою Microsoft Excel пакету програм «Microsoft Office – 2016».

Статистичну обробку первинної цифрової інформації та аналіз отриманих результатів проведено у ліцензійній програмі «IBM SPSS Statistics 27» (США) на платформі PS IMAGO PRO 7.0 від компанії «Predictive Solutions». У разі, коли окремі значення показників перебували у верхній або нижній зоні екстремальних викидів (extremal outliers), вони виключалися з варіаційних рядів. Обчислення окремих показників за формулами здійснено за допомогою програмного забезпечення персонального комп'ютера «Statistica for Windows» і «Microsoft Excel 7.0».

Для узагальнення результатів, отриманих при статистичному спостереженні, та характеристики показників варіаційних рядів ми використовували первинні методи статистичного аналізу, а саме описову й варіаційну статистику. Серед показників описової статистики було задіяно частотний розподіл значень показників, відсоткові показники, заходи центральної тенденції, зокрема медіану (Me – значення варіюючої ознаки, яке поділяє ряд даних на дві рівні частини). Значення Me можна обчислити за формулою:

$$Me = \frac{(n + 1)}{2},$$

де n – число одиниць сукупності.

Порівняно із модою і середньою арифметичною Me є найефективнішою у практичному використанні, оскільки сума відхилень значень показника від Me є найменшою величиною. Також Me може застосовуватись і для порядкових, і для інтервальних даних.

З-поміж показників варіації було визначено мінімальне ($X_{\min}$) і максимальне ($X_{\max}$) значення кожного показника, значення першого (Q_1 -25%) і третього (Q_3 -75%) кватилей та міжквартильного розмаху (Inter Quartile Range – IQR). Для оцінки ступеня неоднорідності вибірки та рівня варіабельності певних ознак варіаційного ряду обчислювався коефіцієнт варіації (V_q). Оскільки між Q_1 і Q_3 розташовано 50% усіх значень показника, то використання IQR (як математичної різниці ($Q_3 - Q_1$)) дозволило проігнорувати крайні значення, що були розміщені за межами Q_1 і Q_3 . Коефіцієнт V_q розраховувався за формулою:

$$V_q = \frac{IQR}{2Me} \times 100\%$$

Критерієм однорідності вибірки вважалось значення коефіцієнта $V_q \leq 33\%$. Низький рівень варіабельності показників у межах кожної групи дослідження відповідав $V_q < 10\%$, середній – $V_q = 11-25\%$, а значний рівень мінливості ознак – $V_q > 25\%$.

Для поглибленого статистичного аналізу нами використано методи й показники вторинної статистичної обробки: методи порівняння незалежних вибірок, критерії узгодженості (спряженості), кореляційно-регресійний аналіз, ранговий кореляційний аналіз, прогнозування. Для отримання більшої асимптотичної значущості (p) результатів розрахунків застосовувався метод максимальної правдоподібності. З огляду на незначний обсяг вибірових сукупностей для порівняльної оцінки дисперсії досліджуваних змінних і перевірки достовірності отриманих результатів розраховувався точний критерій Фішера (F). З урахуванням того, що розподіл величин у варіаційних рядах відрізнявся від нормального, нами використано методи непараметричної статистики. Для визначення достовірних відмінностей між групами дослідження за певними ознаками використовувався критерій Манна-Уїтні (U -критерій). Кореляцію між номінальними та/або категоріальними показниками в групах спостереження встановлювали шляхом обчислення коефіцієнта взаємної спряженості Крамера (ϕ_c). Визначення прогностичної сили однієї номінальної

змінної відносно до іншої відбувалося за допомогою критерію лямбда Гудмана (λ). Оцінку направленості й тісноти взаємозв'язків між порядковими та шкальними параметрами без розподілу досліджуваних на групи здійснено шляхом розрахунку коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (ρ) та Кендалла (τ). Визначення сили (тісноти) кореляцій проведено за шкалою Чеддока, в якій абсолютним значенням розрахованого коефіцієнта кореляції надається якісна оцінка, а кожна додатна й від'ємна величина характеризує, відповідно, прямий і зворотний зв'язок (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Значення коефіцієнта ρ	Тіснота зв'язку
$0 - \pm 0,09 $	Зв'язок відсутній
$ \pm 0,10 - \pm 0,29 $	Зв'язок слабкий
$ \pm 0,30 - \pm 0,49 $	Зв'язок помірний
$ \pm 0,50 - \pm 0,69 $	Зв'язок значний
$ \pm 0,70 - \pm 0,89 $	Зв'язок сильний
$ \pm 0,90 - \pm 0,99 $	Зв'язок дуже сильний
$ \pm 1,00 $	Зв'язок функціональний (повний)

Результати обчислювань вважались статистично достовірними при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРОДІЛЕЙ ІЗ ПРОЯВАМИ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

3.1. Клінічна характеристика породілей із груп порівняння

Згідно із затвердженим дизайном дослідження (Розділ 2) обстежено 122 пари «породілля-новонароджений». Первинні медичні дані систематизовано в індивідуальних облікових картах (Додаток В). Матерів було розділено на 2 групи: основна (n=82) – жінки з ≥ 3 антропометричними та акушерськими маркерами НДСТ, група порівняння (n=40) – матері без НДСТ. Порівняльний аналіз значущих показників у групах спостереження надано в Таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Чільні клініко-анамнестичні показники матерів у групах порівняння

Показники матерів	Показники дескриптивних статистик							
	Основна група (n=82)				Група порівняння (n=40)			
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	V _q , %	X _{min}	X _{max}	Me [Q ₁ ; Q ₃]	V _q , %	X _{min}	X _{max}
Вік, роки	28* [24; 32]	14,29	16	44	25 [22; 30]	16,00	18	39
МТ, кг	59,50 [53,00; 68,10]	12,69	30,00	136,60	62,05 [53,80; 68,00]	11,44	44,00	101,00
Зріст, см	166,5# [158,0; 170,0]	3,65	143,0	178,0	163,0 [160,0; 166,3]	1,92	137,0	178,0
ІМТ, ум. од.	19,48** [18,67; 22,66]	8,87	16,63	34,54	22,49 [20,40; 25,81]	12,03	15,31	48,98
ШБ, бали	4,0*** [2,0; 5,0]	37,50	0,0	7,0	2,0 [0,25; 2,0]	43,75	0,0	6,0
САТ, мм рт ст	112,5 [100,0; 120,0]	8,89	112,5	180,0	120,0 [110,0; 120,0]	4,17	90,0	130,0

ДАТ, мм рт ст	70,0 [65,0; 80,0]	10,71	60,0	110,0	70,0 [70,0; 80,0]	7,14	60,0	90,0
HGB, г/л	108,0 [100,0; 120,0]	9,26	60,0	136,0	110,0 [102,0; 120,0]	8,18	78,0	138,0

Примітки: ум. од. – умовна одиниця; * – достовірність різниці між групами на рівні $p<0,05$; *** – достовірність різниці між групами на рівні $p<0,001$; # – достовірність різниці між групами на рівні $p<0,05$ з поправкою за F.

Встановлено, що породіллі з ознаками НДСТ були старші за віком ($U=1272,0$; $p=0,044$), мали вищий зріст ($U=1180,5$; $p=0,017$), нижчий ІМТ ($U=1059,0$; $p=0,004$), більші бали ШБ ($U=708,0$; $p<0,001$). Водночас за рештою параметрів значущих відмінностей між групами не було ($p>0,05$).

Аналіз кватильної варіації показав однорідність груп за більшістю вивчених показників: віком матерів ($V_q=14,29\%$ у основній групі проти 16% у групі порівняння), МТ ($V_q=12,69\%$ та $11,44\%$ відповідно), зростом ($V_q=3,65\%$ та $1,92\%$), ІМТ ($V_q=8,87\%$ та $12,03\%$), САТ ($V_q=8,89\%$ та $4,17\%$), ДАТ ($V_q=10,71\%$ та $7,14\%$), HGB ($V_q=9,26\%$ та $8,18\%$). Максимальна варіабельність зафіксована щодо ШБ ($V_q=37,5\%$ та $43,75\%$), що обумовлено відсутністю гіпермобільності суглобів у частини жінок (0 балів) і, відповідно, широким діапазоном значень.

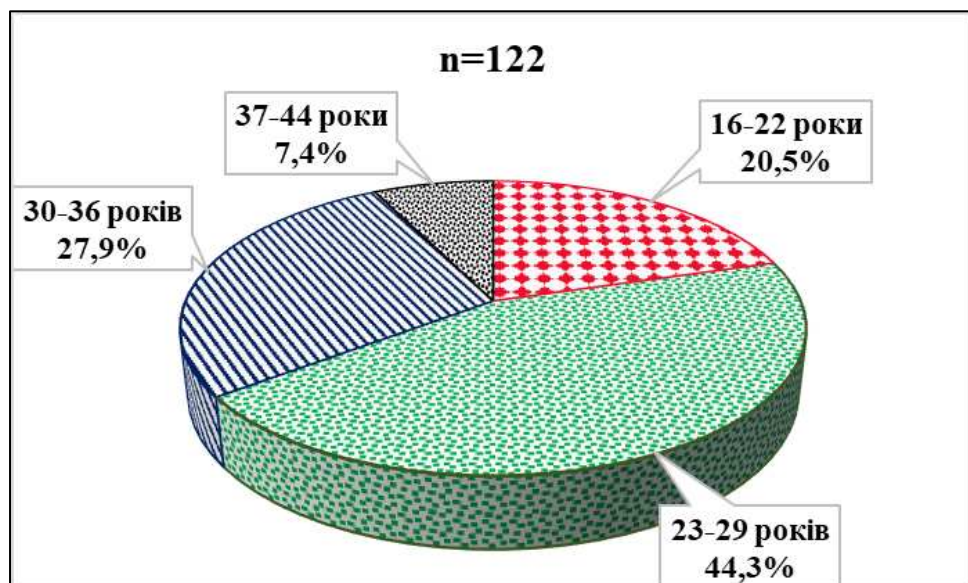


Рис 3.1. Структура вікового розподілу усіх обстежених матерів (n=122).

За віковим діапазоном (рис. 3.1) усі матері розподілились наступним чином: вік 16-22 роки мали 25 жінок (20,5%), 23-29 років – 54 жінки (44,3%), у віці 30-36 років було 34 жінки (27,9%), а у віці 37-44 роки – 9 (7,4%) жінок.

Для вивчення впливу материнських чинників на стан клініко-лабораторних показників їхніх дітей ми проаналізували розподіл породілей у групах спостереження за вказаними нижче параметрами. За освітою породіллі з НДСТ розподілилась так: середня загальна – 20 (24,4%) жінок, середня професійна – 47 (57,3%), вища – 15 (18,3%). У групі порівняння: 10 (25,0%), 22 (55,0%) і 8 (20,0%) жінок відповідно (рис. 3.2).

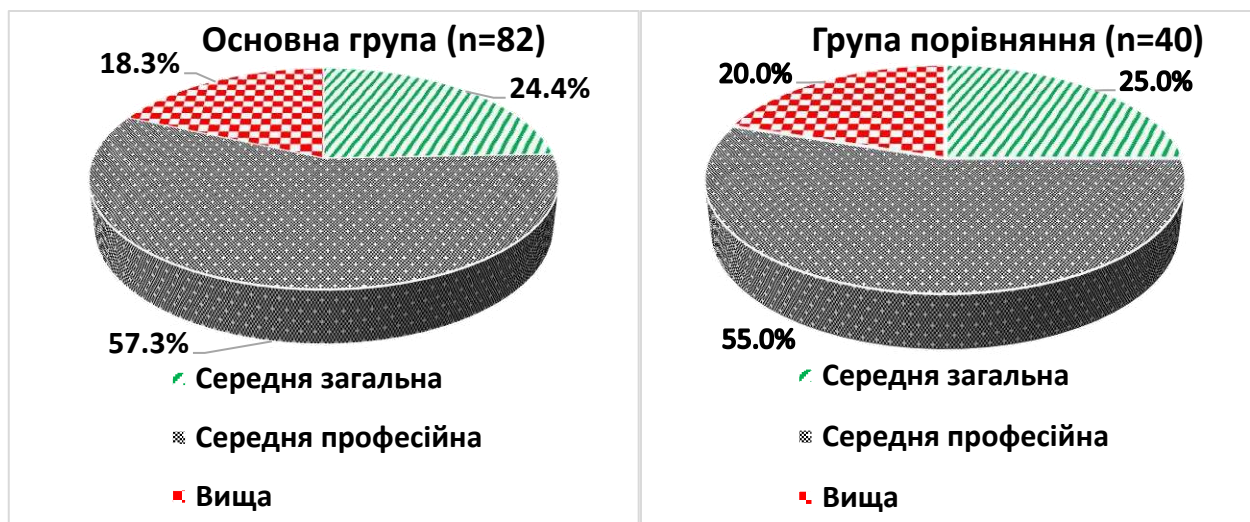


Рис 3.2. Розподіл породілей у групах дослідження за рівнем освіти.

У основній групі дослідження міські мешканки становили 57,3%, сільські – 20,7%, у селищах міського типу проживало 22,0% жінок; у групі порівняння – 52,0%, 30,0% та 18,0% відповідно (рис. 3.3).

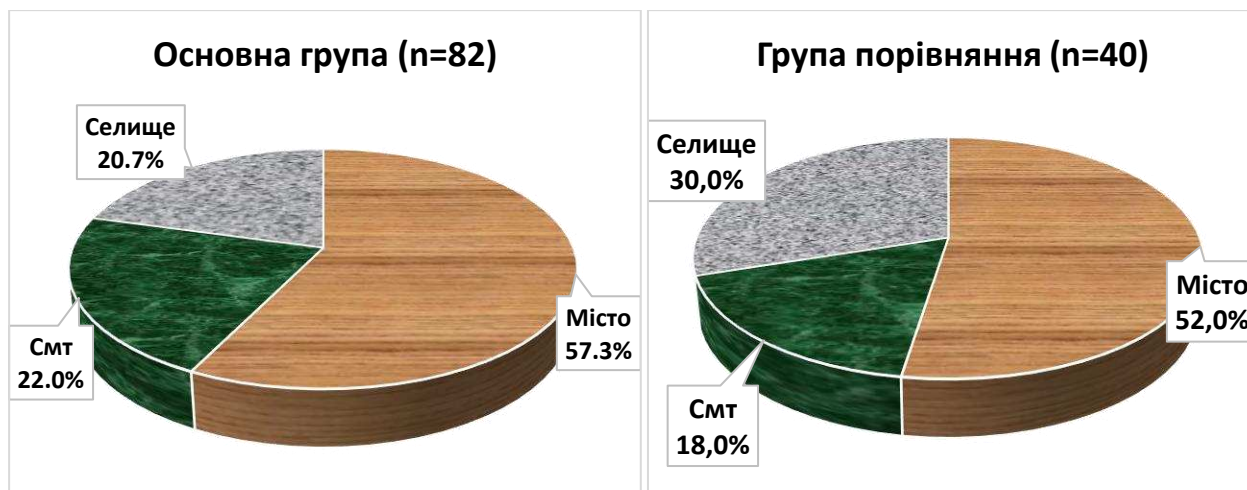


Рис 3.3. Розподіл родин у групах дослідження за місцем проживання.

Аналіз працевлаштування матерів (рис. 3.4) показав, що працюючих жінок в основній групі було 30 (36,6%), студенток і учениць – 9 (11,0%), домогосподарок – 43 (52,4%). У групі порівняння працювало 17 (42,5%) жінок, навчалося – 3 (7,5%), не працювало – 20 (50,0%).

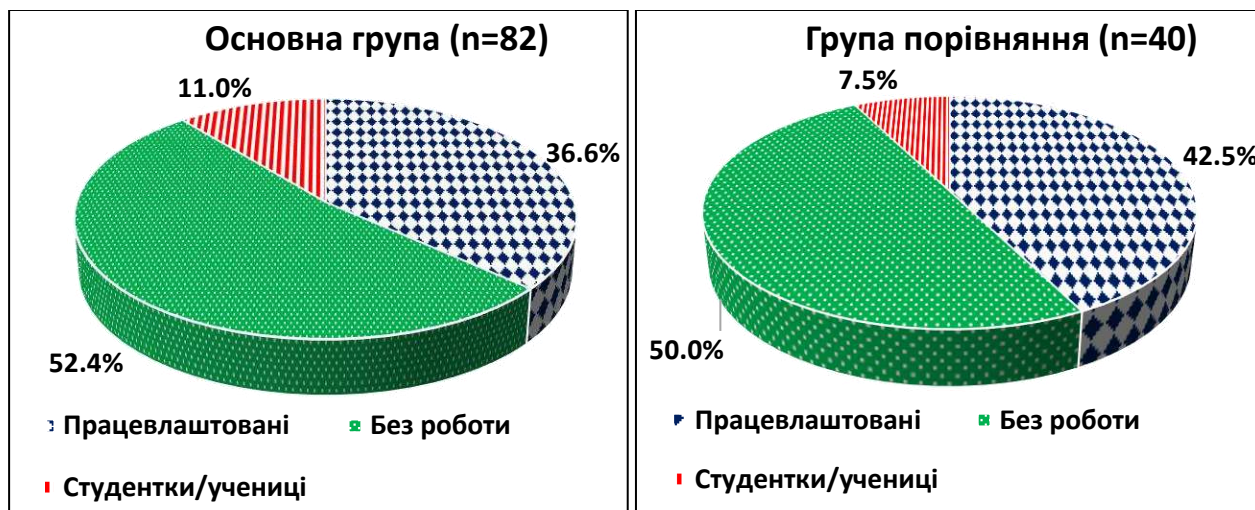


Рис 3.4. Розподіл родин у групах дослідження за працевлаштуванням.

Отже, через відсутність міжгрупових відмінностей ($p > 0,05$) групи можна вважати репрезентативними за рівнем освіти, типом місця проживання й соціальним статусом.

Оцінка акушерського анамнезу (табл. 3.2) засвідчила, що попередні

пологи в анамнезі були у 50 (60,98%) жінок з НДСТ ($U=1296,0$; $p=0,030$) проти 16 (40,0%) жінок групи порівняння. За рештою наслідків минулих вагітностей групи дослідження не відрізнялись ($p>0,05$). Мимовільні викидні до 22 тижня гестації траплялися в обох групах, проте перинатальних втрат в жодній групі не зафіксовано.

Таблиця 3.2

Результати попередніх вагітностей у групах порівняння

Наслідки вагітності	Основна група (n=82)	Група порівняння (n=40)
Штучний аборт	21 (25,6%)	10 (25,0%)
Мимовільний аборт	13 (15,9%)	4 (10,0%)
Пологи	50* (60,98%)	16 (40,0%)

Примітки: * – достовірність різниці між групами на рівні $p<0,05$.

Акушерський статус матерів проаналізовано з акцентом на асоційованих з НДСТ ускладненнях, які вважаються акушерськими маркерами сполучнотканинної дисплазії у породілей. Графічний розподіл матерів за цими станами відображено на *Рисунку 3.5*.

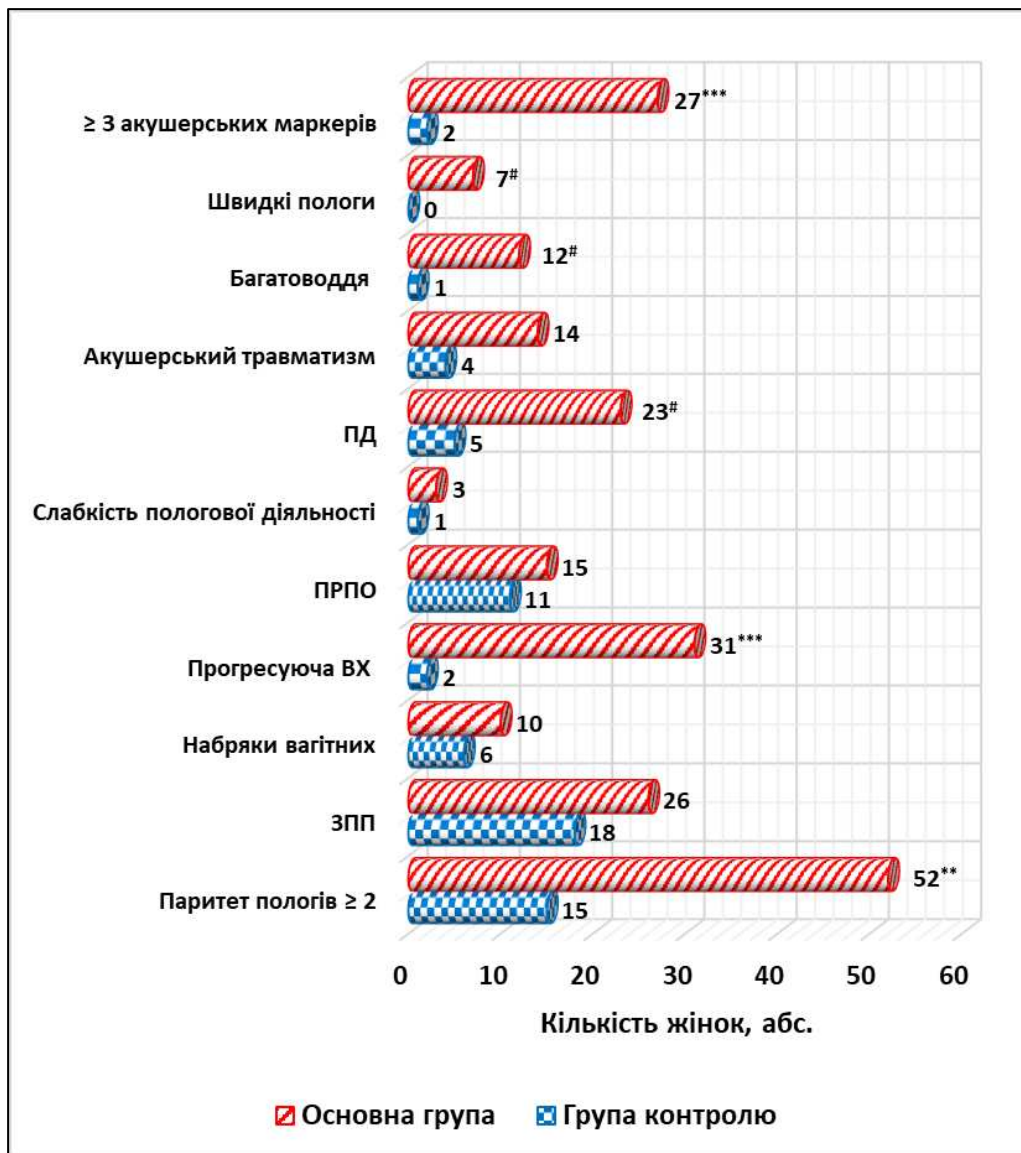


Рис. 3.5. Частота реєстрації асоційованих з НДСТ ускладнень вагітності й пологів у групах порівняння.

Примітки: * – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,05$; ** – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,01$; *** – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,001$; # – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,05$ з поправкою за F; ## – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,01$ з поправкою за F.

Отримані підсумки аналізу кростабуляції (рис. 3.5) вказують на взаємозв'язок між наявністю проявів НДСТ у породілей та певними ускладненнями їх вагітності та/або пологів. Так, з'ясувалося, що НДСТ в обстежених жінок є прогностично несприятливим чинником щодо прогресування під час вагітності ВХ ($p < 0,001$), розвитку ПД ($p < 0,05$), багатоводдя ($p < 0,05$), швидких пологів ($p < 0,05$) та сполучення разом ≥ 3

вивчених нами акушерських маркерів ($p < 0,001$).

Оскільки в основній групі виявилося достовірно більше породілей із паритетом пологів ≥ 2 ($p < 0,05$) порівняно з групою порівняння, цілком імовірно, що в обстежених жінок більша кількість пологів в анамнезі була одним із провокуючих чинників щодо прогресування клінічної маніфестації НДСТ. Одержані нами результати узгоджуються з відомостями окремих наукових джерел стосовно асоціації зазначених акушерських ускладнень з НДСТ [18, 19, 30, 95, 142, 153, 154, 165].

Загальний порівняльний аналіз вивчених акушерських показників (табл. 3.3) не виявив достовірних відмінностей між групами спостереження за такими ознаками, як спосіб розродження, передлежання плоду, паритет вагітності, прееклампсія, маловоддя, симфізит, гестоз ($p > 0,05$). Серед неспецифічних для НДСТ ускладнень спряженість зі сполучнотканинною дисплазією у породілей встановлена тільки для аномалій розташування й розвитку плаценти ($p < 0,05$), що пояснює частіше формування ЗВУР у дітей від матерів із НДСТ (Розділ 4).

Таблиця 3.3

Порівняльна характеристика чільних акушерських показників в обстежених матерів (абс. ч. (%))

Акушерські показники		Основна група (n=82)	Група порівняння (n=40)	Статистичний показник і значущість	
Загальні акушерські показники				Φ_c	p
Кількість жінок					
Паритет теперішньої вагітності	I-II	53 (64,6)	28 (70)	0,053	0,556
	III і більше	29 (35,4)	12 (30)		
Паритет пологів	1	30 (36,6)	25 (62,5)	0,244	0,007
	≥ 2	52** (63,4)	15 (37,5)		

Спосіб розродження	ПП ¹	48 (58,5)	22 (55,0)	0,034	0,711
	КС ²	34 (41,5)	18 (45,0)		
Передлежання плоду	Г ³	72 (87,8)	33 (82,5)	0,101	0,535
	Т ⁴	7 (8,5)	6 (15,0)		
	Н ⁵	3 (3,7)	1 (2,5)		
Неспецифічні акушерські ускладнення				-	
Число ускладнень					
Усього неспецифічних ускладнень:		59 (100)	18 (100)	-	
Прееклампсія		8 (13,6)	5 (27,8)	0,042	0,645
Маловоддя		7 (11,9)	2 (11,1)	0,064	0,483
Аномалії плаценти		40 [#] (67,8)	10 (55,6)	0,227	0,010
Симфізит		1 (1,6)	0	0,076	0,466
Ранній гестоз		3 (5,1)	1 (5,6)	0,031	0,736
Специфічні для НДСТ ускладнення				-	
Число ускладнень					
Усього специфічних ускладнень:		220 (100)	65 (100)	-	
Паритет пологів ≥ 2		52 ^{**} (23,6)	15 (23,1)	0,244	0,007
Загроза передчасних пологів		26 (11,8)	18 (27,7)	0,130	0,151
Набряки вагітних		10 (4,5)	6 (9,2)	0,039	0,667
Прогресуюча під час вагітності ВХ		31 ^{***} (14,1)	2 (3,1)	0,343	0,0002
ПРПО		15 (6,8)	11 (16,9)	0,106	0,244
Слабкість пологової діяльності		3 (1,4)	1 (1,5)	0,031	0,736
ПД		23 [#] (10,5)	5 (7,7)	0,174	0,042
Акушерський травматизм		14 (6,4)	4 (6,2)	0,094	0,301
Багатоводдя		12 [#] (5,5)	1 (1,5)	0,185	0,034
Швидкі пологи		7 [#] (3,2)	0	0,174	0,042

Поєднання ≥ 3 асоційованих із НДСТ акушерських ускладнень	27*** (12,2)	2 (3,1)	0,308	0,0007
--	-----------------	------------	-------	--------

Примітки: ¹ – природні пологи; ² – кесарів розтин; ³ – головне передлежання; ⁴ – тазове передлежання; ⁵ – ножне передлежання; * – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,05$; ** – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,01$; *** – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,001$; # – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,05$ з поправкою за F; ### – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,01$ з поправкою за F.

Нами було проаналізовано особливості інфекційної, гінекологічної та екстрагенітальної соматичної захворюваності у матерів із груп дослідження. Аналіз частоти хронічних інфекційно-запальних захворювань та розподіл нозологій серед обстежених жінок надано у *Таблиці 3.4*.

Таблиця 3.4

Аналіз інфекційної захворюваності в породілей із груп дослідження

Захворювання	Кількість породілей, абс. ч. (%)			
	Усього	Основна група (n=82)	Група порівняння (n=40)	Статистична значущість (p)
Усього жінок із хронічною інфекційною патологією	84	66*** (80,5)	18 (45,0)	$< 0,001$
Поєднання ≥ 2 хронічних інфекційних захворювань	34	29## (35,4)	5 (12,5)	$< 0,01$
хр. бронхіт	19	17# (20,7)	2 (5,0)	$< 0,05$
хр. отит та/або євстахіїт	9	8 (9,8)	1 (2,5)	$> 0,05$
хр. гайморит	11	8 (9,8)	3 (7,5)	$> 0,05$
хр. тонзиліт	27	23* (28,0)	4 (10,0)	$< 0,05$
хр. назофарингіт	15	14** (17,1)	1 (2,5)	$< 0,01$
хр. ІСВШ (уретрит, цистит, пієлонефрит)	32	24 (29,3)	8 (20,0)	$> 0,05$
хр. аднексит	14	13* (15,9)	1 (2,5)	$< 0,05$
хр. кольпіт	16	13 (15,9)	3 (7,5)	$> 0,05$
TORCH-інфекції	15	13* (15,9)	1 (2,5)	$< 0,05$

Примітки: * – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,05$; ** – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,01$; *** – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,001$; # – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,05$ з поправкою за F; ## – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,01$ з поправкою за F.

Нами було встановлено, що 66 (80,5%) жінок серед породілей із НДСТ ($\phi_c=0,360$; $p=0,000071$) мали ≥ 1 хронічних інфекційно-запальних захворювань проти 18 (45,0%) жінок групи порівняння. Поєднання ≥ 2 інфекцій достовірно частіше діагностувалося також в основній групі ($\phi_c=0,239$; $p=0,006$). З-поміж вивченої хронічної інфекційної патології в породілей із НДСТ вірогідно частіше виявлялася наступна: бронхіт ($\phi_c=0,204$; $p=0,019$), тонзиліт ($\phi_c=0,204$; $p=0,018$), назофарингіт ($\phi_c=0,251$; $p=0,005$), аднексит ($\phi_c=0,197$; $p=0,023$), TORCH-інфекції ($\phi_c=0,197$; $p=0,023$). Слід зауважити, що в жінок основної групи діагностовано 13 (15,9%) випадків маніфестних форм захворювань групи TORCH порівняно з 1 (2,5%) випадком у групі порівняння. Структура TORCH-інфекцій в основній групі була така: герпесвірусні інфекції (герпес шкіри та слизових оболонок, лабіальний герпес, генітальний герпес) – 5 (38,5%), оперізуючий герпес – 4 (30,8%), гепатит В – 1 (7,7%), цитомегаловірусна інфекція – 1 (7,7%), хронічний респіраторний мікоплазмоз – 2 (15,3%).

Отже, наявність НДСТ в матерів пов'язана зі зниженням імунного захисту організму і, відповідно, з клінічною маніфестацією інфекційної патології, зокрема асоційованої. Цілком очевидно, що сполучнотканинна дисфункція в породілей може розглядатись як прогностично несприятливий чинник як щодо збільшення інфекційної захворюваності в матерів, так і щодо погіршення клінічної та імунологічної адаптації їхніх новонароджених дітей.

За даними порівняльної оцінки соматичної захворюваності в групах дослідження (табл. 3.5) було встановлено, що матері з проявами НДСТ відрізнялись від жінок групи порівняння вищою захворюваністю на анемію ($\phi_c=0,172$; $p=0,05$) та вроджені вади розвитку ($\phi_c=0,172$; $p=0,05$). Важливо зазначити, що для жінок основної групи, на противагу групі порівняння, була характерна наявність поєднаної соматичної патології ($\phi_c=0,312$; $p=0,0006$).

Таблиця 3.5

**Аналіз соматичної захворюваності в породілей
із груп дослідження**

Захворювання	Кількість породілей, абс. ч. (%)			
	Усього	Основна група (n=82)	Група порівняння (n=40)	Статистична значущість (p)
Інвалідність	4	3	1	p>0,05
Ендокринні захворювання				
Усього жінок:	28	21 (25,6)	7 (17,5)	p>0,05
Ожиріння	8	6 (7,3)	2 (5,0)	p>0,05
Дифузний токсичний зоб	19	14 (17,1)	5 (12,5)	p>0,05
Гіпотиреоз	1	1 (1,2)	0	p>0,05
Аутоімунні захворювання				
Усього жінок:	10	8 (9,8)	2 (5,0)	p>0,05
Аутоімунний тиреоїдит	7	5 (6,2)	2 (5,0)	p>0,05
Хр. гломерулонефрит	1	1 (1,2)	0	p>0,05
Геморагічний васкуліт	1	1 (1,2)	0	p>0,05
Системний червоний вовчак	1	1 (1,2)	0	p>0,05
Інші соматичні захворювання				
Анемія	66	49 [#] (59,8)	17 (42,5)	0,05
Артеріальна гіпертензія	4	4 (4,9)	0	p>0,05
СВД	14	12 (14,6)	2 (5,0)	0,05<p<0,1
Захворювання органів травлення	12	9 (10,9)	3 (7,5)	p>0,05
Офтальмологічні захворювання	15	11 (13,4)	4 (10,0)	p>0,05
ВВР	12	11 [#] (13,4)	1 (2,5)	0,05
Персистуюча лімфаденопатія	1	1 (1,2)	0	p>0,05
Грижі (пупкова, пахова)	8	5 (6,2)	3 (7,5)	p>0,05
Алергічні захворювання	14	12 (14,6)	2 (5,0)	0,05<p<0,1
Поєднана соматична патологія	78	61 ^{***} (74,4)	17 (42,5)	p<0,001
<i>Усього захворювань:</i>	<i>342</i>	<i>276^{***}</i>	<i>66</i>	<i>p<0,001</i>

Примітки: * – достовірність різниці між групами на рівні p<0,05; ** – достовірність різниці між групами на рівні p<0,01; *** – достовірність різниці між групами на рівні p<0,001; # – достовірність різниці між

групами на рівні $p < 0,05$ з поправкою за F; ^{##} – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,01$ з поправкою за F.

За частотою реєстрації решти захворювань достовірної відмінності між групами спостереження не було встановлено ($p > 0,05$). Однак варто зауважити, що загальна захворюваність серед матерів із проявами НДСТ була вірогідно вищою ($p < 0,001$). Отже, сполучнотканинна дисфункція є несприятливим чинником щодо рівня загальної захворюваності обстежених жінок.

Серед багатьох відомих фенотипових ознак НДСТ переважна кількість ґрунтується на якісному визначенні певного показника, а наявність вісцеральних маркерів потребує залучення спеціальних методів дослідження.

На нашу думку, на противагу якісним ознакам НДСТ наукову й діагностичну цінність становлять загальнодоступні й нескладні щодо оцінювання кількісні критерії цієї хвороби – локомоторні маркери. Тож під час клінічного обстеження матерів ми акцентували увагу на наявність у них саме локомоторних проявів НДСТ, зокрема доліхостеномелії та гіпермобільності суглобів [21, 52, 77, 84, 99, 121, 131, 138, 158]. Антропометричне обстеження породіллей із розрахунком антропометричних індексів проводилось на 3-5 добу після пологів. Для виявлення доліхостеномелії верхніх кінцівок у матерів ми орієнтувались на окреме або поєднане збільшення співвідношення $PP/3 > 1,05$ ум. од. і $ДК/3 > 0,11$ ум. од. Серед матерів основної групи 51 (62,2%) жінка мала гіпермобільність суглобів ($U=743,0$; $p < 0,00001$) з оцінкою за ШБ 4 балів та більше і 59 (72,0%) жінок – подовження кінцівок ($U=1075,0$; $p=0,000271$), що достовірно перевищувало тотожні показники в групі порівняння (рис. 3.6).

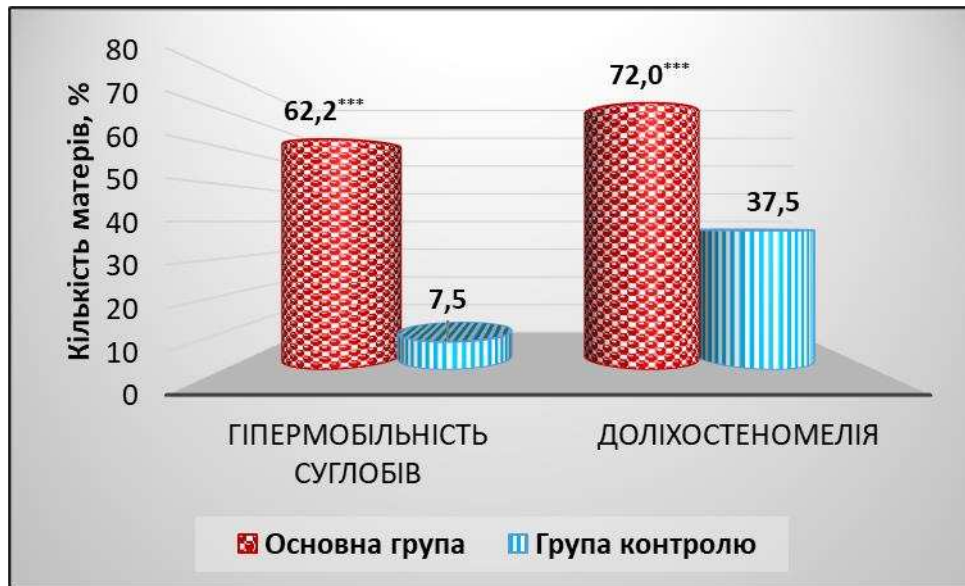


Рис. 3.6. Частота реєстрації локомоторних маркерів НДСТ у матерів із груп обстеження.

Примітки: *** – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,001$.

На користь переважання поздовжніх розмірів тіла над поперечними у обстежених матерів свідчило також відхилення від норми обчислених антропометричних індексів (табл. 3.5) (Додаток Г).

Таблиця 3.5

**Характеристика антропометричних маркерів НДСТ
у матерів із груп обстеження**

AI ¹	Показники дескриптивних статистик				Статистична значущість різниці між групами
	Основна група (n=82)		Група порівняння (n=40)		p
	Me [Q1; Q3]	X _{min} -X _{max}	Me [Q1; Q3]	X _{min} -X _{max}	
IMT	19,48* [18,67; 22,66]	16,63- 34,54	22,49 [20,40; 25,81]	15,31- 48,98	<0,01
IBe	0,7877	0,42-0,94	0,7727	0,57-0,91	>0,05

	[0,7303; 0,8489]		[0,7250; 0,8174]		
РР/З	1,0122* [0,9824; 1,0441]	0,7604- 1,1642	0,9939 [0,9742; 1,0164]	0,3312- 1,1241	<0,05
ДК/З	0,1122*** [0,1087; 0,1181]	0,0981- 0,1346	0,1081 [0,1052; 0,1120]	0,100- 0,1176	<0,001
ДС/З	0,1472** [0,1424; 0,1512]	0,1125- 0,1666	0,1415 [0,1381; 0,1470]	0,1196- 0,1554	<0,01

Примітки: ¹ – антропометричний індекс (ум. од.); * – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,05$; ** – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,01$.

Нами було з'ясовано, що в породілей основної групи реєструвались достовірно більші значення співвідношень РР/З ($U=1189,5$; $p=0,014$), ДК/З ($U=975,5$; $p=0,000289$), ДС/З ($U=1039,5$; $p=0,001$) і менші значення ІМТ ($U=1059,0$; $p=0,004$) у порівнянні з жінками групи порівняння. Проте за ІВе не було виявлено відмінностей між групами спостереження ($p > 0,05$).

Це свідчить про доцільність використання для діагностики НДСТ саме кількісних критеріїв, зокрема досліджених антропометричних індексів, оскільки їх оцінка є безсумнівно об'єктивною.

3.2. Характеристика впливу материнських чинників на стан імунологічних показників у їх новонароджених дітей

Для окреслення найбільш значущих материнських чинників, що вірогідно відіграють роль у становленні клітинної та гуморальної ланки імунітету новонароджених, нами насамперед було проведено ранговий кореляційний аналіз між зазначеними параметрами обстежених пар «мати-дитина» серед загальної вибірки (без розподілу на групи спостереження).

За результатами проведеної роботи було виявлено кореляційні зв'язки між окремими біосоціальними материнськими чинниками, з одного боку, і

значеннями лімфоцитів, В-лімфоцитів, Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій в обстежених новонароджених, з іншого боку (табл. 3.6). Було з'ясовано, що такі чинники, як вік матерів ($p < 0,05$), їх зріст ($p < 0,05$; $p < 0,01$), вища освіта ($p < 0,05$) й сільське проживання ($p < 0,05$) перебувають у прямо пропорційному зв'язку з абсолютною кількістю LYM та їх субпопуляцій у крові досліджуваних новонароджених. Вік матерів також асоціювався з проліферативною здатністю лімфоцитів у РБТЛ з ФГА. При цьому віковий діапазон 16-22 роки пов'язаний з нижчою функціональною активністю лімфоцитів ($p < 0,05$), а вік більше 22 років – із вищими значеннями РБТЛ з ФГА ($p < 0,05$). Встановлено також, що наявність середньої освіти в матерів ($p < 0,05$) є зворотно пропорційним чинником щодо всіх показників лімфоцитарної ланки імунної системи обстежених дітей.

Таблиця 3.6

Статистичні кореляції між біосоціальними материнськими факторами й показниками субпопуляцій лімфоцитів у новонароджених

Материнські чинники	Показники субпопуляцій лімфоцитів у дітей ((абс.х10 ⁹ /л); CD3+CD4+/CD3+CD8+ (ум. од.); РБТЛ (%))	Коефіцієнт Спірмена (ρ)	p
Вік, роки	CD3+CD8+	0,233	0,045
	РБТЛ з ФГА	0,238	0,023
16-22 роки	РБТЛ з ФГА	-0,229	0,029
Зріст, см	LYM	0,248	0,032
	CD3+	0,301	0,009
	CD16/56+	0,242	0,037
	CD3+HLA-DR+	0,252	0,031
Середня освіта	LYM	-0,286	0,013
	CD3+	-0,243	0,037
	CD3+CD4+	-0,296	0,010
	CD3+CD8+	-0,264	0,023
	CD3+HLA-DR+	-0,290	0,012
	CD22+	-0,272	0,021
	CD16/56+	-0,273	0,019
Вища освіта	CD3+CD4+	0,255	0,028

Сільське проживання	LYM	0,270	0,019
	CD3+HLA-DR+	0,252	0,030
	CD16/56+	0,236	0,043

Звертає на себе увагу той факт, що найміцнішим виявився зв'язок між зростом обстежених матерів і сироватковим вмістом CD3+ у дітей, що графічно відображено на *Рисунку 3.7*.

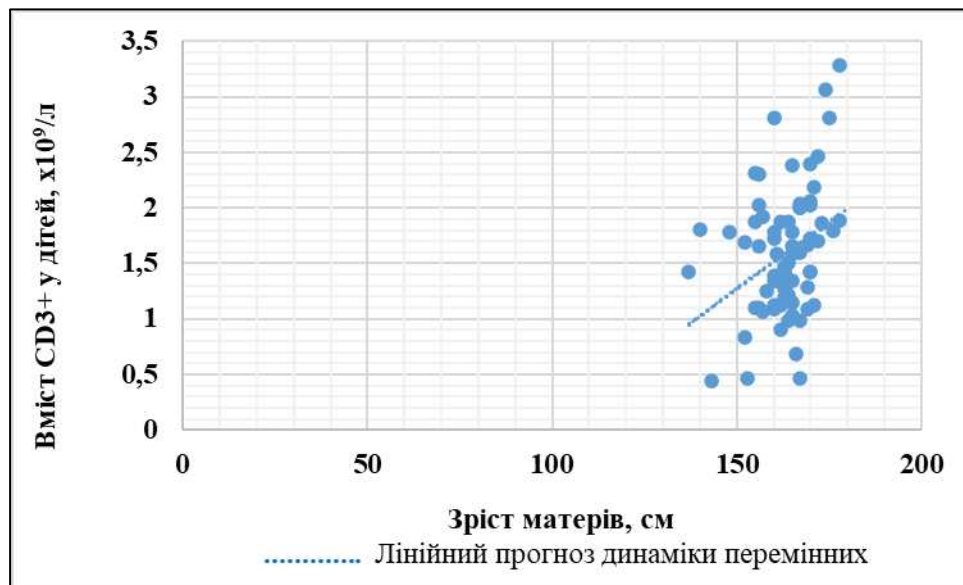


Рис. 3.7. Стан статистичної кореляції між зростом у матерів і абсолютною кількістю Т-лімфоцитів у крові обстежених дітей.

Щодо кореляцій біосоціальних чинників із показниками В-лімфоцитарної ланки імунітету новонароджених, то достовірна зворотна кореляція спостерігалась лише між віком матерів і сироватковим рівнем Ig M ($\rho=-0,234$; $p=0,025$) у дітей. Серед вікових категорій породілей саме вік 30-36 років ($\rho=-0,205$; $p=0,049$) є несприятливим щодо зниження продукції Ig M у немовлят.

Також було досліджено асоціацію клінічних факторів з боку матері з певними показниками клітинної складової імунної системи й функціональної активності лімфоцитарної та фагоцитарної ланки імунітету їхніх новонароджених дітей (*табл. 3.7*).

Таблиця 3.7

Статистичні кореляції між окремими клінічними материнськими факторами й імунологічними показниками в обстежених новонароджених

Клінічні материнські чинники	Показники імунітету в дітей	Одиниці виміру	Коефіцієнт Спірмена (ρ)	p
HGB, г/л	LYM	$\times 10^9/\text{л}$	0,302	0,009
	CD3+CD8+	$\times 10^9/\text{л}$	0,292	0,012
	CD16/56+	$\times 10^9/\text{л}$	0,254	0,030
	CD3+	$\times 10^9/\text{л}$	0,276	0,018
	CD3+HLA-DR+	$\times 10^9/\text{л}$	0,291	0,013
	РБТЛ з ФГА	%	-0,266	0,011
ДАТ, мм рт ст	НСТ-тест	%	-0,218	0,037
	РБТЛ з ФГА	%	-0,245	0,019
Маловоддя	НСТ-тест	%	0,245	0,019
Багатоводдя	ФЧ	%	0,211	0,042
Акушерський травматизм	НСТ-тест	%	-0,231	0,026
ПРПО	NEU	$\times 10^9/\text{л}$	-0,231	0,049
	CD3+CD4+/CD3+CD8+	ум. од.	-0,222	0,05
ЗПП	LYM	$\times 10^9/\text{л}$	-0,240	0,038
	CD3+	$\times 10^9/\text{л}$	-0,261	0,025
	CD3+CD4+	$\times 10^9/\text{л}$	-0,222	0,05
	CD3+HLA-DR+	$\times 10^9/\text{л}$	-0,222	0,05
	CD16/56+	$\times 10^9/\text{л}$	-0,239	0,041
	CD22+	$\times 10^9/\text{л}$	-0,256	0,030
	ФП	ум. од.	0,274	0,008

Найтісніший прямий зв'язок виявився між рівнем HGB у жінок і абсолютною кількістю LYM у крові новонароджених (рис. 3.8).

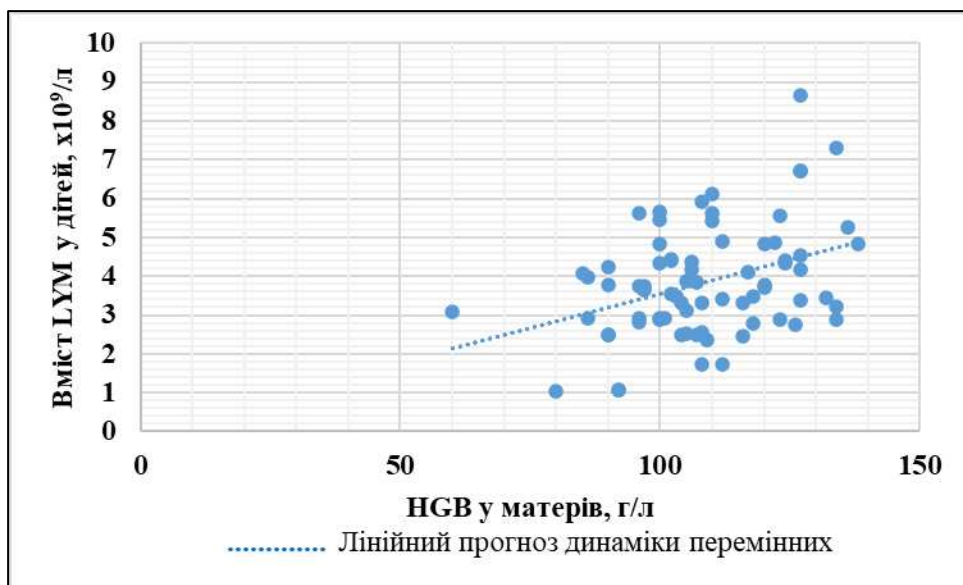


Рис. 3.8. Стан статистичної кореляції між рівнем гемоглобіну в матерів і абсолютною кількістю лімфоцитів у крові обстежених дітей.

Встановлено також, що вищий рівень HGB в крові матерів асоціювався з вищим сироватковим вмістом LYM та їх субпопуляцій ($p < 0,05$; $p < 0,01$) і, водночас, із нижчою проліферативною здатністю лімфоцитів ($p < 0,05$) у дітей (рис. 3.9).

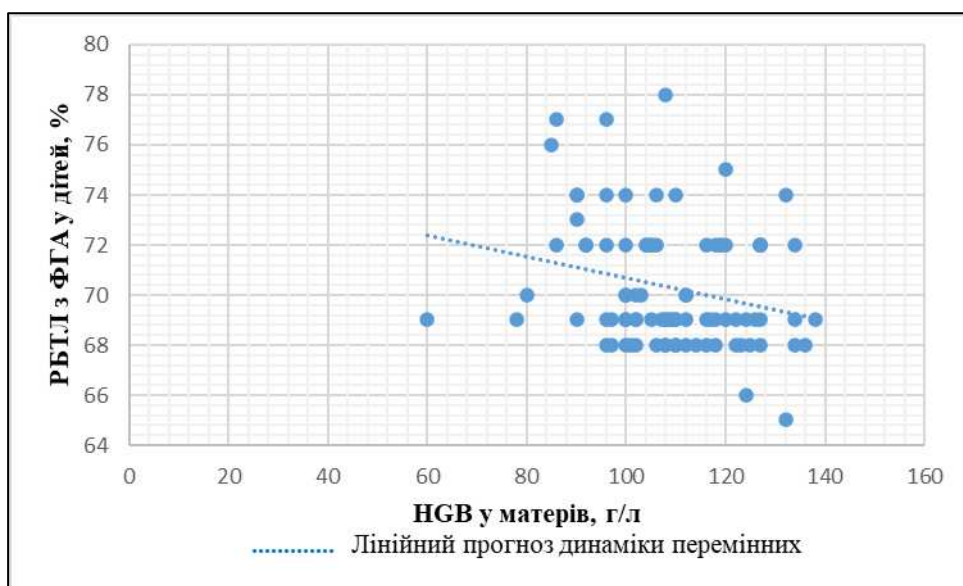


Рис. 3.9. Стан статистичної кореляції між HGB у матерів і значеннями РБТЛ з ФГА в обстежених дітей.

Слабку за силою, але достовірну пряму кореляцію виявлено між наявністю в матерів під час вагітності багатоводдя ($p<0,05$), маловоддя ($p<0,05$), ЗПП ($p<0,01$) та фагоцитарною активністю нейтрофілів у немовлят.

Вищі цифри ДАТ ($p<0,05$) у матерів були пов'язані з меншою функціональною активністю, як нейтрофілів, так і лімфоцитів (рис. 3.10).

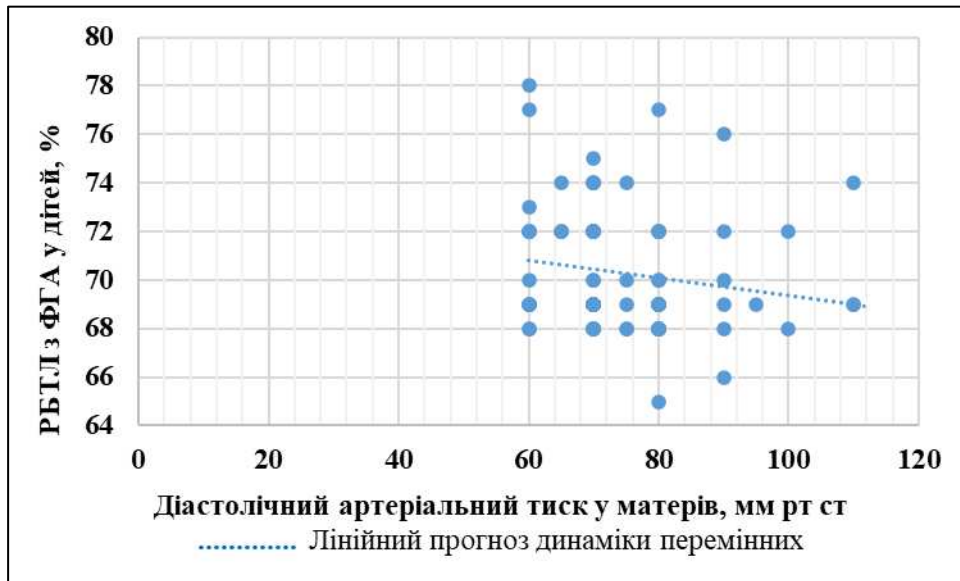


Рис. 3.10. Стан статистичної кореляції між рівнем діастолічного артеріального тиску в матерів і значеннями РБТЛ з ФГА в обстежених дітей.

Важливо наголосити, що наявність у породілей таких ускладнень вагітності, як ПРПО ($p\leq 0,05$) і ЗПП ($p\leq 0,05$), виявилася несприятливим чинником щодо нижчих концентрацій у крові малюків більшості показників клітинної ланки імунітету; а акушерський травматизм ($p<0,05$) – щодо меншої активності метаболізму фагоцитуючих клітин.

Отримані нами значення коефіцієнта Спірмена дають можливість виокремити певні клінічні параметри матерів, які опосередковано можуть спричинювати зміни у показниках гуморальної складової неонатального імунітету (табл. 3.8). До факторів ризику щодо меншої здатності новонароджених до продукції Ig A належить більший паритет вагітності ($p<0,05$) й пологів ($p<0,01$); щодо менших значень Ig M – вищий рівень HGB у породілей

($p<0,05$), більший паритет вагітності ($p<0,05$) й пологів ($p<0,001$), гестоз вагітних ($p<0,05$); щодо меншого рівня Ig G ($p<0,05$) та сумарних Ig ($p<0,01$) – вищий рівень HGB у матерів.

Таблиця 3.8

Статистичні кореляції між окремими клінічними материнськими факторами й показниками В-лімфоцитарної ланки імунітету в обстежених новонароджених (ρ)

Клінічні материнські чинники	Показники гуморального імунітету в дітей				
	CD22+ ($\times 10^9/\text{л}$)	Ig A (г/л)	Ig M (г/л)	Ig G (г/л)	Сумарні Ig (г/л)
HGB (г/л)	-	-	-0,253*	-0,254*	-0,326**
Паритет вагітності (абс. ч.)	-	-0,216*	-0,243*	-	-
Паритет пологів (абс. ч.)	-	-0,337**	-0,371***	-	-
ЗПП (так/ні)	-0,256*	0,246*	-	-	0,242*
Гестоз (так/ні)	-	-	-0,213*	-	-
Набряки вагітних (так/ні)	-	-	0,209*	-	-
Слабкість пологової діяльності (так/ні)	-	-	0,215*	-	-

Примітки: * – достовірність кореляції на рівні $p<0,05$; ** – достовірність кореляції на рівні $p<0,01$; *** – достовірність кореляції на рівні $p<0,001$; - відсутність достовірної кореляції.

Враховуючи прямо пропорційну направленість решти зв'язків, такі акушерські ускладнення, як ЗПП, набряки вагітних і слабкість пологової діяльності, не варто розглядати як фактори ризику низької продукції Ig A і Ig M.

Особливу увагу нами було приділено встановленню спряженості локомоторних і акушерських маркерів НДСТ у породілей із певними показниками клітинного й гуморального імунітету, а також із показниками функціональної активності фагоцитарної й лімфоцитарної ланки у немовлят (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

**Статистичні кореляції між локомоторними й акушерськими маркерами
НДСТ у матерів та окремими показниками імунітету в новонароджених**

Маркери НДСТ у матерів		Імунологічні показники в дітей	Одиниці виміру	Коефіцієнт Спірмена (ρ)	p
Доліхостено-мелія (так/ні)	РР/З	НСТ-тест	%	-0,269	0,010
	ДК/З	CD22+	$\times 10^9/\text{л}$	0,229	0,05
		ФП	%	0,223	0,033
	ДС/З	РБТЛ з ФГА	%	0,219	0,037
		ФП	%	0,271	0,009
		ФЧ	ум. од.	0,212	0,042
Гіпермобільність суглобів (так/ні)		CD3+CD8+	$\times 10^9/\text{л}$	0,254	0,030
		РБТЛ з ФГА	%	0,252	0,016
		ФП	%	0,222	0,05
Наявність акушерського маркера НДСТ (так/ні)		NEU	$\times 10^9/\text{л}$	-0,231 [#]	0,028
		CD22+	$\times 10^9/\text{л}$	0,226 [#]	0,047
		ФП	%	0,250	0,016
		ФЧ	ум. од.	0,224 [#]	0,05
		НСТ-тест	%	0,294	0,004
		Сумарні Ig	г/л	0,224 [#]	0,05
Поєднання ≥ 3 акушерських маркерів НДСТ (так/ні)		ФЧ	ум. од.	0,226	0,047

Примітки: [#] – достовірність кореляцій на рівні $p < 0,05$ з поправкою за F.

Варто зауважити, що серед зазначених материнських ознак НДСТ найтісніша пряма взаємозалежність спостерігалася між співвідношенням ДС/З ($p < 0,01$) і неонатальним ФП (рис. 3.11), а також між наявністю акушерських маркерів НДСТ ($p < 0,01$) і НСТ-тестом у дітей. Відносно слабші прямі достовірні кореляції ($\rho = 0,212-0,254$) відзначалися між ДК/З ($p < 0,05$) і CD22+, ФП; між ДС/З ($p < 0,05$) і РБТЛ з ФГА, ФЧ; між гіпермобільністю суглобів ($p < 0,05$) і CD3+CD8+, РБТЛ з ФГА, ФП. Важливим є той факт, що неонатальні значення NEU, CD22+, ФП, ФЧ, НСТ-тест, сумарних Ig перебували у залежності від асоційованих з НДСТ ускладнень вагітності й пологів у матерів.

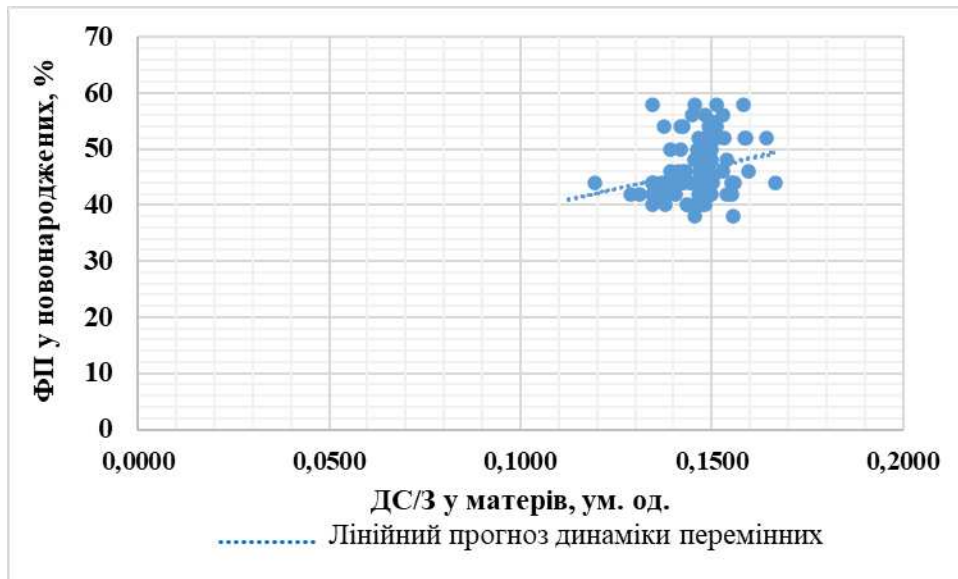


Рис. 3.11. Стан статистичної кореляції між значеннями індексу ДС/З у матерів і значеннями ФП в обстежених дітей.

Тож отримані нами дані дозволяють визначити певні материнські ознаки, які можна розглядати у якості предикторів неонатальних змін і щодо кількісного сироваткового вмісту імунологічних показників, і щодо їх функціональної активності. Такими ознаками є індекс РР/З, ДК/З, ДС/З, доліхостеномелія, гіпермобільність суглобів та акушерські ознаки НДСТ у породілей.

Одержана інформація дозволить виокремити породілей із вище зазначеними ознаками в групу ризику, що сприятиме підвищенню пильності медичних фахівців щодо ранніх клініко-лабораторних проявів патологічних неонатальних станів у разі реєстрації окреслених маркерів у матерів. Це, у свою чергу, допоможе покращити постнатальну адаптацію новонароджених із груп ризику.

Разом з тим, материнські антропометричні параметри ІМТ і ІВе не корелювали з жодним імунологічним показником в обстежених немовлят ($p > 0,05$). Тож можна виключити роль цих індексів у становленні ланок імунітету в новонароджених.

Важливе значення ми надали аналізу пов'язаності соматичної захворюваності обстежених матерів із значеннями показників імунітету в крові народжених ними дітей. Згідно з даними, продемонстрованими в *Таблиці 3.10*,

можна окреслити певні захворювання матерів, які з високим ступенем достовірності асоціюються з показниками клітинного імунітету в дітей.

Таблиця 3.10

**Парні кореляції між захворюваністю в матерів і вмістом
субпопуляцій лімфоцитів у крові народжених ними дітей**

Хронічні соматичні захворювання в матерів (так/ні)	Показники клітинного імунітету в дітей ((абс.х10 ⁹ /л); CD3+CD4+/CD3+CD8+ (ум. од.))	Коефіцієнт Спірмена (ρ)	p
Бронхіт	LYM	0,245	0,034
	CD3+CD4+	0,229	0,050
	CD3+HLA-DR+	0,258	0,026
	CD16/56+	0,232	0,046
Отит/євстахіїт	LYM	0,266	0,021
	CD3+HLA-DR+	0,297	0,010
	CD22+	0,269	0,023
	CD16/56+	0,264	0,023
Назофарингіт	LYM	0,331	0,004
	NEU	-0,254	0,034
	CD3+	0,308	0,008
	CD3+CD4+	0,312	0,007
	CD3+CD8+	0,285	0,014
	CD3+HLA-DR+	0,288	0,013
	CD22+	0,337	0,004
	CD16/56+	0,320	0,005
Гайморит	CD3+CD8+	-0,256	0,028
Кольпіт	CD3+CD8+	-0,277	0,017
Алергічні хвороби	LYM	0,321	0,005
	NEU	-0,265	0,027
	CD3+	0,356	0,002
	CD3+CD4+	0,271	0,019
	CD3+CD8+	0,249	0,033
	CD3+HLA-DR+	0,321	0,005
	CD22+	0,315	0,007
	CD16/56+	0,300	0,010
Анемія	CD3+CD8+	-0,267	0,021
	CD3+CD4+/ CD3+CD8+	0,213	0,041

Автоімунні хвороби, у т. ч.	CD3+CD4+/CD3+CD8+	-0,293	0,005
автоімунний тиреоїдит	CD3+CD4+/CD3+CD8+	-0,255	0,031
Поєднана інфекційна патологія (≥ 2)	CD3+CD4+/ CD3+CD8+	-0,240	0,021
Поєднана неінфекційна соматична патологія (≥ 2)	CD22+	0,233	0,049

Важливо зазначити, що помірний прямий зв'язок виявлено між наявністю в матерів хронічного назофарингіту ($p < 0,01$) і абсолютною кількістю в крові новонароджених LYM, CD3+, CD3+CD4+, CD22+, CD16/56+; між алергічними захворюваннями ($p < 0,01$) в жінок і вмістом LYM, CD3+, CD3+HLA-DR+, CD22+ у їхніх дітей. Водночас між реєстрацією в матерів автоімунних ($p < 0,01$) захворювань і значенням CD3+CD4+/CD3+CD8+ у дітей спостерігалася зворотна кореляція. Між такими хронічними захворюваннями матерів, як бронхіт, отит/євстахіїт, гайморит, кольпіт, анемія, та показниками клітинного імунітету в дітей також визначались достовірні прямі й зворотні кореляційні зв'язки, проте вони були дещо слабшими ($\rho = 0,213-0,297$; $p < 0,05$).

Це обґрунтовує доцільність розглядати хронічний назофарингіт, автоімунні хвороби, зокрема автоімунний тиреоїдит, і алергічні захворювання матерів у якості предикторів порушення імунологічної адаптації новонароджених дітей.

Як видно з *Таблиці 3.11*, наявність у жінок анемії та захворювань травного тракту ймовірно сприяла синтезу Ig A ($p = 0,047$; $p = 0,004$ відповідно) й Ig M ($p = 0,039$; $p = 0,008$ відповідно), а наявність СВД – продукції Ig M ($p = 0,012$), Ig G ($p = 0,018$) в їхніх дітей. Хронічні інфекції носо- й ротоглотки в досліджуваних матерів асоціювалися з більшим сироватковим рівнем Ig G ($p = 0,002-0,007$) і сумарним рівнем імуноглобулінів усіх класів ($p = 0,004-0,009$) у новонароджених, що є результатом взаємодії імунокомпетентних клітин у відповідь на персистенцію інфекційного агенту в організмі. Оскільки відомо, що неонатальні Ig G представлені насамперед транспортованими через плаценту материнськими

антитілами, то результати нашого дослідження є логічними й лише підтверджують цей факт.

Таблиця 3.11

Парні кореляції між захворюваністю в матерів і вмістом показників В-лімфоцитарної ланки імунітету в крові народжених ними дітей (ρ)

Хронічні соматичні захворювання в матерів (так/ні)	Показники гуморального імунітету в дітей				
	CD22+ ($\times 10^9/\text{л}$)	Ig A (г/л)	Ig M (г/л)	Ig G (г/л)	Сумарні Ig (г/л)
Анемія	-	0,207*	0,215*	-	-
Кольпіт	-	0,220*	-	-	-
Захворювання органів травлення	-	0,294**	0,277**	-	-
СВД	-	-	0,260*	0,247*	0,261*
Алергічні захворювання	0,315**	-	-	-	-
Тонзиліт	-	-	-	0,326**	0,299**
Назофарингіт	0,337**	-	-	0,280**	0,273**
Отит/євстахіїт	0,269*	-	-	-	-
Поєднана соматична патологія (≥ 2)	0,233*	-	-	-	-

Примітки: * – достовірність кореляції на рівні $p < 0,05$; ** – достовірність кореляції на рівні $p < 0,01$; *** – достовірність кореляції на рівні $p < 0,001$; - відсутність достовірної кореляції.

Отже, за результатами проведеного аналізу звертає на себе увагу пряма спрямованість усіх виявлених кореляцій між соматичними захворюваннями обстежених жінок та показниками гуморальної ланки імунітету новонароджених. Найімовірніше, алергічні захворювання, хронічні інфекції ЛОР-органів, анемія, кольпіт, гастроентерологічна та поєднана соматична патологія в матерів виступають факторами, що стимулюють підвищену експресію CD22+ маркерів на В-лімфоцитах та посилену продукцію імуноглобулінів у новонароджених. Цей феномен може бути пояснений трансплацентарною передачею прозапальних цитокінів та імунорегуляторних молекул від матері до плода, що індукує преактивацію В-клітинної ланки імунітету. Водночас ті ж самі захворювання, а

також автоімунний тиреоїдит, мають протилежний ефект щодо окремих показників клітинного імунітету в новонароджених, що підтверджується спряженістю цих захворювань із меншими значеннями нейтрофілів, CD3+CD8+ та CD3+CD4+/CD3+CD8+.

Особливе значення ми приділили вивченню ймовірного впливу НДСТ матерів на експресію кореляцій між материнськими чинниками та імунологічними показниками в новонароджених. Для цього було досліджено результати рангового кореляційного аналізу вивчених параметрів окремо всередині кожної групи порівняння (*Додаток Є: табл. Є.1 – Є.3*). Це дозволило з'ясувати особливості асоціацій анте- й перинатальних чинників з показниками імунітету новонароджених у залежності від наявності в матерів НДСТ.

Як демонструють відомості *таблиці Є.1*, у групі матерів із проявами НДСТ встановлено множинні достовірні прямі й зворотні зв'язки між материнськими ознаками та вмістом лімфоцитів, їх популяцій і субпопуляцій у крові новонароджених. Водночас у групі порівняння виявлено лише поодинокі статистичні пари кореляцій. Така відмінність між групами підтверджує гіпотезу щодо важливої ролі НДСТ у породілей у становленні імунної системи плоду й новонародженого. Такі біосоціальні фактори, як вік матерів і місце проживання, мали зв'язок з проліферативною активністю LYM лише в основній групі спостереження, що вказує на значущу роль цих чинників у контексті диспластичного материнського фону. На тлі НДСТ у обстежених жінок відсутність вищої освіти асоціювалась з меншим вмістом ($p<0,05$) LYM, CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+HLA-DR+, CD22+, CD16/56+ у крові їх новонароджених дітей, а у групі порівняння – з більшими значеннями аналогічних показників ($p<0,05$). Водночас очевидно, що МТ жінок не мала впливу на жоден імунологічний показник у дітей. Аналіз акушерських чинників демонструє їх зворотно пропорційні зв'язки з CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16/56+, РБТЛ, які реалізувалися переважно в дітей від матерів з проявами НДСТ ($p<0,05$). Це підтверджує роль асоційованих з НДСТ акушерських

ускладнень у формуванні імунної відповіді новонароджених. НДСТ у породілей сприяла більшій вираженості впливу інфекцій статевих шляхів на зниження сироваткового рівня CD3+ та CD3+CD8+ ($p<0,05$) у їхніх дітей. Проте в дітей від матерів з НДСТ спостерігалися прямо пропорційні кореляції між хронічною інфекційною ($p<0,01-0,05$) патологією (назофарингіт, бронхіт, отит), а також алергічними станами ($p<0,01$) та всіма показниками клітинного імунітету. Поєднана соматична патологія матері у групі з НДСТ корелювала з вищими рівнями LYM, CD3+CD4+, CD22+ ($p<0,05$) та нижчими значеннями NEU ($p<0,05$), а в групі порівняння – з підвищенням GRA ($p<0,05$) та РБТЛ ($p<0,01$).

Водночас у групі порівняння не винайдено жодних достовірних взаємозалежностей між акушерськими ускладненнями, інфекційними, автоімунними, алергічними захворюваннями в матерів та вмістом показників клітинного імунітету їхніх дітей.

Щодо показників фагоцитарної активності нейтрофілів у новонароджених, на тлі НДСТ у матерів помічено зворотно пропорційний зв'язок між сільським проживанням, рівням HGB та індексом РР/З у жінок, з одного боку, і меншими значеннями НСТ-тесту ($p<0,01$) та ФП ($p<0,05$) у дітей, з іншого боку. Прямі помірні кореляції в основній групі виявилися між ЗПП ($p<0,05$), індексом ДС/З ($p<0,05$), анемією ($p<0,01$) та захворюваннями органів травлення ($p<0,05$) в матерів і ФП у їхніх дітей; між анемією ($p<0,01$), захворюваннями органів травлення ($p<0,05$) і ФЧ; а також між анемією ($p<0,001$) і НСТ-тестом.

Як демонструє *Таблиця Є.3*, диспластичний фон у обстежених жінок достовірно має ефект на стан окреслених кореляційних зв'язків. В цьому переконує значно більша кількість взаємозалежностей між акушерськими чинниками, особливостями захворюваності в матерів та показниками гуморальної ланки в новонароджених саме в основній групі дослідження ($p<0,001-0,05$).

Отже, проведений порівняльний статистичний аналіз стану кореляцій антенатальних і перинатальних чинників із вмістом неонатальних імунологічних

показників у групах дослідження виявив певні закономірності: 1) у новонароджених на тлі НДСТ в їхніх матерів, на відміну від групи порівняння, спостерігаються достовірно міцніші взаємозв'язки між показниками імунітету і зазначеними материнськими ознаками; 2) в основній групі дослідження з імунологічними показниками асоціюються множинні фактори, тоді як у групі порівняння визначено лише поодинокі материнські чинники, що пов'язані з показниками імунітету немовлят.

Результати комплексної оцінки взаємозв'язків між материнськими чинниками й станом неонатальних показників імунітету засвідчили, що НДСТ в обстежених жінок, по-перше, є самостійним загрозливим чинником щодо обтяження перебігу вагітності й пологів, а також щодо вмісту показників клітинного й гуморального імунітету новонароджених. А по-друге, НДСТ у матерів є хронічним несприятливим фоном, на підґрунті якого реалізується вплив інших материнських чинників на певні ланки імунної системи дітей, що підтверджується відсутністю або поодинокими зв'язками між материнськими й неонатальними показниками в групі порівняння.

Основні висновки за матеріалами розділу:

1. НДСТ у породілей обтяжує перебіг вагітності й пологів розвитком наступних станів: прогресуванням варикозної хвороби ($p < 0,001$), плацентарною дисфункцією ($p < 0,05$), багатоводдям ($p < 0,05$), швидкими пологами ($p < 0,05$), аномаліями розташування плаценти, одночасним поєднанням ≥ 3 акушерських ускладнень ($p < 0,001$). Звертає на себе увагу патогенетична дуальність взаємозв'язків: НДСТ може провокувати розвиток акушерських ускладнень, а ці ускладнення, у свою чергу, можуть прискорювати клінічну маніфестацію ознак НДСТ. До таких факторів вірогідно відноситься паритет пологів ≥ 2 ($p < 0,05$). Особливого значення набуває розуміння, що синергізм досліджених акушерських факторів із наявністю НДСТ суттєво підвищує ризик формування

патологічних станів у новонароджених, порівняно з розвитком ідентичних ускладнень у жінок без ознак дисплазії. Така взаємодія пояснюється тим, що вроджені дефекти сполучної тканини порушують фізіологічну адаптацію материнського організму до вагітності, спричиняючи акушерські ускладнення. А гемодинамічні, гормональні й метаболічні зміни, асоційовані з цими ускладненнями, створюють додаткове навантаження на вже скомпроментовану сполучну тканину, потенціюючи маніфестацію НДСТ, що формує замкнуте коло.

2. У матерів найбільш достовірно з наявністю НДСТ асоційована хронічна інфекційно-запальна патологія ($p < 0,001$), а саме: бронхіт, тонзиліт, назофарингіт, аднексит, маніфестні форми TORCH-інфекцій, а також комбінація ≥ 2 інфекцій ($p < 0,01$). Водночас у матерів із проявами НДСТ реєструється вищий рівень захворюваності на анемію ($p < 0,05$), вроджені вади розвитку ($p < 0,05$), вищий показник загальної захворюваності ($p < 0,001$) та поєднаної соматичної патології ($p < 0,001$). Виявлені кореляції дозволяють розглядати НДСТ як маркер підвищеного ризику як для інфекційної захворюваності матерів, так і для порушень постнатальної клінічної та імунної адаптації їхніх дітей.

3. Встановлено значущі кореляційні зв'язки між біосоціальними материнськими факторами (вік матері, зріст, рівень освіти, локація проживання тощо) та імунологічними показниками новонароджених. Зокрема освітній рівень матерів пов'язаний з імунологічними показниками Т-клітинної ланки новонароджених, але з протилежними ефектами у групах дослідження, що підтверджує негативну роль диспластичного фону в матерів у реалізації впливу інших чинників на стан показників неонатального імунітету.

4. Предикторами неонатальних змін кількісних і функціональних параметрів клітинної ланки імунітету можна вважати локомоторні маркери НДСТ породілей: доліхостеномелію ($p < 0,05$), гіпермобільність суглобів ($p < 0,05$), співвідношення РР/З ($p < 0,05$), ДК/З ($p < 0,05$), ДС/З ($p < 0,01-0,05$); акушерські показники: мало- і багатоводдя ($p < 0,05$), акушерський травматизм ($p < 0,05$),

ПРПО ($p < 0,05$), ЗПП ($p < 0,01-0,05$) та поєднання ≥ 3 акушерських маркерів НДСТ ($p < 0,05$).

Такі клінічні показники матерів, як вищий рівень HGB ($p < 0,01-0,05$), більший паритет вагітності ($p < 0,05$) й пологів ($p < 0,001-0,01$), ЗПП ($p < 0,05$), гестоз ($p < 0,05$), можуть опосередковувати зміни у показниках гуморальної складової неонатального імунітету.

5. Типові для НДСТ акушерські ускладнення, зокрема передчасний розрив плодових оболонок та загроза передчасних пологів, корелюють із показниками клітинної ланки імунітету новонароджених ($p \leq 0,05$). Зворотно пропорційний зв'язок виявлений між поєднанням ≥ 3 акушерських маркерів НДСТ та показниками LYM, CD3+, CD16/56+.

6. Доведено наявність кореляції між локомоторними та акушерськими маркерами НДСТ у породілей та показниками імунітету новонароджених. Найтісніша пряма взаємозалежність спостерігалася між співвідношенням ДС/З та ФІ, а також між наявністю акушерських маркерів НДСТ та НСТ-тестом у дітей ($p < 0,01$).

7. Хронічні респіраторні інфекції в матерів, особливо назофарингіт, бронхіт, отит, на тлі НДСТ асоціюються з вищими значеннями показників клітинного імунітету ($p < 0,01-0,05$) в дітей при народженні, що свідчить про прискорене дозрівання імунної системи у відповідь на внутрішньоутробну антигенну стимуляцію.

8. Алергічні захворювання, хронічні інфекції ЛОР-органів, анемія, кольпіт, гастроентерологічна та поєднана соматична патологія в матерів виступають факторами, що стимулюють підвищену експресію CD22+ маркерів на В-лімфоцитах та посилену продукцію імуноглобулінів у новонароджених. Водночас ті ж самі захворювання, а також автоімунний тиреоїдит, мають протилежний ефект щодо окремих показників клітинного імунітету в новонароджених, що підтверджується спряженістю цих захворювань із меншими значеннями нейтрофілів, CD3+CD8+ та CD3+CD4+/CD3+CD8+ ($p < 0,01-0,05$).

9. У групі матерів з ознаками НДСТ встановлено статистично значущі кореляційні зв'язки між численними материнськими факторами та рівнями імуноглобулінів новонароджених, що свідчить про патогенетичну роль НДСТ у формування імунної системи плода.

10. НДСТ у матерів обтяжує перебіг вагітності й пологів, модулює вміст показників імунітету новонароджених та, водночас, є фоном, що опосередковує вплив інших материнських факторів на певні ланки імунної системи дітей. Це підтверджується значно більшою кількістю асоційованих перинатальних чинників, що мають ефект на показники імунітету в новонароджених, порівняно з групою порівняння.

Отримані результати свідчать про підвищену чутливість імунної системи дітей до несприятливих перинатальних чинників за наявності в породілей НДСТ. Це обґрунтовує доцільність диференційованого підходу до оцінки перинатальних ризиків на тлі НДСТ у матерів. Встановлені кореляції можуть мати прогностичне значення щодо ризиків маніфестації імуноопосередкованих захворювань у дітей.

Наукові праці, опубліковані за матеріалами розділу:

1. [62] Чумак ОЮ, Волоха АП. Особливості неонатального періоду у дітей та прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини у їх матерів. В: Матеріали XV Конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»; 2021 Жовт 12-13; Київ. Київ: Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології; 2021;1(14):128.
2. [64] Чумак ОЮ, Волоха АП. Аналіз кореляцій материнських чинників з показниками клітинного імунітету новонароджених від матерів із недиференційованою дисплазією сполучної тканини. В: Збірка матеріалів міжнародної наукової конференції «Global innovations and collaborative solutions in contemporary science»; 2023 Груд 15; Лодзь. Лодзь; 2023:334-338.

3. [71] Чумак ОЮ, Волоха АП. Характеристика показників гуморальної ланки імунітету в новонароджених на тлі несприятливих перинатальних чинників. In: Proceedings of the VII International Scientific and Practical Conference «Scientific practice: modern and classical research methods»; 2025 Лют 14; Бостон. Бостон-Вінниця: Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ»; 2025:389-393. doi: 10.36074/logos-14.02.2025.084.
4. [95] Чумак ОЮ, Волоха АП. Патологічні стани у новонароджених дітей на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини в їхніх матерів. Сучасна педіатрія. Україна. 2021;6(118):25-31. doi: 10.15574/SP.2021.118.25.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОНАРОДЖЕНИХ НА ТЛІ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ЇХ МАТЕРІВ

4.1. Особливості неонатального періоду та захворюваності новонароджених від матерів із проявами НДСТ

У відповідності до мети, завдань та дизайну дослідження на I (неонатальному) етапі нами було обстежено 122 новонароджені дитини: 55 (45,1%) хлопчиків і 67 (54,9%) дівчаток, 79 (64,8%) доношених і 43 (35,2%) передчасно народжених немовлят. Народжених через природні пологові шляхи дітей було 70 (57,4%), шляхом кесарського розтину – 52 (42,6%). Діапазон ГВ досліджуваних дітей становив 28-42 тижні, МТ – 1270-4070 г, ДТ відповідно до ГВ і МТ – 36-56 см. Клініко-інструментальне обстеження дітей проведено у перші два тижні життя, лабораторні дослідження – між 3 і 10 добою життя.

Новонароджених було розподілено на дві клінічні групи у відповідності до попереднього розподілу матерів: основна група дослідження (n=82) включила дітей від матерів з ≥ 3 маркерами НДСТ, група порівняння (n=40) – дітей від здорових матерів (без НДСТ). Далі було проведено диференціацію новонароджених за гендерною складовою, ГВ, станом постнатальної адаптації та основними антропометричними показниками.

Згідно зі значеннями дескриптивних статистик (табл. 4.1) групи новонароджених характеризувались однорідністю за ГВ ($V_q=3,95\%$ в основній, $5,14\%$ – у групі порівняння), ДТ ($V_q=7,29\%$ і $3,19\%$ відповідно) та оцінкою за шкалою Apgar ($V_q=7,14-6,25\%$ нарівно в групах). Більша дисперсія спостерігалася за значеннями МТ ($V_q=21,66\%$ і $12,91\%$ відповідно), що пояснюється залежністю МТ від багатьох факторів, як-от ГВ, ДТ, стан фето-плацентарного комплексу тощо.

**Чільні клініко-анамнестичні показники новонароджених
у групах порівняння**

Показники новонароджених	Показники дескриптивних статистик							
	Основна група (n=82)				Група порівняння (n=40)			
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	V _q , %	X _{min}	X _{max}	Me [Q ₁ ; Q ₃]	V _q , %	X _{min}	X _{max}
ГВ, тижні	38,0 [36,0; 39,0]	3,95	28,0	42,0	37,0 [34,0; 37,8]	5,14	31,0	41,0
МТ, г	2,47 [2,13; 3,20]	21,66	1,27	4,07	2,44 [2,02; 2,65]	12,91	1,70	3,75
ДТ, см	48,0 [45,0; 52,0]	7,29	36,0	56,0	47,0 [46,0; 49,0]	3,19	40,0	56,0
Apgar-1°, бали	7 [6; 7]	7,14	3	8	7 [6; 7]	7,14	3	9
Apgar-5°, бали	8 [7; 8]	6,25	5	10	8 [7; 8]	6,25	6	10

Примітки: ° – оцінка за шкалою Аргар на 1-й хвилині життя; °° – оцінка за шкалою Аргар на 5-й хвилині життя;

Важливо підкреслити, що загалом обидві клінічні групи є репрезентативними за дослідженими ознаками, що підтверджується дисперсією зазначених параметрів $< 33\%$ і забезпечує достовірність подальших порівнянь.

Попри відсутність міжгрупової різниці за медіанними значеннями порядкових та інтервальних змінних (табл. 4.1) проведено детальний аналіз неонатальних показників з ранжуванням за діапазонами ГВ, МТ, ДТ та з подальшою трансформацією якісних показників (стать, спосіб розродження матерів, передлежання плода, паритет пологів) у номінальні (категоріальні).

Серед дітей основної групи (табл. 4.2) достовірно більше ($p < 0,05$) було доношених (59 (71,95%)), ніж передчасно народжених (23 (28,05%)), тоді як у групі порівняння спостерігалася рівна частка (20 (50%)) і народжених у термін, і передчасно. Важливо зауважити, що кількість дітей у ваговій категорії 2000- 2499 г ($p < 0,001$) та ≤ 1999 г ($p < 0,05$) була достовірно більшою в групі народжених від матерів із НДСТ, порівнюючи з аналогічними ваговими категоріями групи порівняння [97]. Водночас за часткою дітей з МТ ≥ 2500 г не було виявлено міжгрупових відмінностей. ДТ 48 см і більше частіше реєструвалась у новонароджених основної групи ($p < 0,05$), що вірогідно є наслідком переважання відсотка доношених дітей у цій когорті.

Таблиця 4.2

Порівняльна характеристика розподілу обстежених дітей за чільними перинатальними факторами в групах дослідження

Показник		Основна група (n=82)	Група порівняння (n=40)	Критерій Манна-Уїтні, U	Асимптотична значущість, p
Спосіб розродження	ПП ¹	48 (58,54%)	22 (55,00%)	1582,0	0,712
	КР ²	34 (41,46%)	18 (45,00%)		
Паритет пологів	1	30 (36,59%)	25 (62,50%)	1215,0	0,007
	≥ 2	52 ^{**}	15		

		(63,41%)	(37,50%)		
Передлежання плоду	Г ³	72 (87,8)	33 (82,5)	1543,5	0,535
	Т ⁴	7 (8,5)	6 (15,0)		
	Н ⁵	3 (3,7)	1 (2,5)		
Хлопчики		38 (46,34%)	17 (42,50%)	1577,0	0,690
Дівчатка		44 (53,66%)	23 (57,50%)		
МТ, г	≥ 2500	31 (37,81%)	24 (60,00%)	1638,0	0,990
	2499-2000	33 ^{***} (40,24%)	9 (22,50%)	982,5	0,000109
	≤ 1999	18 [*] (21,95%)	7 (17,50%)	1276,0	0,017
ДТ, см	≥ 48	46 [*] (56,10%)	14 (35,00%)	1294,0	0,029
	≤ 47	36 (43,90%)	26 (65,00%)		
ГВ, тижні	37-42	59 [*] (71,95%)	20 (50,00%)	1280,0	0,018
	≤ 36	23 (28,05%)	20 (50,00%)		

Примітки: ¹ – природні пологи; ² – кесарів розтин; ³ – головне; ⁴ – тазове; ⁵ – ножне; * – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,05$; *** – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,001$.

Разом з тим, в основній групі спостерігалось більше немовлят від 2-х та більше пологів ($p < 0,01$) у порівнянні із дітьми групи порівняння. З урахуванням відсутності відмінностей між групами дослідження за способом розродження, передлежанням, статтю дітей та кількістю передчасно народжених немовлят ($p > 0,05$), можна виключити вплив цих показників на отримані результати.

Акцентуємо, що діти основної групи частіше мали меншу МТ відповідно до їх ГВ ($U=1511,0$; $p=0,038$), що свідчить про негативну роль НДСТ породілей щодо виникнення синдрому затримки розвитку плоду [59].

Детальний порівняльний аналіз розподілу новонароджених за бальною

оцінкою шкали Apgar з використанням непараметричного критерію Манна-Вітні (табл. 4.3) засвідчив статистично значущі відмінності між групами, особливо на 5-й хвилині життя. На тлі НДСТ у матерів наприкінці 1-ї хвилини життя у їхніх дітей достовірно частіше реєструвалася оцінка 5 балів (10 (12,20%); $p<0,05$) та рідше – 6 балів (8 (9,76%); $p<0,05$) проти 11 (27,50%) у дітей групи порівняння. Слід наголосити, що за оцінкою на 5-й хвилині життя у новонароджених основної групи виявлено пролонговану постнатальну адаптацію: серед 21 дитини з початковою оцінкою 3-6 балів лише 8 (38,10%) досягли задовільної адаптації до 5-ї хвилини, порівнюючи з 11 (91,67%) із 12 дітей у групі порівняння ($p<0,05$).

Таблиця 4.3

Порівняльна характеристика розподілу новонароджених за шкалою Apgar

Бали за шкалою Apgar		Кількість новонароджених, абс. ч. (%)		Статистичний показник
		Основна група (n=82)	Група порівняння (n=40)	Критерій Манна-Вітні, U (p)
Наприкінці 1-ї хвилини				
3	Усього,	1 (1,22)	1 (2,50)	1619,0 (0,603)
	з них: T ¹	0	0	-
	П ²	1	1	
4-6	Усього,	20 (24,39)	11 (27,50)	1589,0 (0,712)
	з них: T ¹	10 ^{&}	4 ^{&}	-
	П ²	10	7	
4		2 (2,44)	-	1600,0 (0,321)
5		10 [*] (12,20)	-	1440,0 (0,022)
6		8 [*] (9,76)	11 (27,50)	1349,0 (0,012)
7-10	Усього,	61 (74,39)	28 (70,00)	1568,0 (0,610)
	з них: T ¹	50 ^{∞∞}	17 ^{&}	-
	П ²	11	11	
Наприкінці 5-ї хвилини				
3		-	-	-
4-6	Усього,	13 [*] (15,85)	1 (2,50)	1421,0 (0,031)
	з них: T ¹	5 ^{&}	0	-
	П ²	8	1 ^{&}	
4		-	-	-

5		1 (1,22)	-	1620,0 (0,485)
6		12* (14,63)	1 (2,50)	1441,0 (0,042)
7-10	Усього,	69 (84,15)	39 (97,50)	1421,0 (0,031)
	з них: Т ¹	54 [◇]	19 ^{&}	-
	П ²	15	20	

Примітки: ¹ – народжені у фізіологічний термін; ² – народжені передчасно; * – достовірність різниці між основною групою та групою порівняння на рівні $p < 0,05$; [◇] – достовірність різниці між народженими у фізіологічному терміні та передчасно народженими на рівні $p < 0,05$; ^{◇◇} – достовірність різниці між народженими у фізіологічному терміні та передчасно народженими на рівні $p < 0,01$; & – відсутність достовірної різниці між народженими у фізіологічному терміні та передчасно народженими.

У дітей основної групи на 5-й хвилині частіше реєструвалася оцінка 6 балів (14,63% проти 2,50% групи порівняння; $p < 0,05$) та рідше оцінки 7-10 балів (84,15% проти 97,50%, відповідно; $p < 0,05$). Це вказує на знижений адаптаційний потенціал і обмежені компенсаторні можливості новонароджених від матерів з НДСТ при зіставних початкових показниках на 1-й хвилині. Відсутність критично низьких оцінок (0-3 бали) на 5-й хвилині підтверджує ефективність реанімаційних заходів. Статистичний аналіз не виявив зв'язку між ГВ та низькою оцінкою за шкалою Apgar (≤ 6 б.) у межах кожної групи ($p > 0,05$), що свідчить про незалежність отриманих результатів від терміну гестації.

Ключовим аспектом роботи було вивчення захворюваності новонароджених у залежності від НДСТ у матерів. Верифікація нозологічних форм базувалася на аналізі медичної документації, результатах клінічного й лабораторно-інструментального дослідження за стандартизованими протоколами.

В основній групі (табл. 4.4) зафіксовано достовірно вищу частоту уроджених аномалій, деформацій та хромосомних порушень (відповідно: 30,49% проти 5,00%; $p < 0,001$), асфіксії у пологах (відповідно: 10,97% проти 0%; $p < 0,05$), уродженої пневмонії (відповідно: 13,41% проти 2,50%; $p < 0,05$), сповільненого росту та недостатності живлення плоду (відповідно: 35,37% проти 17,50%; $p < 0,05$), ІВК (відповідно: 14,63% проти 2,50%; $p < 0,05$) та

кефалогематоми (відповідно: 13,41% проти 0%; $p < 0,05$). Натомість у групі порівняння переважали РДС І типу та розлади церебрального статусу, що вказує на наявність інших факторів ризику, не пов'язаних з НДСТ у матерів.

Таблиця 4.4

Порівняльна характеристика захворюваності новонароджених

Захворювання	Основна група (n=82)	Група порівняння (n=40)
	Кількість новонароджених, абс. ч. (%)	
<i>Усього народилося хворими і захворіло:</i>	68***	22
<i>Усього дітей із поєднанням ≥ 3 захворювань одночасно</i>	35**	8
Уроджені аномалії, деформації, хромосомні порушення	25### (30,49)	2 (5,00)
Розлади церебрального статусу у новонародженого (в т. ч. церебральна збудливість, церебральна депресія, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія)	26 (31,71)	16 (40,00)
Асфіксія у пологах	9* (10,97)	0
Уроджена пневмонія	11# (13,41)	1 (2,50)
Сповільнений ріст, недостатність живлення плода	29# (35,37)	7 (17,50)
Розлади дихальної системи, що виникають у перинатальному періоді: усього, у т. ч. РДС І типу РДС II типу	9 (10,97) 5 (6,10) 4 (4,87)	9 (22,50) 8* (20,00) 1 (2,50)
ІВК	12# (14,63)	1 (2,50)
Кефалогематома	11* (13,41)	0
Неонатальна жовтяниця, неуточнена	15 (18,29)	5 (12,50)
Гематологічні порушення (анемія)	1 (1,22)	3 (7,50)
Розлади травлення (НЕК)	2 (2,44)	2 (5,00)

<i>Усього захворювань:</i>	150	46
----------------------------	-----	----

Примітки: * – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,05$; ** – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,01$; # – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,05$ поправкою за F; ### – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,001$ поправкою за F.

Варто наголосити, що в дітей від матерів із НДСТ показник загальної захворюваності ($\phi_c = 0,298$; $p = 0,000995$) і частота поєднання ≥ 3 захворювань ($\phi_c = 0,223$; $p = 0,004$) достовірно вищі від таких у групі порівняння.

Отже, материнська НДСТ обтяжує ранню адаптацію новонароджених та є предиктором розвитку зазначених патологічних станів. Важливо підкреслити асоціацію НДСТ матерів із маніфестацією вродженої пневмонії, що вказує на роль НДСТ у порушенні імунологічної резистентності новонароджених.

Розподіл структури неонатальної захворюваності серед дітей основної групи (рис. 4.1) такий: I місце – сповільнення росту та недостатність живлення плоду (19,33%), II – розлади церебрального статусу (17,33%), III – уроджені аномалії, деформації (16,67%), IV – неонатальна жовтяниця (10,00%), V – ІВК (8,00%), VI місце розділили в еквівалентних частках (по 7,33% відповідно) уроджена пневмонія та кефалогематома, а інші місця розподілилися між рештою захворювань.

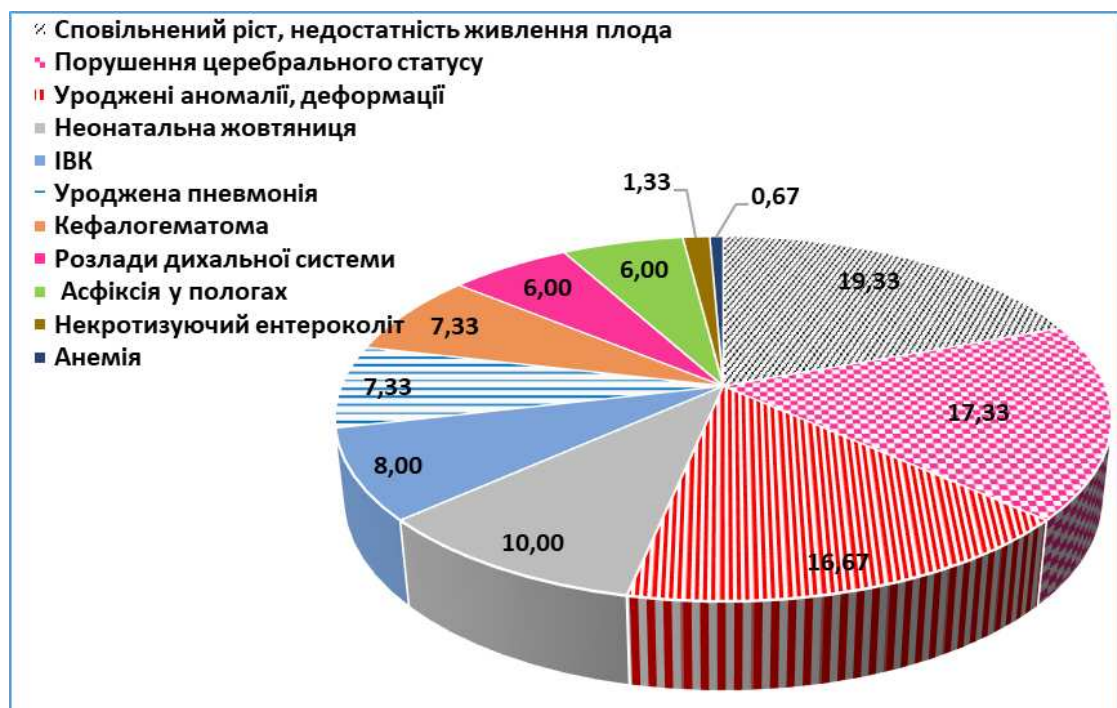


Рис. 4.1. Структура неонатальної захворюваності (%) в основній групі спостереження (n=82).

У групі порівняння структура захворюваності (рис. 4.2) наступна: I місце – розлади церебрального статусу (34,78%), II місце – розлади дихальної системи (19,57%), III – сповільнення росту та недостатність живлення плоду (15,22%), IV – неонатальна жовтяниця (10,87%), V – анемія (6,52%), VI – уроджені аномалії та НЕК (по 4,35% нарівно), VII місце було розподілено в рівних частках (по 2,17% відповідно) між уродженою пневмонією та ІВК.

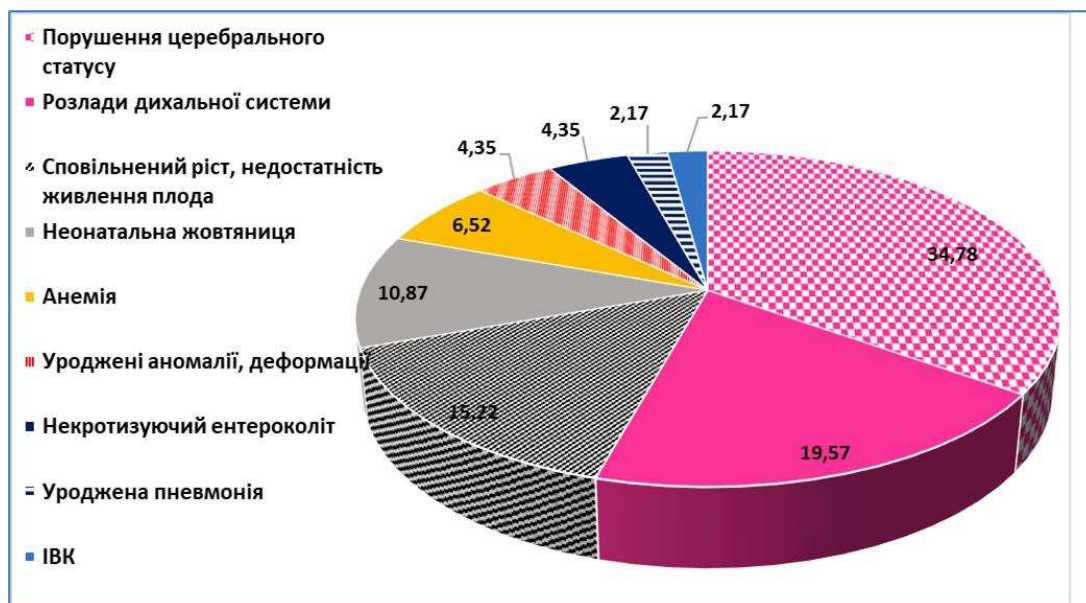


Рис. 4.2. Структура неонатальної захворюваності (%) в групі порівняння (n=40).

Тож, аналіз неонатальної захворюваності засвідчив кількісні та якісні міжгрупові відмінності: в основній групі превалювали патології, асоційовані з порушеннями внутрішньоутробного розвитку (сповільнення росту та недостатність живлення плоду (19,33%), уроджені аномалії (16,67%)), тоді як у групі порівняння – стани, етіологічно пов'язані з пізнім фетальним та інтранатальним періодом (розлади церебрального статусу (34,78%) і РДС (19,57%)). Це доводить, що НДСТ матерів опосередковує формування плоду вже на ранніх етапах ембріогенезу, у період високої вразливості до негативних факторів [59].

4.2. Оцінка антропометричних, вісцеральних та біохімічних маркерів НДСТ у новонароджених в залежності від наявності НДСТ у їх матерів

Відомо, що низька специфічність, чутливість і діагностична цінність якісних зовнішніх ознак НДСТ у неонатальному віці обмежує можливості її ранньої діагностики. Тому об'єктивними локомоторними критеріями НДСТ у нашому дослідженні були патологічні значення розрахованих антропометричних індексів, що забезпечило об'єктивізацію діагностики, підвищило чутливість раннього виявлення НДСТ у новонароджених та дозволило визначити групи ризику для подальшого спостереження (див. Розділ 6).

Встановлено, що всі діти від матерів із НДСТ демонстрували ≥ 2 антропометричних ознак доліхостеномелії ($p < 0,001$). Через таку суттєву статистичну кореляцію групи розподілу матерів та дітей було синхронізовано. Таким чином, основну групу дослідження ($n=82$) сформували діти з патологічними значеннями ≥ 2 антропометричних індексів, що корелювало з НДСТ у матерів основної групи. До групи порівняння ($n=40$) увійшли діти з нормальними значеннями локомоторних маркерів.

Порівняльна оцінка біометричних ознак НДСТ у групах спостереження: в основній групі (табл. 4.5) зафіксовано істотно більші значення індексів РР/З ($p < 0,001$), ІВе ($p < 0,001$), ДК/З ($p < 0,001$), ДС/З ($p < 0,001$) та менші значення ВС/НС ($p < 0,001$), ІМТ ($p < 0,05$), ніж у дітей групи порівняння.

Таблиця 4.5

**Порівняльна характеристика локомоторних маркерів НДСТ
у новонароджених із груп дослідження**

Антропометричні індекси, ум. од.	Показники дескриптивних статистик, Ме [Q1; Q3]		Критерій Манна-Вітні (U)	p
	Основна група (n=82)	Група порівняння (n=40)		
ІМТ	10,82* [9,7; 11,58]	11,14 [10,08; 11,96]	1085,5	0,014
РР/З	1,0100***	0,9258	978,5	0,000308

	[0,9106; 1,0678]	[0,8695; 1,0075]		
ІВе	1,3376*** [1,2910; 1,3897]	1,2381 [1,2281; 1,2439]	275,0	<<0,001
ВС/НС	0,9141*** [0,8208; 0,9600]	1,3525 [1,2083; 1,5678]	223,0	<<0,001
ДК/З	0,1276*** [0,1199; 0,1333]	0,1023 [0,1015; 0,1036]	128,5	<<0,001
ДС/З	0,1571*** [0,1530; 0,1632]	0,1415 [0,1342; 0,1459]	261,0	<<0,001

Примітки: *** – статистична достовірність різниці між групами на рівні < 0,001.

У ролі вісцеральних ознак НДСТ для новонароджених використано серцеві маркери (СМ) цієї патології, а саме – ехокардіографічні параметри, асоційовані з НДСТ (пролапс Аок та/або ТК, аневризму МПП, дилатацію ЛА, розширення КАо), а також наявність природжених вад серця (ГЗ-ВАП, ДМПП, ДМШП). Диспластикозалежні СМ (табл. 4.6) виявлено у 22 (26,83%) новонароджених основної групи проти 1 (2,50%) випадку з групи порівняння ($p < 0,001$). Також новонароджені з антропометричними маркерами НДСТ достовірно частіше мали пролапс Аок/ТК ($p < 0,05$), ГЗ-ВАП ($p < 0,05$) та ДМШП ($p < 0,05$).

Таблиця 4.6

**Частота реєстрації серцевих маркерів НДСТ
у новонароджених із груп дослідження**

Захворювання	Кількість новонароджених, абс. ч. (%)	
	Основна група (n=82)	Група порівняння (n=40)
Наявність 1 СМ	22 ^{###} (26,83)	1 (2,50)
Пролапс Аок/ТК	8 [#] (9,76)	0
Аневризма МПП	2 (2,44)	0
Дилатація ЛА	6 (7,32)	0
ГЗ-ВАП	7 [#] (8,54)	0
ДМПП	2 (2,44)	0

ДМШП	11 [#] (13,41)	1 (2,50)
Наявність МАРС	27 (32,93)	10 (25,00)
Поєднання МАРС із СМ	15 ^{**} (18,29)	0

Примітки: : * – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,05$; ** – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,01$; # – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,05$ поправкою за F; ### – достовірність різниці між групами на рівні $p < 0,001$ поправкою за F.

Важливо підкреслити, що статистично значуща асоціація МАРС із СМ НДСТ виявлена виключно в дітей основної групи (18,29%; $p < 0,01$), попри відсутність міжгрупових відмінностей за частотою ізольованих МАРС ($p > 0,05$).

Результати проведеного аналізу демонструють доцільність використання антропометричних індексів ($p < 0,001$) та асоційованих з НДСТ сонометричних серцевих параметрів ($p < 0,05$) як способу ранньої та доступної діагностики доклінічної стадії диспластичних змін у неонатальному віці.

Оцінка сироваткових концентрацій біохімічних маркерів НДСТ у новонароджених (табл. 4.7) виявила загальну однорідність статистичних груп за значеннями досліджуваних параметрів ($V_q < 33\%$ для усіх показників). Однак, спостерігалась супутня міжгрупова гетерогенність, зокрема підвищена варіабельність в основній групі дослідження щодо концентрації MMP-1 ($V_q = 27,55\%$ проти 17,98% у групі порівняння) та індексу MMP-1/TIMP-1 ($V_q = 29,17\%$ проти 19,05% у групі порівняння). Водночас, рівень TIMP-1 демонстрував мінімальну статистичну мінливість в обох групах ($V_q \approx 4,3-4,4\%$).

Отримані значення описових статистик вірогідно відображають гетерогенність патогенетичних механізмів НДСТ та дисбаланс у ремоделюванні екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини в новонароджених від матерів із НДСТ, що проявляється селективною нестабільністю рівня MMP-1 при збереженні стабільного рівня її інгібітора.

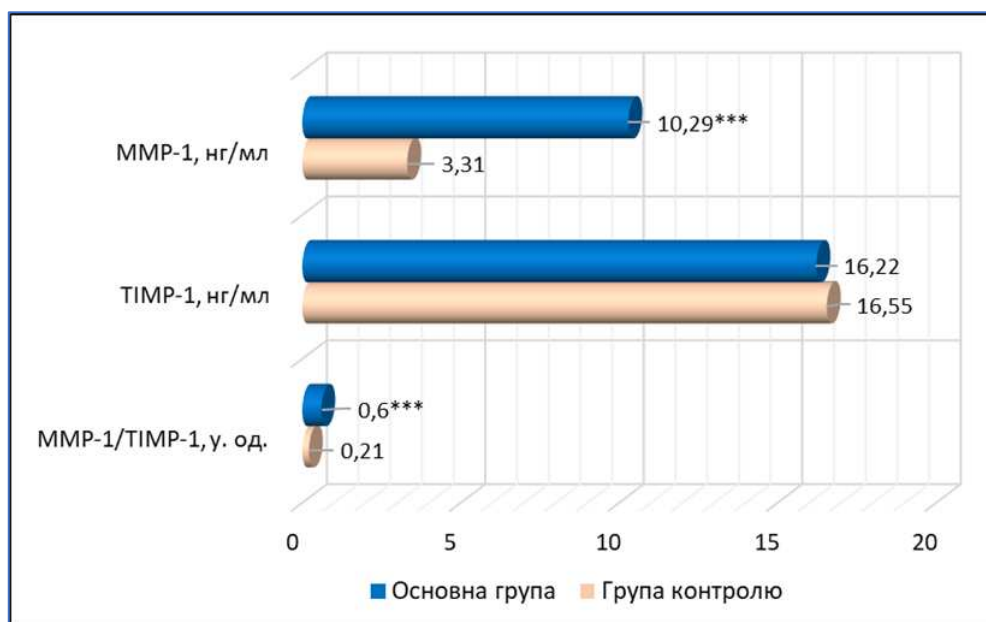
**Порівняльна характеристика концентрацій біохімічних маркерів НДСТ
у крові новонароджених із груп дослідження**

Показник	Показники дескриптивних статистик								Критерій Манна-Вітні (U)	p
	Основна група (n=82)				Група порівняння (n=40)					
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	V _q , %	X _{min}	X _{max}	Me [Q ₁ ; Q ₃]	V _q , %	X _{min}	X _{max}		
ММР-1, нг/мл	10,29*** [5,04; 10,71]	27,55	3,06	11,52	3,31 [2,72; 3,91]	17,98	0,49	6,61	55,0	0,000013
ТІМР-1, нг/мл	16,22 [15,74; 17,15]	4,35	14,56	17,87	16,55 [16,08; 17,49]	4,26	15,11	17,74	151,5	0,234
ММР-1/ ТІМР-1, ум. од.	0,60*** [0,30; 0,65]	29,17	0,18	0,75	0,21 [0,16; 0,24]	19,05	0,03	0,41	76,0	0,000323

Примітки: *** – статистична достовірність значень на рівні p<0,001.

Аналіз стану біомаркерів НДСТ у новонароджених дозволив окреслити референтні значення, для валідації яких використано міжквартильний розмах (25-й–75-й перцентилі) групи порівняння як найбільш репрезентативний показник центральної тенденції у негаусівському розподілі даних. Оптимальні концентрації ензимів у обстежених дітей наступні: MMP-1 – 2,72-3,91 нг/мл, TIMP-1 – 16,08-17,49 нг/мл, а індексу MMP-1/TIMP-1 – 0,16-0,24 ум. од.

У новонароджених основної групи спостереження зареєстровано значно вищі концентрації MMP-1 ($U=55,0$; $p=0,000013$) і більші значення індексу MMP-1/TIMP-1 ($U=76,0$; $p=0,000323$) у порівнянні з групою порівняння (рис. 4.3). Однак за значеннями TIMP-1 групи не відрізнялись ($p=0,234$).



Примітки: *** – статистична достовірність відмінності між групами на рівні $p<0,001$.

Рис. 4.3. Порівняльний аналіз медіан сироваткового вмісту MMP-1, TIMP-1 і значень індексу MMP-1/TIMP-1 у новонароджених із груп спостереження ($n=41$).

Отримані дані свідчать про здатність НДСТ породілей модулювати метаболізм сполучної тканини в їхніх дітей. Ідентифіковані неонатальні зміни в системі протеаз можуть бути предикторами прогресування порушення гомеостазу колагену в постнатальному віці, що підтверджено нами проведенням катamnестичного спостереження за обстеженими дітьми до віку 36 міс.

Виявлення в дівчаток більших значень MMP-1 ($\phi_c=-0,305$; $p=0,05$) та індексу MMP-1/TIMP-1 ($\phi_c=-0,329$; $p=0,035$), ніж у хлопчиків, вказує на їх схильність до дисбалансу MMPs на тлі материнської НДСТ, що узгоджується з відомостями літератури [30, 31, 33, 96, 159].

Для аналізу нелінійних асоціацій між вмістом MMPs та іншими показниками в загальній когорті дітей і матерів проведено статистичний ранговий розподіл ферментів (рис. 4.4), згідно з яким здійснено їх дихотомічне ранжування відносно до визначених Me: для MMP-1=4,51 нг/мл, TIMP-1=16,07 нг/мл, MMP-1/TIMP-1 – 0,31 ум. од. (верхній діапазон $\geq$ Me та нижній діапазон $<$ Me).

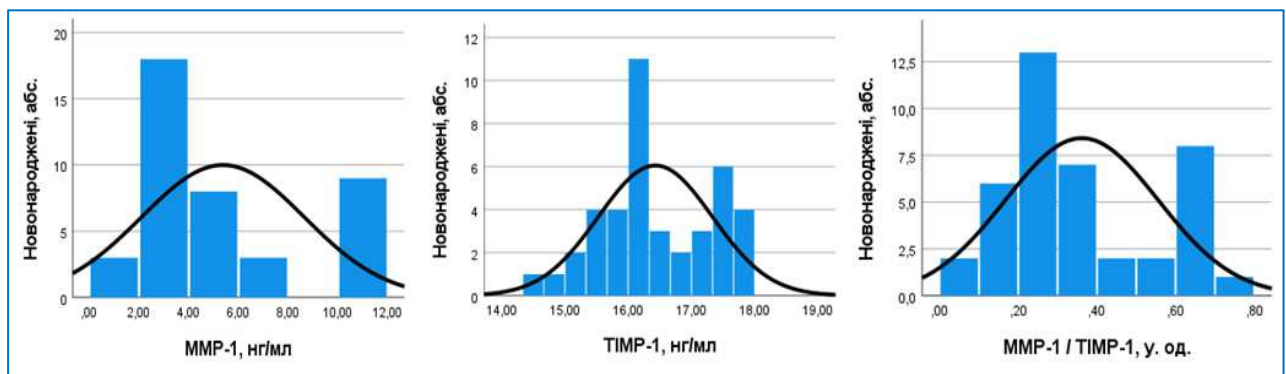


Рис. 4.4. Статистичний розподіл значень показників метаболізму сполучної тканини в обстежених дітей відповідно до їх медіан ($n=41$).

Слід підкреслити, що концентрація MMP-1 в сироватці крові $\geq 4,51$ нг/мл ($\phi_c=0,474$; $p=0,027$) та індекс MMP-1/TIMP-1 $\geq 0,31$ ум. од. ($\phi_c=0,422$; $p=0,039$) достовірно частіше виявлялися у доношених немовлят порівняно з передчасно народженими, що відображає онтогенетичне дозрівання позаклітинних структур. Водночас новонароджені з дефіцитом МТ відповідно до ГВ демонстрували більшу частоту реєстрації діапазонів MMP-1 ($\phi_c=0,438$; $p=0,005$) та MMP-1/TIMP-1 ($\phi_c=0,423$; $p=0,007$).

Ключові висновки кореляційного аналізу локомоторних ознак та біомаркерів НДСТ у новонароджених (табл. 4.8) наступні: найбільш значущі й множинні кореляції виявлено між MMPs та патологічними значеннями РР/ДТ, ІВе, ВС/НС, ДК/ДТ ($p<0,05-0,001$), поодинокі зв'язки – з ІМТ і ДС/ДТ ($p<0,05$).

**Аналіз кореляцій між антропометричними й біохімічними маркерами НДСТ
у обстежених новонароджених (коефіцієнт Спірмена, ρ)**

	Статистичний показник	MMP-1	TIMP-1	MMP-1/ TIMP-1	MMP-1 [#]	TIMP-1 ^{##}	MMP-1/ TIMP-1 ^{###}
ІМТ	ρ	-*	-0,345	-*	-*	-*	-*
	p	-*	0,027	-*	-*	-*	-*
РР/ДТ	ρ	-	0,308	-*	0,311	-*	0,308
	p	-	0,05	-*	0,048	-*	0,05
ІВе	ρ	0,644	-*	0,584	0,566	-*	0,467
	p	0,000006	-*	0,00006	0,000114	-*	0,002
ВС/НС	ρ	0,345	-*	0,313	0,328	-*	-*
	p	0,027	-*	0,046	0,037	-*	-*
ДК/ДТ	ρ	0,371	-*	0,353	0,429	-*	0,397
	p	0,017	-*	0,023	0,005	-*	0,010
ДС/ДТ	ρ	-*	-*	-*	0,349	-*	-*
	p	-*	-*	-*	0,025	-*	-*

Примітки: [#] – діапазон значень MMP-1 $\geq 4,51$ нг/мл; ^{##} – діапазон значень TIMP-1 $\geq 16,08$ нг/мл; ^{###} – діапазон значень індексу MMP-1/TIMP-1 $\geq 0,31$ ум. од.; * – відсутність статистично достовірної кореляції ($p > 0,05$)

Таким чином, виявлені кореляції (табл. 4.8) демонструють еквівалентну діагностичну цінність, як локомоторних (РР/ДТ, ІВе, ВС/НС, ДК/ДТ), так і сироваткових (ММР-1, ТІМР-1, ММР-1/ТІМР-1) індикаторів НДСТ, що обґрунтовує можливість їх альтернативного застосування у ролі діагностичних критеріїв НДСТ для новонароджених. Наведені вище значення ММРs можуть слугувати предикторами маніфестації НДСТ та водночас маркерами порушень внутрішньоутробного розвитку.

4.3. Характеристика імунного статусу у новонароджених з маркерами НДСТ

Для оцінки особливостей імунного статусу досліджуваних новонароджених проведено комплексне імунологічне обстеження, що включало аналіз кількісних та функціональних показників Т-клітинного, В-лімфоцитарного та мононуклеарно-фагоцитарного профілю імунітету. За вмістом лейкоцитів, LYM та нейтрофілів (рис. 4.5) у крові новонароджених не виявлено статистично вірогідної різниці між групами спостереження ($p > 0,05$).

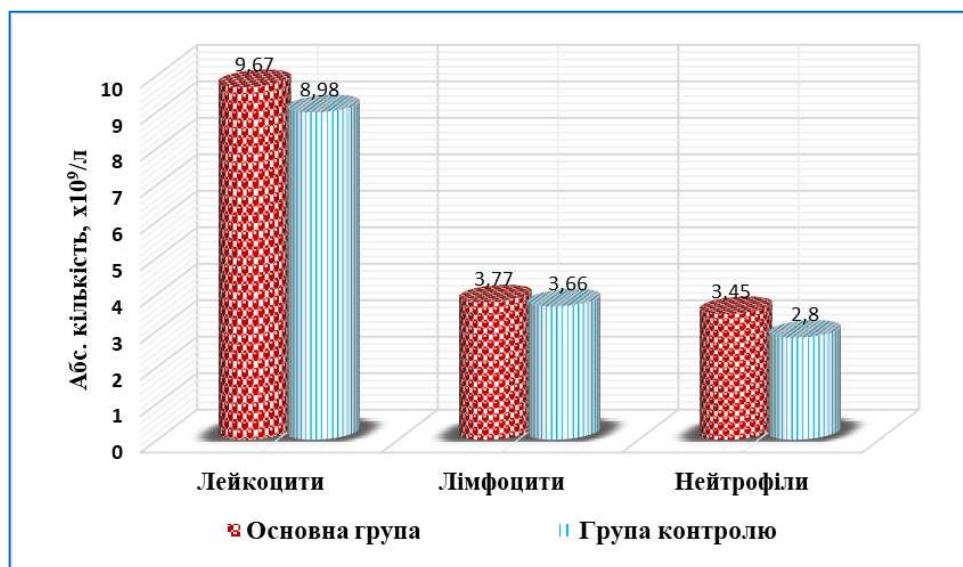


Рис. 4.5. Порівняльний аналіз медіан абсолютної кількості лейкоцитів, лімфоцитів, нейтрофілів у крові обстежених новонароджених.

Порівняльний аналіз лімфоцитарного профілю (табл. 4.9) виявив певні особливості, асоційовані з НДСТ матерів. Попри співставні рівні LYM, CD16/56+, РБТЛ з ФГА ($p>0,05$) в обох когортах, у новонароджених основної групи встановлено статистично значуще підвищення абсолютної кількості CD3+ ($U=622,0$; $p=0,013$) у крові, що свідчить про помірну активацію в них клітинної ланки імунітету. Також у дітей від матерів із НДСТ відмічена тенденція до збільшення абсолютної кількості CD22+ ($U=699,0$; $p=0,067$), яка не досягла рівня статистичної значущості, вірогідно через невелику вибірку.

Таблиця 4.9

**Показники популяцій лімфоцитів у сироватці крові
новонароджених із груп порівняння ($\times 10^9/\text{л}$)**

Імунологічні показники	Показники дескриптивних статистик					
	Основна група (n=82)			Група порівняння (n=40)		
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	X _{min}	X _{max}	Me [Q ₁ ; Q ₃]	X _{min}	X _{max}
LYM	3,77 [2,96; 4,51]	1,06	8,67	3,66 [2,75; 4,85]	1,05	7,31
CD3+	1,59* [1,24; 1,88]	0,46	3,29	1,42 [1,09; 1,94]	0,44	3,07
CD22+	0,75 [◇] [0,54; 0,88]	0,10	1,47	0,67 [0,45; 0,98]	0,17	1,75
CD16/56+	0,60 [0,49; 0,72]	0,18	1,39	0,56 [0,43; 0,81]	0,17	1,39
РБТЛ з ФГА	69,0 [69,0; 72,0]	65,0	78,0	69,0 [68,0; 72,0]	68,0	77,0

Примітки: * – достовірність різниці між групами на рівні $p<0,05$ за критерієм Манна-Вітні; [◇] – достовірність різниці між групами на рівні $0,05<p<0,1$.

Згідно з результатами обчислення непараметричного критерію Манна-Вітні щодо показників Т-клітинної ланки імунітету новонароджених (табл. 4.10) встановлено, що характерною особливістю дітей від матерів із НДСТ була достовірно більша продукція фракції CD3+CD8+ ($U=402,0$; $p=0,044$).

Міжгрупових відмінностей за іншими показниками клітинного імунітету в обстежених новонароджених зафіксовано не було ($p>0,05$).

Таблиця 4.10

**Показники субпопуляцій Т-лімфоцитів у сироватці крові
новонароджених із груп порівняння ($\times 10^9/\text{л}$)**

Показники	Показники дескриптивних статистик					
	Основна група (n=82)			Група порівняння (n=40)		
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	X _{min}	X _{max}	Me [Q ₁ ; Q ₃]	X _{min}	X _{max}
CD3+CD4+	0,87 [0,74; 1,04]	0,22	1,65	0,93 [0,64; 1,19]	0,20	1,75
CD3+CD8+	0,75* [0,47; 1,00]	0,24	1,65	0,51 [0,40; 0,80]	0,24	1,32
CD3+CD4+/ CD3+CD8+	1,20 [1,00; 1,70]	0,75	2,50	1,45 [1,18; 1,80]	0,80	2,30
CD3+HLA-DR	0,62 [0,50; 0,77]	0,19	1,47	0,56 [0,46; 0,84]	0,18	1,32

Примітки: * – достовірність різниці між групами на рівні $p<0,05$ за критерієм Манна-Вітні.

Виявлений дисбаланс популяцій і субпопуляцій лімфоцитів у новонароджених на тлі материнської НДСТ віддзеркалює особливості імунного реагування та може потенційно впливати на перебіг постнатальної адаптації.

Оцінку стану функціональної активності клітин моноклеарно-фагоцитарної ланки у новонароджених наведено у таблиці 4.11.

Таблиця 4.11

**Функціональні показники фагоцитозу в новонароджених
із груп порівняння**

Показники	Показники дескриптивних статистик					
	Основна група (n=82)			Група порівняння (n=40)		
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	X _{min}	X _{max}	Me [Q ₁ ; Q ₃]	X _{min}	X _{max}

НСТ-тест, %	15,0 [13,0; 18,0]	10,0	22,0	14,0 [12,0; 18,0]	10,0	22,0
Фагоцитарний індекс, %	44,0 [42,0; 52,0]	38,0	58,0	44,0 [42,0; 47,0]	40,0	58,0
Фагоцитарне число, ум. од.	4,2 [4,0; 5,0]	3,6	5,6	4,2 [4,0; 4,7]	3,6	5,6

Також було проаналізовано вміст клітин системи поліморфно-ядерних та мононуклеарних лейкоцитів у крові новонароджених із груп порівняння (рис. 4.6).

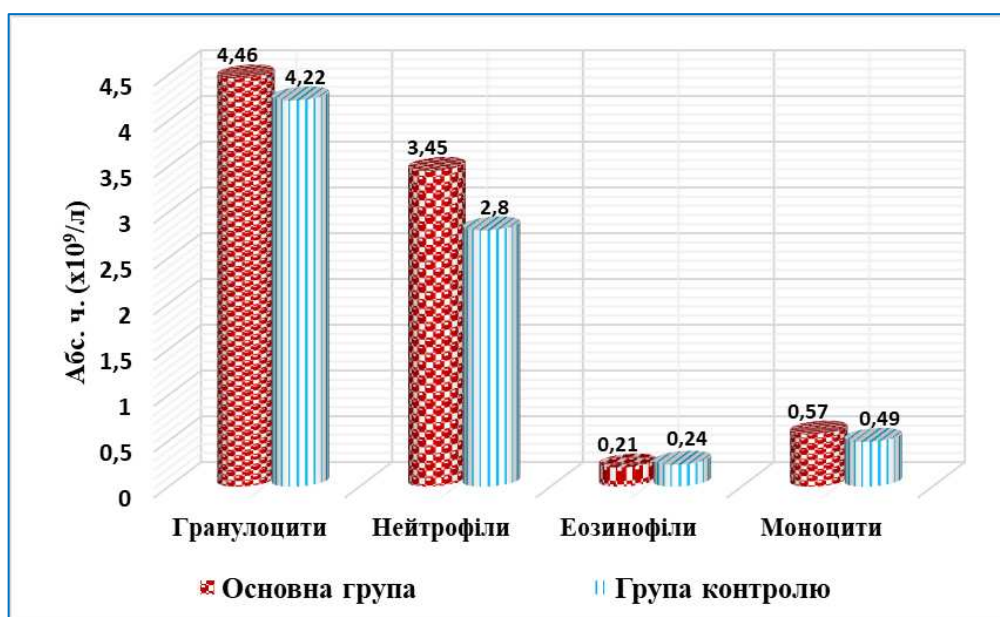


Рис. 4.6. Порівняльний аналіз медіан абсолютної кількості гранулоцитів, нейтрофілів, еозинофілів та моноцитів у крові обстежених новонароджених.

Значущих відмінностей між групами дослідження за вивченими показниками не встановлено ($p > 0,05$). Це, вірогідно, пов'язано з філогенетично обумовленою стабільністю фагоцитарної ланки природженого імунітету і меншою чутливістю її показників до впливу перинатальних чинників [57, 111].

Аналіз показників В-лімфоцитарного профілю за даними описових статистик (табл. 4.12) виявив низьку варіабельність ($V_q < 10\%$) сироваткового вмісту Ig A, Ig M, Ig G, що свідчить про однорідність обох варіаційних груп. Натомість концентрації CD22+ характеризувались вищою варіабельністю як в основній групі ($V_q = 22,67\%$), так і в групі порівняння ($V_q = 39,55\%$).

Таблиця 4.12

**Показники гуморального імунітету новонароджених
у групах дослідження**

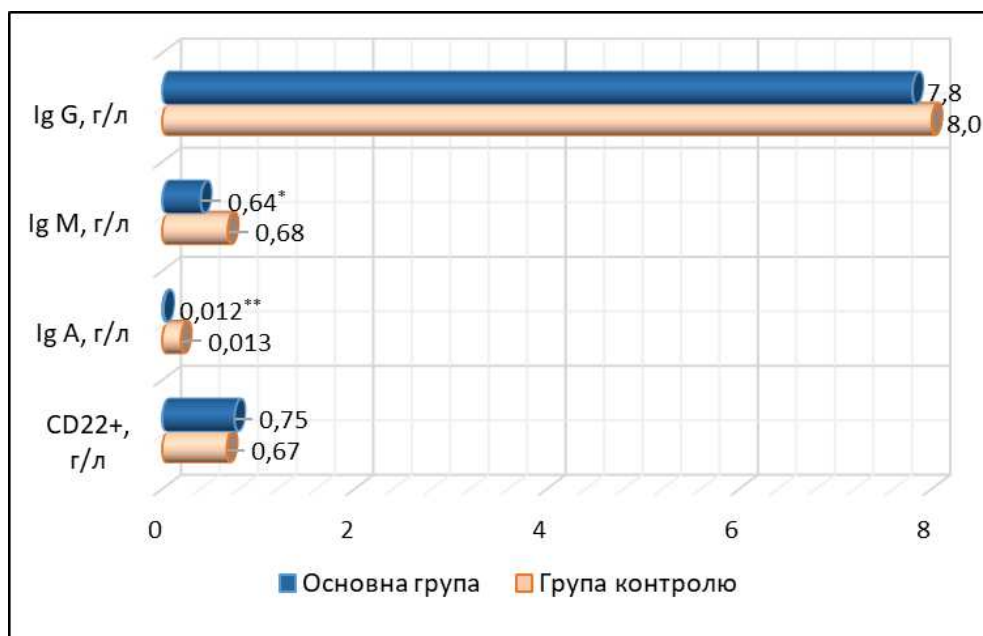
Показник	Показники дескриптивних статистик							
	Основна група (n=82)				Група порівняння (n=40)			
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	V _q , %	X _{min}	X _{max}	Me [Q ₁ ; Q ₃]	V _q , %	X _{min}	X _{max}
CD22+, %	18,00 [17,00; 22,00]	13,89	15,00	28,00	18,00 [16,00; 19,00]	8,33	15,00	25,00
CD22+, x10 ⁹ /л	0,75 [0,54; 0,88]	22,67	0,10	1,47	0,67 [0,45; 0,98]	39,55	0,17	1,75
Ig A, г/л	0,0120** [0,0110; 0,0128]	7,50	0,0012	0,018	0,0130 [0,0120; 0,0136]	6,15	0,011	0,018
Ig M, г/л	0,64* [0,58; 0,68]	7,81	0,16	0,90	0,68 [0,61; 0,76]	11,03	0,10	0,90
Ig G, г/л	7,80 [7,60; 8,20]	3,85	5,54	10,44	8,00 [7,60; 8,23]	3,94	6,94	12,12

Примітки: * – статистична достовірність різниці значень на рівні $p < 0,05$, ** – статистична достовірність різниці значень на рівні $p < 0,01$.

Отримані результати відображають індивідуальні особливості розвитку В- лімфоцитарної ланки імунітету в неонатальному періоді. Феномен високої мінливості CD22+-популяції корелює з онтогенезом адаптивного імунітету новонароджених [83, 114, 116, 139, 148].

За результатами обчислення значень імунологічних показників у крові дітей із груп порівняння за критерієм Манна-Вітні (рис. 4.7) встановлено, що в новонароджених із антропометричними маркерами НДСТ спостерігались достовірно нижчі концентрації Ig A ($U=550,5$; $p=0,002$) та Ig M ($U=678,5$; $p=0,047$), ніж у групі порівняння. Проте міжгрупові відмінності за вмістом CD22+ ($p > 0,05$) та Ig G ($p > 0,05$) не досягли рівня статистичної значущості. Це пояснюється трансплацентарним транспортуванням під час вагітності

материнських Ig G, які формують пасивний імунітет новонароджених. Отже, концентрація Ig G у крові немовлят переважно віддзеркалює материнський пул цих імуноглобулінів і корелює з їх рівнем у крові матері. [83, 114, 116, 139].



Примітки: * – статистична достовірність різниці значень на рівні $p < 0,05$, ** – статистична достовірність різниці значень на рівні $p < 0,01$.

Рис. 4.7. Порівняльний аналіз середніх значень концентрації CD22+, Ig A, Ig M і Ig G у новонароджених із груп спостереження.

Важливим компонентом нашого дослідження було проведення порівняльної оцінки сироваткових концентрацій імуноглобулінів усіх класів з урахуванням ГВ новонароджених. Для цього здійснено додатковий розподіл усіх досліджуваних дітей ($n=122$) на 4 групи. До 1 групи ($n=79$) увійшли немовлята з ГВ 37-42 тижні, до 2 групи ($n=23$) – з ГВ 35-36 тижнів, до 3 групи ($n=14$) – з ГВ 32-34 тижні і до 4 групи ($n=6$) – з ГВ 28-31 тиждень. Графічний розподіл значень вмісту Ig A, Ig M, Ig G у крові новонароджених відповідно до їх ГВ наочно продемонстровано на *Рисунку 4.8*.

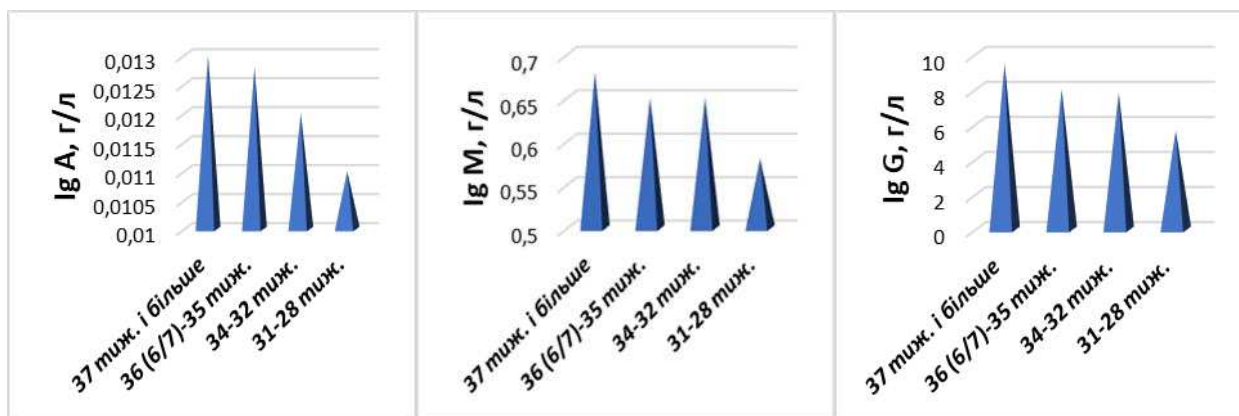


Рис. 4.8. Рівні Ig A, Ig M і Ig G (г/л) у крові новонароджених з різним гестаційним віком.

Більш детальний статистичний розподіл показників В-лімфоцитарної ланки імунітету новонароджених у залежності від терміну гестації представлено в *Таблиці 4.13*. Отже, достовірно вищий рівень Ig A зареєстровано в крові новонароджених 1-ї групи порівняно з 3-ю ($\phi_c=0,671$; $p=0,05$) та 4-ю групами ($\phi_c=0,757$; $p=0,005$) спостереження. За рівнем Ig A зафіксована також різниця між 2-ю і 4-ю групами дітей ($\phi_c=0,847$; $p=0,048$). Значення Ig M були меншими в дітей 4-ї групи у порівнянні з 1-ю ($\phi_c=0,544$; $p=0,020$), 2-ю ($\phi_c=0,527$; $p=0,049$) й 3-ю групами ($\phi_c=0,527$; $p=0,049$). Найнижчий рівень Ig G зареєстровано в новонароджених 4-ї групи порівняно з дітьми 1-ї ($\phi_c=0,915$; $p<<0,001$) і 2-ї ($\phi_c=0,812$; $p=0,014$) груп. Водночас статистичний аналіз не показав значущої різниці щодо сироваткових рівнів Ig A, Ig M і Ig G між дітьми 2-ї і 3-ї групи дослідження, а також між новонародженими 3-ї і 4-ї групи ($p>0,05$). Незважаючи на наявність достовірної прямо пропорційної кореляції за Спірменом між абсолютною кількістю CD22+ ($\rho=0,258$; $p=0,029$) та ГВ новонароджених, статистично значущих відмінностей за абсолютною кількістю CD22+ між окремими гестаційними групами обстежених дітей не було встановлено ($p>0,05$).

**Порівняльна характеристика сироваткових концентрацій показників гуморальної ланки імунітету в
новонароджених у відповідності до їх гестаційного віку**

Імунологічні показники	Показники дескриптивних статистик	1 група 37-42 тижні (n=79)	2 група 35-36 тижнів (n=23)	3 група 32-34 тижні (n=14)	4 група 28-31 тижнів (n=6)
CD22+ x10 ⁹ /л	Me	0,75	0,77	0,50	0,45
	[Q ₁ ; Q ₃]	[0,59; 0,90]	[0,50; 0,90]	[0,46; 0,69]	[0,25; 1,08]
	X _{min} -X _{max}	0,1-1,47	0,44-1,75	0,38-0,98	0,25-1,38
Ig A, г/л	Me	0,0130 ^{**/♦}	0,0128 [*]	0,0120	0,0110
	[Q ₁ ; Q ₃]	[0,0120; 0,0138]	[0,0115; 0,0131]	[0,0112; 0,0130]	[0,0086; 0,0122]
	X _{min} -X _{max}	0,0110-0,0180	0,009-0,0148	0,009-0,0180	0,0014-0,0162
Ig M, г/л	Me	0,68 [*]	0,65 [*]	0,65 [*]	0,58
	[Q ₁ ; Q ₃]	[0,62; 0,70]	[0,60; 0,68]	[0,62; 0,69]	[0,46; 0,62]
	X _{min} -X _{max}	0,48-0,90	0,48-0,82	0,44-0,78	0,17-0,62
Ig G, г/л	Me	9,50 ^{***}	8,00 [*]	7,80	5,65
	[Q ₁ ; Q ₃]	[8,60; 10,14]	[7,65; 8,30]	[7,60; 8,20]	[5,71; 6,32]
	X _{min} -X _{max}	6,3-12,60	7,3-12,12	6,2-9,5	5,54-6,32

Примітки: * – p<0,05 у порівнянні з 4-ю групою, ** – p<0,01 у порівнянні з 4-ю групою, *** – p<0,001 у порівнянні з 4-ю групою; ♦ – p<0,05 у порівнянні з 3-ю групою;

Встановлено пряму залежність між ГВ новонароджених та концентрацією сироваткових імуноглобулінів усіх класів. Мінімальні рівні імуноглобулінів виявлено у новонароджених з ГВ 28-31 тиждень (4 група), максимальні – у доношених новонароджених з ГВ 37-42 тижні (1 група), при відносно стабільній кількості В-лімфоцитів у всіх групах. Виявлені нами закономірності узгоджуються з науковими відомостями про обмежену здатність плода до внутрішньоутробної продукції Ig A та Ig M через відсутність адекватної антигенної стимуляції. А прогресивне зростання потенціалу до антигеннезалежного синтезу цих Ig відбувається паралельно зі збільшенням терміну гестації, відображаючи онтогенетичні закономірності дозрівання гуморальної ланки імунної системи плода. [57, 65, 66, 118, 122, 135].

Згідно з даними літератури концентрація Ig G у фетальній циркуляції до 28 тижня гестації залишається надзвичайно низькою, через незрілість механізмів трансплацентарного транспорту. Активний транспорт материнських Ig G через плаценту суттєво підвищується після 30-32 тижня [57, 91, 118, 130, 133, 134, 150, 139]. Наші дослідження підтверджують ці дані, демонструючи прогресивне зростання рівня сироваткового Ig G відповідно до прогресування вагітності. Рівень циркулюючих Ig G у новонароджених є чутливим індикатором функціонального стану фето-плацентарного комплексу протягом внутрішньоутробного розвитку.

Цілком очевидно, що передчасно народжені немовлята з ГВ 28-31 тиждень характеризуються значно нижчим рівнем показників адаптивного гуморального імунітету ($p < 0,05-0,001$) та підвищеною сприйнятливістю до інфекційних чинників порівняно з «пізніми» передчасно народженими дітьми (ГВ=34-37 тижнів) та доношеними новонародженими (ГВ ≥ 37 тижнів)

Цікаво зазначити, що встановлено достовірні взаємозв'язки між класами імуноглобулінів та CD22+ в досліджуваній популяції дітей (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

**Спряженість між класами імуноглобулінів і В-лімфоцитів
у всіх обстежених новонароджених**

Статистична пара показників	Коефіцієнт Спірмена (ρ)	p	Коефіцієнт Крамера (ϕ_c)	p
Ig A – CD22+	0,233	0,025	-	-
Ig A – Ig M	0,661	$<<0,001$	0,612	$<<0,001$
Ig A – Ig G	0,243	0,019	0,747	0,000001
Ig M – CD22+	0,245	0,019	0,896	0,002
Ig M – Ig G	0,241	0,021	0,761	$<<0,001$
Ig G – CD22+	0,205	0,05	0,879	0,001

Проведений кореляційний аналіз виявив, що найбільш виражений прямий кореляційний зв'язок за коефіцієнтом Спірмена (рис. 4.9) спостерігався між концентраціями Ig A та Ig M ($p<<0,001$), що підтвердилось високим значенням коефіцієнта Крамера ($p<<0,001$).

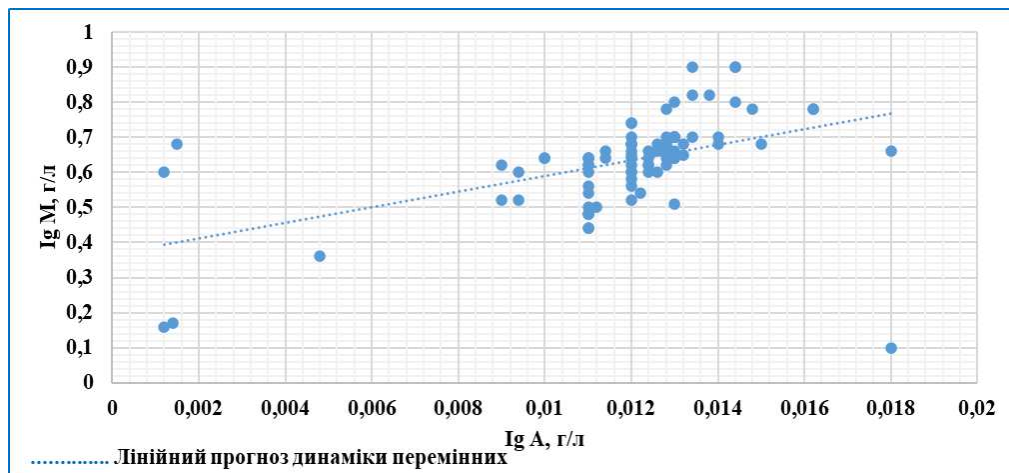


Рис. 4.9. Стан кореляції між сироватковим вмістом Ig A і Ig M в обстежених дітей (n=92).

Помірної сили позитивні кореляції виявлено між кількістю CD22+ та Ig M ($p<0,05$) і Ig A ($p<0,05$). Слабкі, але значущі зв'язки зафіксовано між рівнем Ig G та Ig A ($p<0,05$), Ig M ($p=0,05$), CD22+ ($p=0,05$). Виявлені асоціації демонструють наявність досить тісної функціональної взаємодії різних компонентів гуморального імунітету новонароджених. Особливо хочеться підкреслити, що Ig M демонструє найвищу чутливість до коливань CD22+ (порівняно з іншими

класами імуноглобулінів), що графічно підтверджується лінійним прогнозом зростання його рівня відповідно до збільшення значень CD22+ (рис. 4.10).

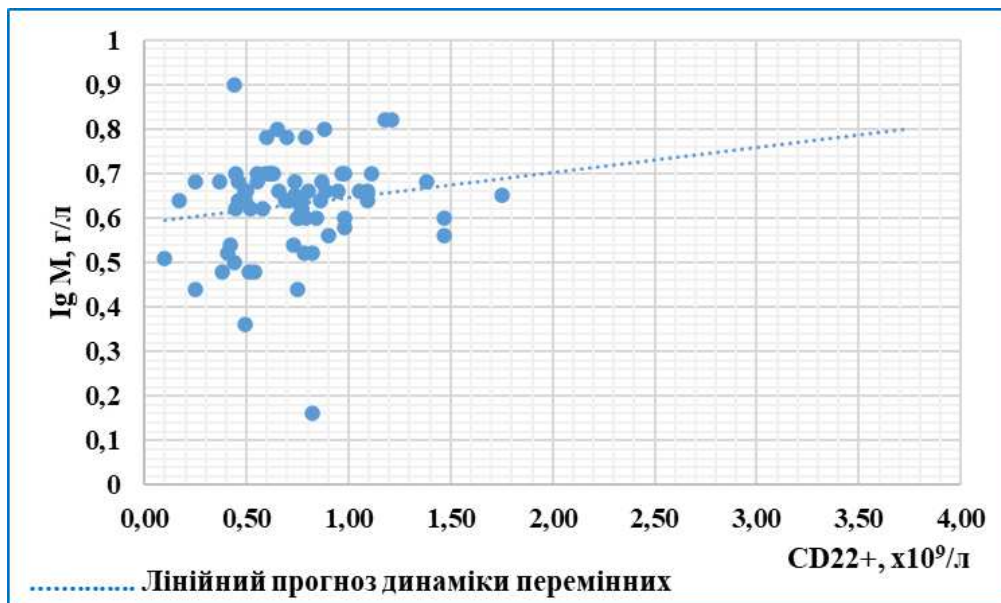


Рис. 4.10. Стан кореляції між сироватковим вмістом CD22+ і Ig M в обстежених дітей (n=79).

Водночас рівень Ig G у крові дітей залишається стабільним незалежно від кількості CD22+, що пояснюється автономним від функціональної активності власних CD22+ плода трансплацентарним переносом (рис. 4.11). А збереження статистично значущої асоціації між цими показниками обумовлено спільними регуляторними факторами, як-от ГВ, функціональний стан плаценти тощо.

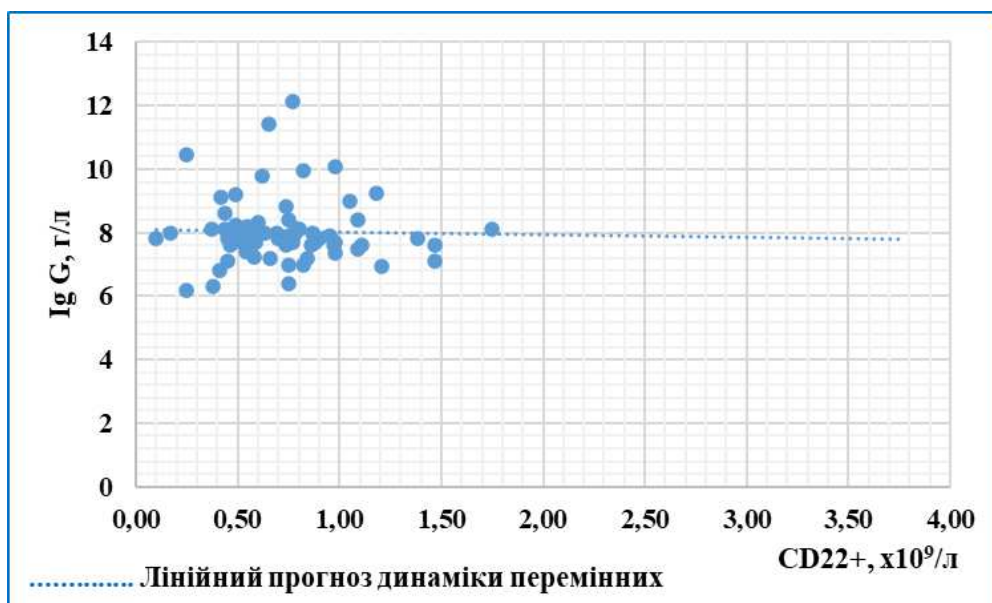


Рис. 4.11. Стан кореляції між сироватковим вмістом CD22+ і Ig G в обстежених дітей (n=79).

Отже, наявність проявів НДСТ як у матерів, так і в новонароджених дітей, спряжена з дисбалансом окремих показників Т-клітинної ланки імунітету (CD3+, CD3+CD8+), а також із нижчими рівнями Ig A та Ig M у крові новонароджених. Це віддзеркалює особливості постнатальної імунологічної адаптації на тлі сполучнотканинної дисфункції та свідчить про потенційний несприятливий вплив НДСТ на становлення імунної системи в неонатальному періоді.

4.4. Оцінка кореляцій фенотипових та лабораторних маркерів НДСТ із показниками імунітету і вмістом біоелементів сироватки крові у новонароджених із груп спостереження

Проведений ранговий кореляційний аналіз (табл. 4.15) виявив значущі взаємозв'язки між окремими локомоторними маркерами НДСТ та імунологічними показниками у новонароджених без розподілу на групи. Встановлено зворотний зв'язок між ІМТ ($\rho = -0,262$; $p = 0,012$), РР/ДТ ($\rho = -0,226$; $p = 0,034$) та рівнем Ig M, прямий – між РР/ДТ (рис. 4.12) і рівнем Ig G ($\rho = 0,287$; $p = 0,004$). Більші значення ІВе (рис. 4.13) зворотно корелювали з концентрацією Ig A ($\rho = -0,278$; $p = 0,007$) та Ig M ($\rho = -0,222$; $p = 0,033$) у крові новонароджених. Водночас між співвідношеннями ВС/НС, ДК/ДТ, ДС/ДТ та імуноглобулінами не виявлено значущих зв'язків ($p > 0,05$). Імовірно, індекси РР/ДТ, ІВе та ІМТ можуть бути прогностичними маркерами щодо змін імунологічних показників у новонароджених зі сполучнотканинною дисфункцією.

Таблиця 4.15

Кореляції між окремими антропометричними маркерами НДСТ та імунологічними показниками в обстежених новонароджених (коефіцієнт Спірмена, ρ)

Імунологічні показники	Антропометричні індекси, ум. од.		
	ІМТ	РР/ДТ	ІВе
Ig A, г/л	-	-	-0,278 (p=0,007)
Ig M, г/л	-0,262 (p=0,012)	-0,222 (p=0,034)	-0,222 (p=0,033)
Ig G, г/л	-	0,287 (p=0,004)	-
CD3+HLA-DR, $\times 10^9/\text{л}$	0,211 [#] (p=0,022)	-	-
CD16/56+, $\times 10^9/\text{л}$	0,200 [#] (p=0,029)	-	-
РБТЛ з ФГА, %	-0,206 (p=0,05)	-	-
NEU, $\times 10^9/\text{л}$	-0,181 [#] (p=0,04)		0,289 (p=0,015)

Примітки: [#] – достовірність кореляції з поправкою за F.

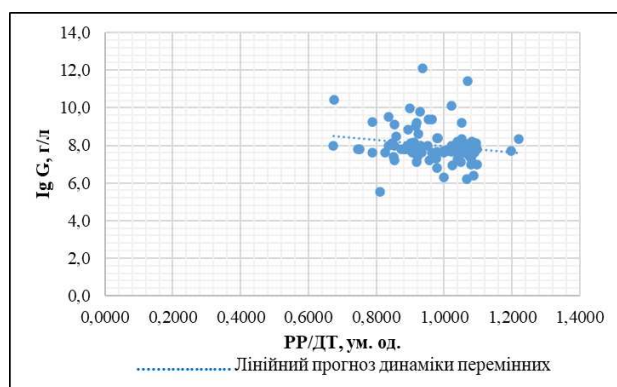


Рис. 4.12. Стан кореляції між значеннями РР/ДТ і рівнем Ig G в крові обстежених дітей (n=92)

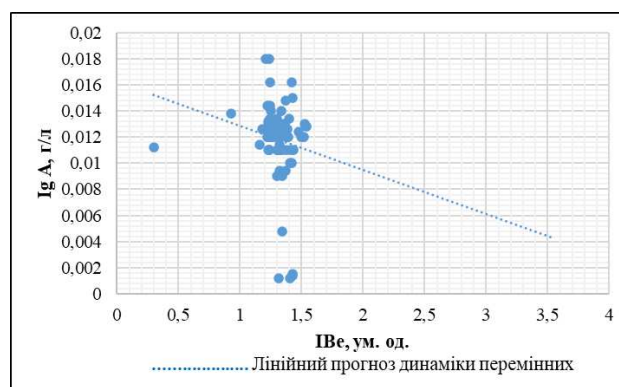


Рис. 4.13. Стан кореляції між значеннями ІВе і рівнем Ig A в крові обстежених дітей (n=92)

Також з'ясовано, що серцеві маркери НДСТ у новонароджених (табл. 4.16) мають достовірні асоціації з імунологічними показниками як у загальній когорті, так і в основній групі дослідження, що підтверджує негативну роль сполучнотканинної дисплазії у процесі постнатальної імунологічної адаптації в неонатальному періоді.

**Аналіз кореляційних зв'язків між серцевими маркерами НДСТ та імунологічними показниками
в обстежених новонароджених**

Кореляційні пари показників у новонароджених		Тіснота й асимптотична значущість кореляційного зв'язку у статистичних парах за Спірменом (ρ)		
Серцеві маркери НДСТ	Імунологічний показник	Усі діти без розподілу на групи (n=122), ρ (p)	Основна група, (n=82), ρ (p)	Група порівняння, (n=40), ρ (p)
Наявність СМ НДСТ	CD3+ CD 4+/ CD3+ CD 8+	0,211* (0,044)	0,228* (0,025)	-
	НСТ-тест	0,214* (0,041)	0,241* (0,050)	-
Прولاпс Аок/ТК	НСТ-тест	-	0,241* (0,050)	-
Аневризма МПП	ЛІ	-	0,248 [#] (0,017)	-
	GRA	-0,249* (0,028)	-0,308* (0,023)	-
	LYM	0,235* (0,042)	0,273* (0,050)	-
	NEU	-0,270* (0,024)	-0,338* (0,020)	-
	CD3+	0,238* (0,041)	0,280* (0,044)	-
	CD3+CD4+	-	0,273* (0,050)	-
	CD16/56+	0,226 (0,05)	0,273* (0,050)	-
	CD3+CD8+	0,226 (0,05)	-	-

Таблиця 4.16 (Продовження)

Дилятація ЛА	Еозинофіли	0,301** (0,009)	0,387** (0,006)	-
	NEU	-0,248* (0,038)	-0,310* (0,034)	-
	CD3+CD4+/ CD3+CD8+	-	0,250* (0,050)	-
ДМПП	ЛІ	-	0,258# (0,011)	-
ДМШП	НСТ-тест	0,208* (0,046)	0,225# (0,039)	-
	Ig M	-	0,294* (0,020)	-

Примітки: * – достовірність кореляції на рівні $p < 0,05$; ** – достовірність кореляції на рівні $p < 0,01$; # – достовірність кореляцій на рівні $p < 0,05$ з поправкою за F; «-» – відсутність статистично значущої кореляції.

Статистичний аналіз виявив значущі кореляції між металоензимами та імуноглобулінами у крові новонароджених без розподілу на групи. Найсильніший зворотний зв'язок встановлено між MMP-1 ($p < 0,001$) і рівнем Ig A (Рис. 4.14), а найтісніший прямий – між TIMP-1 ($p < 0,001$) і рівнем Ig M (Рис. 4.15), помірну зворотну кореляцію – між індексом MMP-1/TIMP-1 ($p < 0,01$) і рівнем Ig A, а також помірну пряму взаємозалежність між MMP-1 і кількістю CD22+ ($p < 0,05$), TIMP-1 і рівнем Ig A ($p < 0,05$) та Ig G ($p < 0,05$).

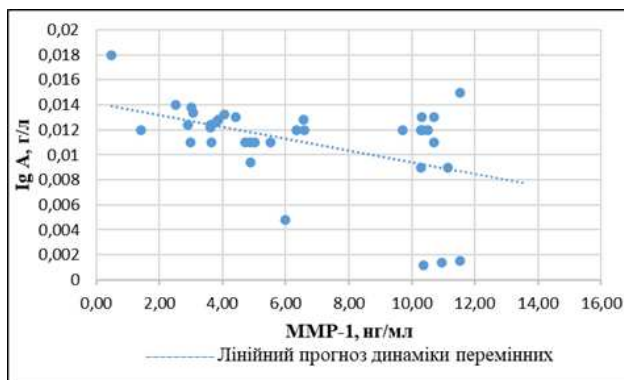


Рис. 4.14. Стан кореляції між вмістом MMP-1 і рівнем Ig A в крові обстежених дітей (n=41)

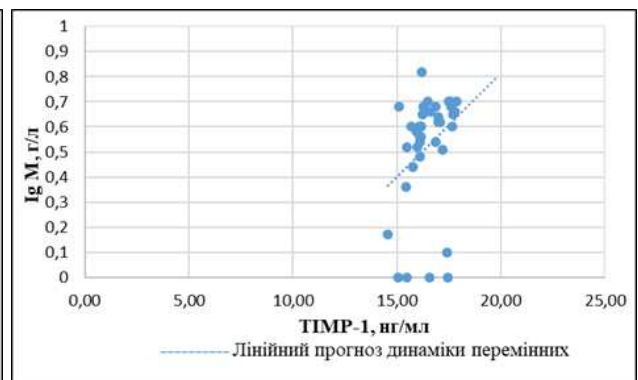


Рис. 4.15. Стан кореляції між вмістом TIMP-1 і рівнем Ig M в крові обстежених дітей (n=41)

За критерієм Манна-Уїтні встановлено діапазони активності металопротеїназ, спряжені з рівнями імуноглобулінів крові. Межі цих діапазонів визначено на основі розподілу значень ферментів відносно до їхніх медіан [96]. Встановлено (табл. 4.17), що в дітей із сироватковим вмістом $\text{MMP-1} \geq 4,51$ нг/мл ($U=57,5$; $p=0,002$) і значенням $\text{MMP-1/TIMP-1} \geq 0,31$ ($U=80,5$; $p=0,010$) зареєстровано нижчі рівні Ig A у крові, а вміст TIMP-1 $\geq 16,08$ нг/мл асоціюється з більшими цифрами Ig A ($U=100,5$; $p=0,042$), Ig M ($U=84,5$; $p=0,014$) і Ig G ($U=96,0$; $p=0,037$) у крові. У групі порівняння не виявлено кореляцій між металоферментами та рівнями імуноглобулінів і CD22+ у крові ($p > 0,05$). Натомість у дітей з антропометричними маркерами НДСТ встановлено численні різноспрямовані взаємозалежності між дослідженими параметрами за даними різних статистичних коефіцієнтів.

Значущі кореляції між вмістом матриксної металопротеїнази-1 (нг/мл), тканинного інгібітору металопротеїнази-1 (нг/мл), їхнім співвідношенням (ум. од.) та В-лімфоцитами ($\times 10^9/\text{л}$) й імуноглобулінами (г/л) у крові досліджених дітей

Кореляційні пари показників	Тіснота кореляційного зв'язку статистичних пар			
	Усі діти без розподілу на групи (n=122)		Основна група (n=82), коефіцієнт Спірмена (ρ)	Група порівняння (n=40), коефіцієнт Спірмена (ρ)
	критерій Манна-Уїтні (U)	коефіцієнт Спірмена (ρ)		
MMP-1 [#] – CD22+	*	*	0,413 (p=0,048)	*
MMP-1 [#] – Ig A	57,5 (p=0,002)	-0,533 (p=0,000808)	-0,431 (p=0,045)	*
TIMP-1 ^{##} – Ig A	100,5 (p=0,042)	0,334 (p=0,046)	0,508 (p=0,016)	*
TIMP-1 ^{##} – Ig M	84,5 (p=0,014)	0,520 (p=0,001)	0,662 (p=0,000792)	*
TIMP-1 ^{##} – Ig G	96,0 (p=0,037)	0,352 (p=0,035)	0,413 (p=0,048)	*
MMP-1/TIMP-1 ^{###} – CD22+	*	*	0,465 (p=0,028)	*
MMP-1/TIMP-1 ^{###} – Ig A	80,5 (p=0,010)	-0,437 (p=0,008)	*	*

Примітка: * – відсутність статистично достовірної кореляції; [#] – діапазон значень MMP-1 $\geq 4,51$ нг/мл; ^{##} – діапазон значень TIMP-1 $\geq 16,08$ нг/мл; ^{###} – діапазон значень індексу MMP-1/TIMP-1 $\geq 0,31$ у. од.

Отже, вміст MMP-1 $\geq 4,51$ нг/мл, TIMP-1 $\leq 16,07$ нг/мл, значення індексу MMP-1/TIMP-1 $\geq 0,31$ ум. од. можуть бути предикторами змін у гуморальній ланці імунітету новонароджених дітей на тлі НДСТ.

Виявлені асоціації між активністю біомаркерів НДСТ і показниками клітинної та фагоцитарної ланки імунітету в немовлят наведено в *Таблиці 4.18*.

Таблиця 4.18

Стан кореляцій між сироватковим вмістом біомаркерів НДСТ і окремими імунологічними показниками в новонароджених (ρ (p))

Імунологічні показники	Біохімічні маркери НДСТ		
	MMP-1, нг/мл	TIMP-1, нг/мл	MMP-1/TIMP-1, ум. од.
NEU, $\times 10^9$ /л	0,487 (p=0,012)	-	0,514 (p=0,007)
CD3+, $\times 10^9$ /л	-	0,426 (p=0,010)	-
РБТЛ з ФГА, %	0,355 (p=0,037)	0,437 (p=0,009)	-
ФІ, %	-	0,420 (p=0,011)	-
ФЧ, ум. од.	-	0,395 (p=0,017)	-
НСТ-тест, %	-	0,347 (p=0,038)	-

Примітка: «-» – відсутність статистично значущої кореляції.

Виявлено значну взаємозалежність між співвідношенням MMP-1/TIMP-1 і NEU (p<0,01), що зумовлено активністю MMP-1 та підтверджує роль NEU як клітинного джерела металопротеїназ [93, 160]. Звертає на себе увагу прямий помірний зв'язок між рівнем TIMP-1 і кількістю CD3+ (p<0,05), функціональною активністю лімфоцитів (p<0,01) та фагоцитарною активністю NEU (p<0,05) в обстежених дітей, що вказує на участь TIMP-1 у регуляції імунної відповіді новонароджених.

Цікавим аспектом дослідження було вивчення стану взаємозалежності між клінічними й біохімічними маркерами НДСТ та показниками метаболізму окремих електролітів у крові новонароджених (*табл. 4.19, 4.20*).

Стан кореляцій між антропометричними й біохімічними маркерами НДСТ та показниками метаболізму біоелементів у крові новонароджених

Кореляційні пари показників у новонароджених		Тіснота й асимптотична значущість кореляційного зв'язку у статистичних парах за Спірменом (ρ)		
Антропометричні й біохімічні маркери НДСТ	Показник метаболізму біоелементів	Усі діти без розподілу на групи (n=122), ρ (p)	Основна група (n=82), ρ (p)	Група порівняння (n=40), ρ (p)
ІМТ	ВЗЗС	-0,389* (0,025)	-0,400# (0,040)	
	ЗЗЗС	-0,339* (0,050)		
	КНТ	0,396* (0,023)		
ІВе	ВЗЗС	-	0,406# (0,021)	-
	ЗЗЗС	-	0,388# (0,030)	-
	КНТ	-	-0,465* (0,034)	-
ВС/НС	Са	0,354* (0,043)	0,557** (0,009)	-
ДС/ДТ	Р	-	0,405# (0,021)	-
ММР-1	Fe	-	-0,343# (0,05)	-
	Р	-	-0,542* (0,011)	0,692* (0,013)
ТІМР-1	Р	-0,309# (0,05)	-	-
ММР-1/ТІМР-1	Fe	-	-0,377# (0,034)	-
	Р	-	-	0,622* (0,031)

Примітки: * – достовірність кореляції на рівні $p < 0,05$; ** – достовірність кореляції на рівні $p < 0,01$; # – достовірність кореляцій на рівні $p < 0,05$ з поправкою за F; «-» – відсутність статистично значущої кореляції.

**Стан кореляційних зв'язків між серцевими маркерами НДСТ
та показниками метаболізму біоелементів у крові в новонароджених**

Кореляційні пари показників у новонароджених		Тіснота й асимптотична значущість кореляційного зв'язку у статистичних парах за Спірменом (ρ)	
Серцеві маркери НДСТ	Показник метаболізму біоелементів	Основна група, ρ (p)	Група порівняння, ρ (p)
Наявність СМ НДСТ	B33C	0,488* (0,025)	-
	333C	0,598** (0,004)	-
Дилятація ЛА	Ca	0,402# (0,021)	-
ГЗ-ВАП	Ca	0,393# (0,049)	-
ДМШП	B33C	0,369# (0,043)	-
	333C	0,462* (0,035)	-
Поєднання МАРС і СМ НДСТ	B33C	0,488* (0,025)	-
	333C	0,598** (0,004)	-

Примітки: * – достовірність кореляції на рівні $p < 0,05$; ** – достовірність кореляції на рівні $p < 0,01$; # – достовірність кореляцій на рівні $p < 0,05$ з поправкою за F; «-» – відсутність статистично значущої кореляції.

За даними *Таблиці 4.19, 4.20* встановлено найбільш значущі предиктори порушення метаболізму Fe в обстежених дітей: 1) антропометричні ознаки НДСТ ($p < 0,05$): низькі значення ІМТ, підвищений ІВе; 2) СМ НДСТ ($p < 0,05-0,01$): наявність ДМШП, асоціація МАРС і СМ НДСТ; 3) біомаркери НДСТ ($p < 0,05$): підвищена активність MMP-1, більший індекс MMP-1/TIMP-1. З Ca/P балансом у новонароджених асоційовані: 1) антропометричні ознаки НДСТ ($p < 0,05$): ВС/НС, ДС/ДТ; 2) СМ НДСТ ($p < 0,05$): дилатація ЛА, ГЗ-ВАП; 3) біомаркери НДСТ ($p < 0,05$): більші значення MMP-1, TIMP-1.

Отримані дані демонструють, що наявність дисбалансу в метаболізмі сполучної тканини і в матерів, і в їхніх новонароджених дітей створює патогенетичне підґрунтя для формування специфічних кореляційних залежностей між маркерами НДСТ та біоелементами у новонароджених. При цьому подібні взаємозв'язки відсутні або поодинокі як у групі порівняння, так і в загальній когорті обстежених дітей. Отже, вельми очевидно, що диспластичний процес у матерів опосередковує асоціацію маркерів НДСТ із порушенням електролітного гомеостазу у їхніх дітей.

Результати дослідження зв'язку між біоелементами та значеннями імунологічних показників у новонароджених (*табл. 4.21*) підкреслюють, що в дітей із маркерами НДСТ відбувається міцніша взаємодія параметрів обміну Fe, Ca, P, Mg з показниками клітинної ланки імунітету, ніж у групі порівняння.

**Стан кореляційних зв'язків між показниками метаболізму біоелементів
та імунологічними показниками в крові новонароджених**

Кореляційні пари показників у новонароджених		Тіснота й асимптотична значущість кореляційного зв'язку у статистичних парах за Спірменом (ρ)	
Показник метаболізму біоелементів	Імунологічний показник	Основна група, ρ (p)	Група порівняння, ρ (p)
Fe	NEU	-0,597* (0,031)	-0,821* (0,023)
	CD3+CD4+	0,552* (0,05)	-
B33C	NEU	-	0,786* (0,036)
	CD3+CD4+/CD3+CD8+	-	-0,683* (0,042)
333C	Моноцити	-0,571* (0,026)	-
	CD3+CD4+/CD3+CD8+	-	-0,683* (0,042)
КНТ	WBC	-0,525* (0,044)	-0,786* (0,036)
	GRA	-0,582* (0,023)	-
	NEU	-0,681* (0,01)	-
	ЛП	0,570* (0,026)	-
Ca	Еозинофіли	0,536* (0,039)	-
	LYM	0,549* (0,05)	-
	CD22+	0,588* (0,035)	-
	CD16/56	0,544* (0,05)	-
	РБТЛ з ФГА	-0,627** (0,007)	-

Таблиця 4.21 (Продовження)

Ca	ФІ	-0,539* (0,026)	-
	ФЧ	-0,633** (0,006)	-
	НСТ-тест	-0,488* (0,047)	-
P	Еозинофіли	0,696** (0,004)	-
	LYM	0,743** (0,004)	-
	CD3+	0,591* (0,033)	-
	CD3+CD4+	0,553* (0,05)	-
	CD3+HLA-DR	0,726** (0,005)	-
	CD16/56	0,735** (0,004)	-
	ФІ	-0,637** (0,006)	-
	ФЧ	-0,596* (0,012)	-
Mg	CD3+HLA-DR	0,566* (0,044)	-
	РБТЛ з ФГА	-0,490* (0,046)	-
Mg	ФІ	-0,661** (0,004)	-

Примітки: * – достовірність кореляції на рівні $p < 0,05$; ** – достовірність кореляції на рівні $p < 0,01$.

Отже, засвідчено негативну роль сполучнотканинної дисплазії у процесі імунологічної та електролітної адаптації в неонатальному періоді.

Основні висновки за матеріалами розділу:

1. Новонароджені від матерів із проявами НДСТ достовірно частіше народжуються з МТ 2000-2499 г ($p<0,001$), ≤ 1999 г ($p<0,05$) та з дефіцитом МТ відповідно до ГВ ($p<0,05$). На тлі материнської НДСТ новонароджені характеризуються нижчим адаптаційним потенціалом і обмеженням компенсаторних можливостей, що підтверджується значним переважанням субоптимальних оцінок за шкалою Apgar ($p<0,05$) та сповільненим відновленням вітальних функцій протягом перших 5 хвилин життя (14,63% дітей основної групи проти 2,50% у групі порівняння).

2. Серед дітей основної групи спостерігається достовірно вищий рівень як загальної захворюваності ($p<0,001$), так і частоти реєстрації уроджених аномалій розвитку ($p<0,001$), асфіксії у пологах ($p<0,05$), уродженої пневмонії ($p<0,05$), сповільненого росту та недостатності живлення плода ($p<0,05$), інтравентрикулярних крововиливів ($p<0,05$), кефалогематоми ($p<0,05$), а також одночасної асоціації ≥ 3 захворювань ($p<0,01$) порівняно з дітьми групи порівняння. Крім того, на тлі НДСТ матерів у новонароджених домінують патології, асоційовані з порушеннями внутрішньоутробного розвитку ($p<0,05$), тоді як у групі порівняння переважають стани, етіологічно пов'язані з пізнім фетальним та інтранатальним періодом ($p<0,05$).

3. У обстежених новонароджених релевантними клінічними маркерами НДСТ виступають ознаки доліхостеномелії (РР/З, ІВе, ВС/НС, ДК/З, ДС/З) у сполученні зі зниженим ІМТ ($p<0,001$) та диспластикозалежні сонометричні серцеві маркери (пролапс АоК/ТК, ГЗ-ВАП, ДМШП та їх асоціація з МАРС) ($p<0,05-0,001$). Це дозволяє об'єктивувати діагностику НДСТ у неонатальному

віці та ідентифікувати групи ризику для подальшого спостереження і проведення раннього Ехо-КГ моніторингу.

4. Статистично значущі прямі кореляції між антропометричними індексами (РР/ДТ, ІВе, ВС/НС, ДК/ДТ, ДС/ДТ) та сироватковою активністю ММР-1 ($\rho=0,467-0,644$; $p<0,05-0,001$) і індексом ММР-1/ТІМР-1 ($p<0,05-0,001$) підтверджують взаємозв'язок структурних і біохімічних змін у новонароджених на тлі НДСТ в їхніх матерів. Референтні діапазони для новонароджених ММР-1 – 2,72-3,91 нг/мл, ТІМР-1 – 16,08-17,49 нг/мл, індексу ММР-1/ТІМР-1 – 0,16-0,24 ум. од. можуть використовуватись як діагностичні орієнтири порушень метаболізму сполучної тканини (а саме: підвищення активності ММР-1 і ММР-1/ТІМР-1, зниження активності ТІМР-1). Більша схильність дівчаток до металоферментного дисбалансу ($p<0,05$) вказує на необхідність диференційованого підходу до моніторингу.

5. Імунологічний профіль новонароджених основної групи дослідження характеризується статистично значущим підвищенням абсолютної кількості CD3+ ($p<0,05$), CD3+CD8+ ($p<0,05$) та тенденцією до більшого вмісту CD22+ ($0,05<p<0,1$) у крові. Новонароджені з маркерами НДСТ мають достовірно нижчі рівні Ig A ($p<0,01$) та Ig M ($p<0,05$) при збереженні вмісту Ig G на рівні групи порівняння, що обумовлено механізмом трансплацентарного переносу материнських Ig G.

6. Прямо пропорційна залежність рівнів імуноглобулінів від ГВ проявилася найнижчими показниками гуморального імунітету в дітей з ГВ 28-31 тиждень ($p<0,05$). Показники фагоцитарної складової імунітету (НСТ-тест, ФІ, ФЧ) статистично не відрізнялися в групах ($p>0,05$), що свідчить про стабільність філогенетично давнішої ланки природженого імунітету в новонароджених.

7. Потенційними предикторами змін імунологічних показників у обстежених новонароджених є наступні категорії маркерів НДСТ:

1) *локомоторні ознаки*: підвищення індексів РР/ДТ, ІВе – щодо нижчих рівнів Іg А ($p<0,01$) й Іg М ($p<0,05$), зниження ІМТ ($p<0,05$) – щодо меншого вмісту Іg М, CD3+HLA-DR, CD16/56+ та більших значень РБТЛ з ФГА, NEU;

2) *серцеві параметри*: асоціація пролапса АоК/ТК ($p=0,05$) зі змінами НСТ-тесту, аневризми МПП ($p<0,05$) – з нижчою кількістю GRA і NEU, вищим вмістом LYM та їхніх субпопуляцій, дилатації ЛА – з підвищенням еозинофілів ($p<0,01$), імунорегуляторного індексу ($p=0,05$) та зниженням NEU ($p<0,05$), ДМШП ($p<0,05$) – з підвищеним НСТ-тестом і рівнем Іg М;

3) *сироваткові маркери*: кореляція підвищеної активності MMP-1 та індексу MMP-1/TIMP-1 зі збільшенням NEU ($p<0,05-0,01$) і CD22+ ($p<0,05$), зниженням рівня Іg А ($p<0,01-0,001$); зв'язок зниженої активності TIMP-1 ($p<0,05-0,001$) з меншими рівнями Іg А, Іg М, Іg G, CD3+, РБТЛ та показниками фагоцитозу.

8. Найбільш значущими предикторами порушення метаболізму Fe, Ca, P в обстежених дітей є: 1) антропометричні ознаки НДСТ ($p<0,05$): низькі значення ІМТ, підвищений ІВе, ВС/НС, ДС/ДТ; 2) СМ НДСТ ($p<0,05-0,01$): наявність ДМШП, дилатація ЛА, ГЗ-ВАП, асоціація МАРС і СМ НДСТ; 3) біомаркери НДСТ ($p<0,05$): підвищена активність MMP-1, більший індекс MMP-1/TIMP-1. На тлі наявності маркерів НДСТ у новонароджених спричинюється сильніша взаємодія між концентрацією біоелементів Fe, Ca, P, Mg та показниками Т-клітинної і фагоцитарної ланок імунітету (LYM, CD3+, CD3+CD4+, CD3+HLA-DR, CD16/56, ФІ, ФЧ, РБТЛ, НСТ-тест).

Отримані дані свідчать про вплив генетично детермінованих змін сполучної тканини і в матерів, і в їхніх новонароджених дітей на особливості становлення імунної реактивності, електролітного гомеостазу і, відповідно, на характер і якість постнатальної адаптації дітей в цілому. Клінічне значення одержаних результатів полягає у доцільності моніторингу імунологічних показників та електролітного балансу в дітей із групи ризику.

Наукові праці, опубліковані за результатами розділу

1. [62] Чумак ОЮ, Волоха АП. Особливості неонатального періоду у дітей та прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини у їх матерів. В: Матеріали XV Конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»; 2021 Жовт 12-13; Київ: Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології; 2021;14(1):128.
2. [63] Чумак ОЮ, Волоха АП. Вивчення взаємозв'язку рівня матриксної металопротеїнази-1 та тканинного інгібітору матриксної металопротеїнази-1 з показниками імунітету в новонароджених дітей. В: Збірка матеріалів міжнародної наукової конференції «Multidisciplinary challenges in contemporary science: innovations and collaboration»; 2023 Верес 15; Лодзь. Лодзь; 2023:338–343.
3. [64] Чумак ОЮ, Волоха АП. Аналіз кореляцій материнських чинників з показниками клітинного імунітету новонароджених від матерів із недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Збірка матеріалів міжнародної наукової конференції «Global innovations and collaborative solutions in contemporary science»; 2023 Груд 15; Лодзь. Лодзь; 2023:334-338.
4. [65] Чумак ОЮ, Волоха АП. Аналіз вмісту сироваткових імуноглобулінів у новонароджених із локомоторними ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини. В: Збірка матеріалів XII Міжнародної науково-практичної конференції «Current challenges of science and education»; 2024 Лип 29-31; Берлін. Берлін; 2024:82-86.
5. [66] Чумак ОЮ, Волоха АП. Взаємозв'язок між рівнем сироваткових імуноглобулінів та вмістом окремих матриксних металопротеїназ у крові новонароджених дітей. В: Proceedings of the 6th International Scientific and Practical Internet Conference «Integration of Education, Science and Business in Modern Environment: Summer Debates»; 2024 Серп 1-2; Дніпро. Дніпро: International Electronic Scientific and Practical Journal «WayScience»; 2024:312-313.
6. [71] Чумак ОЮ, Волоха АП. Характеристика показників гуморальної ланки імунітету в новонароджених на тлі несприятливих перинатальних чинників. В: Proceedings of the VII International Scientific and Practical Conference

- «Scientific practice: modern and classical research methods»; 2025 Лют 14; Бостон. Бостон-Вінниця: Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ»; 2025:389-393. doi 10.36074/logos-14.02.2025.084.
7. [95] Chumak OYu, Volokha AP. Pathological conditions in newborns against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia in their mothers. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2021;6(118):25-31. doi: 10.15574/SP.2021.118.25.
 8. [96] Chumak OYu, Volokha AP. The level of serum matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in newborns from mothers with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2024. № 1(97). P. 64-71. doi: 10.15574/PP.2024.97.64.
 9. [97] Chumak OYu, Volokha AP. Peculiarities of humoral immunity parameters in newborns with markers of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2024. № 6(142). P. 6-14. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).614.

РОЗДІЛ 5

КАТАМНЕСТИЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З МАРКЕРАМИ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

5.1. Особливості фізичного розвитку та оцінка фенотипових проявів НДСТ у обстежених дітей за результатами катамнезу

Пріоритетним компонентом роботи був комплексний аналіз взаємозв'язків між клініко-лабораторними маркерами НДСТ, імунним статусом новонароджених та їхньою захворюваністю у віці 1-36 міс. на тлі подальшої експресії НДСТ (катамнестичне спостереження). Згідно зі стратифікацією новонароджених основну групу ($n=31$) катамнестичного спостереження склали діти 1-36 міс. із неонатальними антропометричними ознаками НДСТ; групу порівняння ($n=18$) – діти без відповідних маркерів, відібрані на неонатальному етапі.

Діти з НДСТ, порівняно з когортою порівняння, у віці 1-36 міс. демонстрували високий ($p<0,05$) та вище середнього ($p<0,05$) рівень фізичного розвитку з диспропорційним переважанням зросту над МТ. У сукупності з аналізом антропометричних індексів отримані дані свідчать про формування доліхоморфного соматотипу на тлі інших ознак НДСТ.

Зовнішні ознаки НДСТ у дітей раннього віку оцінювалися за допомогою розроблених нами фенотипових карт (*Додаток Д.1*), що включали головні та другорядні ФМ згідно з модифікованими критеріями Т. Мілковської-Дімітрової та А. Каракашева, а також з урахуванням їх адаптації для верифікації в пацієнтів трирічного віку [5, 82, 29, 37, 56, 98].

Порівняльна оцінка частоти реєстрації ФМ НДСТ у групах дослідження наведена у *Таблиці 5.1*.

**Частота реєстрації фенотипових маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини
в дітей віком 36 місяців**

ФМ НДСТ	Код [§] ФМ	Значення (абс. ч. (%)) та статистична достовірність показника в групах порівняння			
		Основна група (n=31)	Група порівняння (n=18)	Коефіцієнт Крамера (φ)	Статистична значущість (p)
Наявність 1 ФМ	-	31 ^{***} (100,00%)	5 (27,78%)	0,789	<<0,0001
Поєднання ≥ 4 ФМ	-	22 ^{***} (70,97%)	0	0,688	0,000001
Доліхостеномелія	ФМ ₁₋₆	25 ^{***} (80,65%)	2 (11,11%)	0,523	0,000251
Арахнодактилія	ФМ ₇₋₈	7 (22,58%)	1 (5,56%)	0,222	0,068
Деформація груднини	ФМ ₉	12 ^{**} (38,71%)	0	0,434	0,002
Кили (пупкова /пахова/пахово-каліткова)	ФМ ₁₀	8 [#] (25,81%)	1 (5,56%)	0,252	0,05
Діастаз прямих м'язів живота	ФМ ₁₁	10 [*] (32,26%)	1 (5,56%)	0,309	0,031
Переважання довжини II-го пальця стопи над I-им	ФМ ₁₂	3 (9,68%)	0	0,195	0,173
Вальгусна/варусна деформація стоп	ФМ ₁₃	6 [*] (19,35%)	0	0,285	0,046
Дисплазія кульшових суглобів	ФМ ₁₄	2 (6,45%)	0	0,157	0,271
Клинодактилія мізинців	ФМ ₁₅	3 (9,68%)	0	0,195	0,173
IV-й палець кисті довший II-го	ФМ ₁₆	3 (9,68%)	0	0,195	0,173

Таблиця 5.1 (Продовження)

Діастема	ФМ ₁₇	1 (3,23%)	0	0,110	0,441
Порушення терміну прорізування зубів	ФМ ₁₈	1 (3,23%)	0	0,110	0,441
Порушення форми зубного ряду	ФМ ₁₉	2 (6,45%)	0	0,157	0,271
Гемангіоми	ФМ ₂₀	3 (9,68%)	0	0,195	0,173
Телеангіектазії	ФМ ₂₁	6* (19,35%)	0	0,285	0,046
Приросла мочка вуха	ФМ ₂₂	2 (6,45%)	0	0,157	0,271
Виражена венозна сітка шкіри	ФМ ₂₃	10** (32,26%)	1 (5,56%)	0,309	0,031
Аркоподібне піднебіння	ФМ ₂₄	6* (19,35%)	0	0,285	0,046
Сандалеподібна щілина	ФМ ₂₅	6* (19,35%)	0	0,285	0,046
Гіпертелоризм очей	ФМ ₂₆	6* (19,35%)	0	0,285	0,046
Епікант	ФМ ₂₇	8# (25,81%)	1 (5,56%)	0,252	0,05
Широке перенісся	ФМ ₂₈	6* (19,35%)	0	0,285	0,046
М'які вушні раковини	ФМ ₂₉	1 (3,23%)	0	0,110	0,441
Раковина вуха без завитка	ФМ ₃₀	1 (3,23%)	0	0,110	0,441
Відсутність козелка вуха	ФМ ₃₁	1 (3,23%)	0	0,110	0,441
Ретрогнатія	ФМ ₃₂	2 (6,45%)	0	0,157	0,271
Шкірна синдактилія II/III-го пальців стоп	ФМ ₃₃	5# (16,13%)	0	0,275	0,027

Примітки: § – шифрування ФМ згідно з Додатком Д; * – достовірність різниці між групами на рівні <0,05; ** – достовірність різниці між групами на рівні <0,01; *** – достовірність різниці між групами на рівні <0,001; # – достовірність різниці між групами на рівні <0,05 з поправкою за F при $p < 0,1$ коефіцієнта ф.

Засвідчено, що переважна частина дітей основної групи (табл. 5.1) при досягненні 36-місячного віку характеризувалася патологічними значеннями ≥ 4 кількісних антропометричних індексів у комбінації з ≥ 3 якісними фенотиповими проявами НДСТ ($p < 0,0001$) із залученням не менше 2 функціональних систем організму (шкіри, кістково-м'язової, серцево-судинної). Натомість, у групі порівняння здебільшого діагностувалося 0-2 ФМ. Отримані дані з високою вірогідністю дозволяють вважати неонатальну девіацію антропометричних індексів у бік доліхоморфії ранньою релевантною ознакою НДСТ на доклінічній стадії.

Серед вивчених фенотипових ознак НДСТ найбільш діагностично значущими виявилися наступні: ФМ₁₋₆ ($p < 0,001$), ФМ₉ ($p < 0,01$), ФМ₁₀ ($p < 0,05$), ФМ₁₁ ($p < 0,05$), ФМ₁₃ ($p < 0,05$), ФМ₂₁ ($p < 0,05$), ФМ₂₃ ($p < 0,01$), ФМ₂₄ ($p < 0,05$), ФМ₂₅ ($p < 0,05$), ФМ₂₆ ($p < 0,05$), ФМ₂₇ ($p < 0,05$), ФМ₂₈ ($p < 0,05$), ФМ₃₃ ($p < 0,05$).

Додатково у всіх обстежених дітей встановлено множинні кореляції між дослідженими фенами-маркерами, що характеризувалися різною силою зв'язку згідно з градацією за шкалою Чеддока. Отримані значення коефіцієнта Спірмена щодо кожної кореляційної пари показників внесені до Таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

**Значущі кореляції між фенотиповими маркерами
в обстежених дітей (ρ (p))**

ФМ ₁₋₆ –ФМ ₇₋₈	ФМ ₁₋₆ –ФМ ₉	ФМ ₁₋₆ –ФМ ₁₁	ФМ ₁₋₆ –ФМ ₁₃	ФМ ₁₋₆ –ФМ ₂₃
0,352* (0,013)	0,356* (0,012)	0,328* (0,021)	0,297* (0,038)	0,299* (0,037)
ФМ ₇₋₈ –ФМ ₉	ФМ ₇₋₈ –ФМ ₁₁	ФМ ₇₋₈ –ФМ ₁₅	ФМ ₇₋₈ –ФМ ₁₆	ФМ ₉ –ФМ ₁₅
0,390** (0,006)	0,292* (0,042)	0,578*** (0,000014)	0,348* (0,014)	0,448** (0,001)
ФМ ₉ –ФМ ₂₄	ФМ ₁₀ –ФМ ₂₉	ФМ ₁₀ –ФМ ₃₁	ФМ ₁₀ –ФМ ₃₃	ФМ ₁₁ –ФМ ₂₃
0,511*** (0,000175)	0,327* (0,022)	0,327* (0,022)	0,763*** ($< < 0,001$)	0,820*** ($< < 0,001$)
ФМ ₁₁ –ФМ ₂₄	ФМ ₁₁ –ФМ ₃₃	ФМ ₁₂ –ФМ ₃₂	ФМ ₁₃ –ФМ ₁₄	ФМ ₁₃ –ФМ ₁₇
0,396**	0,303*	0,378**	0,552***	0,386**

(0,005)	(0,034)	(0,007)	(0,00039)	(0,006)
ФМ ₁₃ –ФМ ₁₈	ФМ ₁₃ –ФМ ₁₉	ФМ ₁₃ –ФМ ₂₀	ФМ ₁₃ –ФМ ₂₃	ФМ ₁₃ –ФМ ₃₀
0,386** (0,006)	0,552*** (0,00039)	0,424** (0,002)	0,429** (0,002)	0,386** (0,006)
ФМ ₁₄ –ФМ ₁₇	ФМ ₁₄ –ФМ ₁₈	ФМ ₁₄ –ФМ ₁₉	ФМ ₁₄ –ФМ ₂₀	ФМ ₁₅ –ФМ ₁₆
0,700*** ($<<0,001$)	0,700*** ($<<0,001$)	0,479*** (0,000502)	0,378** (0,007)	0,290* (0,043)
ФМ ₁₆ –ФМ ₂₀	ФМ ₁₆ –ФМ ₂₃	ФМ ₁₇ –ФМ ₁₈	ФМ ₁₇ –ФМ ₁₉	ФМ ₁₈ –ФМ ₁₉
0,290* (0,043)	0,293* (0,041)	1,0000*** (0,000)	0,700*** ($<<0,001$)	0,700*** ($<<0,001$)
ФМ ₂₂ –ФМ ₂₃	ФМ ₂₂ –ФМ ₃₀	ФМ ₂₃ –ФМ ₂₉	ФМ ₂₃ –ФМ ₃₀	ФМ ₂₃ –ФМ ₃₃
0,407** (0,004)	0,700*** ($<<0,001$)	0,285* (0,047)	0,285* (0,047)	0,331* (0,020)
ФМ ₂₄ –ФМ ₂₉	ФМ ₂₄ –ФМ ₃₃	ФМ ₂₅ –ФМ ₂₆	ФМ ₂₅ –ФМ ₂₇	ФМ ₂₅ –ФМ ₂₈
0,386** (0,006)	0,285* (0,047)	0,810*** ($<<0,001$)	0,846*** ($<<0,001$)	1,000*** (0,000)
ФМ ₂₆ –ФМ ₂₇	ФМ ₂₆ –ФМ ₂₈	ФМ ₂₇ –ФМ ₂₈	ФМ ₂₇ –ФМ ₃₁	ФМ ₂₉ –ФМ ₃₃
0,846*** ($<<0,001$)	0,810*** ($<<0,001$)	0,846*** ($<<0,001$)	0,327* (0,022)	0,428** (0,002)

Слід підкреслити, що високий ступінь достовірності зв'язку був характерний для головних критеріїв НДСТ: арахнодактилії, доліхостеномелії, деформації груднини, діастазу прямих м'язів живота, аркоподібного піднебіння, вираженої венозної сітки на шкірі, епіканту. Важливо акцентувати увагу на наявності максимальної взаємозалежності функціонального рівня ($\rho=1,000$; $p=0,000$) між окремими другорядними диспластичними маркерами: діастемою і порушенням терміну прорізування зубів та між сандалеподібною щілиною і широким переніссям, що демонструє абсолютну коморбідність цих фенотипових ознак у загальній статистичній когорті.

Дослідження кореляцій між ФМ окремо у дітей основної та групи порівняння дозволило виокремити найвагоміші фенотипові асоціації (табл. 5.3). На підставі аналізу даних основної групи визначено статистично достовірні коморбідні прояви, а саме: арахнодактилія, деформація груднини, наявність кил, діастаз прямих м'язів живота, деформації стоп, дисплазія кульшових суглобів, діастема, порушення терміну прорізування зубів та форми

зубного ряду, приросла мочка вуха, виражена венозна сітка на шкірі, сандалеподібна щілина, гіпертелоризм, епікант, широке перенісся, шкірна синдактилія II-го і III-го пальців стоп.

Таблиця 5.3

**Порівняльний аналіз кореляцій між фенотиповими маркерами
в групах дослідження (коефіцієнт Кендала, τ)**

Основна група (n=31)			Група порівняння (n=18)
ФМ ₇₋₈ —ФМ ₉ [*]	ФМ ₁₃ —ФМ ₁₈ [*]	ФМ ₂₅ —ФМ ₂₆ ^{***}	ФМ ₁₋₆ —ФМ ₇₋₈ ^{**}
ФМ ₇₋₈ —ФМ ₁₅ ^{***}	ФМ ₁₃ —ФМ ₁₉ ^{**}	ФМ ₂₅ —ФМ ₂₇ ^{***}	ФМ ₁₋₆ —ФМ ₁₁ ^{**}
ФМ ₇₋₈ —ФМ ₁₆ [*]	ФМ ₁₃ —ФМ ₂₀ [*]	ФМ ₂₆ —ФМ ₂₇ ^{***}	-
ФМ ₉ —ФМ ₁₅ [*]	ФМ ₁₃ —ФМ ₂₃ [*]	ФМ ₂₆ —ФМ ₂₈ ^{***}	
ФМ ₉ —ФМ ₂₄ [*]	ФМ ₁₃ —ФМ ₃₀ [*]	ФМ ₂₇ —ФМ ₂₈ ^{***}	
ФМ ₁₀ —ФМ ₃₃ ^{***}	ФМ ₁₄ —ФМ ₁₇ ^{***}	ФМ ₁₇ —ФМ ₁₉ ^{***}	
ФМ ₁₁ —ФМ ₂₃ ^{***}	ФМ ₁₄ —ФМ ₁₈ ^{***}	ФМ ₁₈ —ФМ ₁₉ ^{***}	
ФМ ₁₁ —ФМ ₂₄ [*]	ФМ ₁₄ —ФМ ₁₉ [*]	ФМ ₂₂ —ФМ ₂₃ [*]	
ФМ ₁₂ —ФМ ₃₂ [*]	ФМ ₁₄ —ФМ ₂₀ [*]	ФМ ₂₉ —ФМ ₃₃ [*]	
ФМ ₁₃ —ФМ ₁₄ ^{**}	ФМ ₂₂ —ФМ ₃₀ ^{***}	-	
ФМ ₁₃ —ФМ ₁₇ [*]	ФМ ₂₄ —ФМ ₂₉ [*]		

Примітки: * – достовірність кореляції між показниками на рівні $<0,05$; ** – достовірність кореляції між показниками на рівні $<0,01$; *** – достовірність кореляції між показниками на рівні $<0,001$.

За даними ехокардіографії (табл. 5.4) виявлено достовірно вищу частоту реєстрації диспластикозалежних кардіальних параметрів у дітей основної групи (41,94%; $p<0,01$) порівняно з групою порівняння (5,56%). У дітей із неонатальними антропометричними маркерами НДСТ у ранньому віці частіше діагностувався пролапс Аок/ТК ($p<0,05$), розширення КАо ($p<0,01$), ГЗ-ВАП

($p < 0,05$). Водночас із неонатальними біомаркерами НДСТ корелювали ГЗ-ВАП ($p < 0,05$), ДМШП ($p < 0,01$), розширення кореня Ао ($p < 0,01$). Хоча міжгрупова різниця за частотою виявлення МАРС не досягла статистичної достовірності ($p > 0,05$), у основній групі зафіксовано 12 випадків поєднання МАРС із значущими диспластикозалежними СМ ($p < 0,01$).

Таблиця 5.4

Частота реєстрації серцевих (вісцеральних) проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини в дітей віком 36 місяців

СМ НДСТ	Значення (абс. ч. (%)) та статистична достовірність показника в групах порівняння		
	Основна група (n=31)	Група порівняння (n=18)	Коефіцієнт Крамера, ϕ_c (p)
Наявність 1 СМ	13 ^{**} (41,94%)	1 (5,56%)	0,388 (0,007)
Комбінація МАРС із СМ	12 ^{**} (38,71%)	0	0,434 (0,002)
Пролапс АоК/ТК	6 [*] (19,35%)	0	0,285 (0,046)
Аневризма МПП	1 (3,23%)	0	0,110 (0,441)
Дилятація ЛА	2 (6,45%)	0	0,157 (0,271)
Розширення КАо	8 ^{**} (25,81%)	0	0,519 (0,005)
ГЗ-ВАП	4 [#] (12,90%)	0	0,282 (0,049)
ДМПП	2 (6,45%)	0	0,157 (0,271)
ДМШП	6 (19,35%)	1 (5,56%)	0,190 (0,183)

Примітки: * – достовірність різниці між групами на рівні $< 0,05$; ** – достовірність різниці між групами на рівні $< 0,01$; # – достовірність різниці між групами на рівні $< 0,05$ з поправкою за F при $p < 0,1$ коефіцієнта ϕ .

Слід зауважити, що реєстрація клінічних проявів НДСТ була достовірно частішою серед дівчаток обох груп порівняно з хлопчиками ($p < 0,05$). Зокрема, серед ФМ зі статтю асоційовані такі: діастаз прямих м'язів живота ($\tau = -0,271$; $p = 0,048$), виражена венозна сітка ($\tau = -0,301$; $p = 0,037$), прирощена мочка вуха ($\tau = -0,268$; $p = 0,05$), епікант ($\tau = -0,271$; $p = 0,048$) та ретрогнатія ($\tau = -0,268$; $p = 0,05$).

Водночас з-поміж СМ у дівчаток частіше виявлено дилатацію ЛА ($\tau=-0,268$; $p=0,05$) та ГЗ-ВАП ($\tau=-0,359$; $p=0,011$). Це відповідає даним літератури про асоціацію сполучнотканинної дисфункції з жіночою статтю, а також підтверджує результати наших попередніх досліджень, що свідчать про більш виражений дисбаланс біохімічних маркерів НДСТ у новонароджених дівчаток [54, 96, 98, 159, 129]. Окремо варто відзначити, що передчасно народжені діти у віці 36 місяців демонстрували достовірно більшу кількість ФМ порівняно з доношеними ($p<0,01$), що вказує на можливий вплив ГВ на прояви дисплазії.

Отже, діти з неонатальними антропометричними й лабораторними маркерами НДСТ у 36-місячному віці демонструють комбінацію фенотипових і вісцеральних ознак захворювання з боку шкіри, опорно-рухового апарату та серцево-судинної системи [98]. Враховуючи обмежену діагностичну цінність якісних фенотипових маркерів НДСТ у дітей раннього віку, у якості об'єктивних діагностичних критеріїв доцільно використовувати кількісні антропометричні індекси ($p<0,001$) та специфічні кардіальні маркери: пролапс Ао/ТК ($p<0,05$), розширення КАо ($p<0,01$), ГЗ-ВАП ($p<0,05$). Проте наявність МАРС у дітей до 3 років не має значущості щодо діагностики НДСТ ($p>0,05$).

5.2. Характеристика захворюваності дітей з маркерами НДСТ на інфекційні, алергічні та автоімунні хвороби за результатами катамнезу

Результати аналізу захворюваності на соматичну патологію в дітей грудного й раннього віку в групах спостереження наведено в *Таблиці 5.5*.

Таблиця 5.5

Порівняльний аналіз соматичної захворюваності дітей віком 1-36 місяців (абс. (%))

Захворювання	Основна група (n=31)	Група порівняння (n=18)	Коефіцієнт Крамера, ϕ	Статистична значущість, p
Усього дітей із дефіцитними станами,	18* (58,06%)	4 (22,22%)	0,347	0,015
в т. ч. ЗДА	17* (54,84%)	4 (22,22%)	0,318	0,026
БЕН	7 (22,58%)	2 (11,11%)	0,143	0,318
Усього дітей з алергічними захворюваннями,	12* (38,71%)	2 (11,11%)	0,295	0,040
в т. ч. ХА	12* (38,71%)	2 (11,11%)	0,295	0,040
БА	4# (12,90%)	0	0,282	0,049
АД	8# (25,81%)	1 (5,56%)	0,252	0,050
АР	10* (32,26%)	1 (5,56%)	0,309	0,031
Усього дітей з автоімунними хворобами,	9* (29,03%)	0	0,361	0,011
в т. ч. ІТП	2 (6,45%)	0	0,157	0,271
ГГН	1 (3,23%)	0	0,110	0,441
ЮІА	6* (19,35%)	0	0,285	0,046
Усього захворювань	67***	10	0,789	<0,0001

Примітки: * – достовірність різниці між групами на рівні <0,05; *** – достовірність різниці між групами на рівні <0,001; # – достовірність різниці між групами на рівні <0,05 з поправкою за F при $p < 0,1$ коефіцієнта ϕ .

З'ясовано, що діти з проявами НДСТ демонстрували достовірно вищу захворюваність на ЗДА ($p < 0,05$), ХА ($p < 0,05$), БА ($p < 0,05$), АД ($p = 0,05$), АР ($p < 0,05$) та ЮІА ($p < 0,05$), тоді як за частотою БЕН, ІТП та ГГН групи статистично не відрізнялись ($p > 0,05$). Особливо слід відзначити, що в основній групі дітей віком 1-3 роки зареєстровано 9 випадків автоімунних захворювань загалом ($p < 0,05$) порівняно з відсутністю подібної патології у групі порівняння. Аналіз медичної документації показав, що серед 6 випадків (19,35%) ЮІА у 2 дітей

(6,45%) діагностовано системну форму захворювання, а в 4 дітей (12,90%) – олігоартикулярний варіант [69, 98].

Згідно з оцінкою інфекційної захворюваності в дітей 24-36 місяців із проявами НДСТ зафіксовано достовірно більше епізодів ГРІ ($U=56,0$; $p=0,000002$) та ГКІ ($U=139,0$; $p=0,000707$) протягом року, ніж у групі порівняння (табл. 5.6). У віковій категорії 1-24 місяці статистично значущих відмінностей між групами за частотою ГРІ та ГКІ не встановлено ($p>0,05$). Також не виявлено достовірної кореляції між частотою реєстрації ІСВШ та наявністю НДСТ у досліджуваних пацієнтів ($U=258,0$; $p=0,418$). Проте показник загальної інфекційної захворюваності був значно вищий ($p<0,001$) серед дітей основної групи спостереження [67, 68, 72, 98]

Таблиця 5.6

Порівняльний аналіз інфекційної захворюваності дітей віком 1-36 місяців у групах спостереження (критерій Манна-Вітні, U)

Показник захворюваності	Основна група ($n=31$)	Група порівняння ($n=18$)
Число епізодів інфекційних захворювань протягом року у дітей 24-36 місяців		
ГРІ: усього звернень, абс. (%)	98 ^{***} (80,99%)	22 (88,00%)
ГКІ, абс. (%)	19 ^{***} (15,70%)	2 (8,00%)
ІСВШ, абс. (%)	4 (3,31%)	1 (4,00%)
Усього епізодів ГРІ, ГКІ та ІСВШ	121 ^{***}	25
Кількість дітей віком 1–36 місяців		
ІМ, абс. (%)	9 [*] (29,03%)	0
RSV-бронхіоліт, абс. (%)	12 [*] (38,71%)	2 (11,11%)

Примітки: * – достовірність різниці між групами на рівні $<0,05$; *** – достовірність різниці між групами на рівні $<0,001$.

Разом із тим, встановлено асоціацію НДСТ із захворюваністю дітей віком 1-36 місяців на ІМ ($\phi_c=0,361$; $p=0,011$) та гострий бронхіоліт, спричинений RSV

($\phi_c=0,295$; $p=0,039$). При цьому ІМ було діагностовано в 1 дитини першого року життя та у 8 дітей віком 2-3 роки.

При аналізі захворюваності в дітей раннього віку виявлено статистично значущу асоціацію між наявністю НДСТ та частотою ГРІ протягом року. Так, у групі з НДСТ (Рис. 5.1) реєструвалося більше епізодів ГРІ, зокрема 3 ($U=202,0$; $p=0,041$), 4 ($U=216,0$; $p=0,031$) чи 5 ($U=198,0$; $p=0,049$) епізодів упродовж року. Водночас у групі порівняння було більше дітей, які не мали жодного випадку ГРІ ($U=217,0$; $p=0,007$), або перенесли лише 1 епізод ГРІ ($U=173,0$; $p=0,002$) за рік.

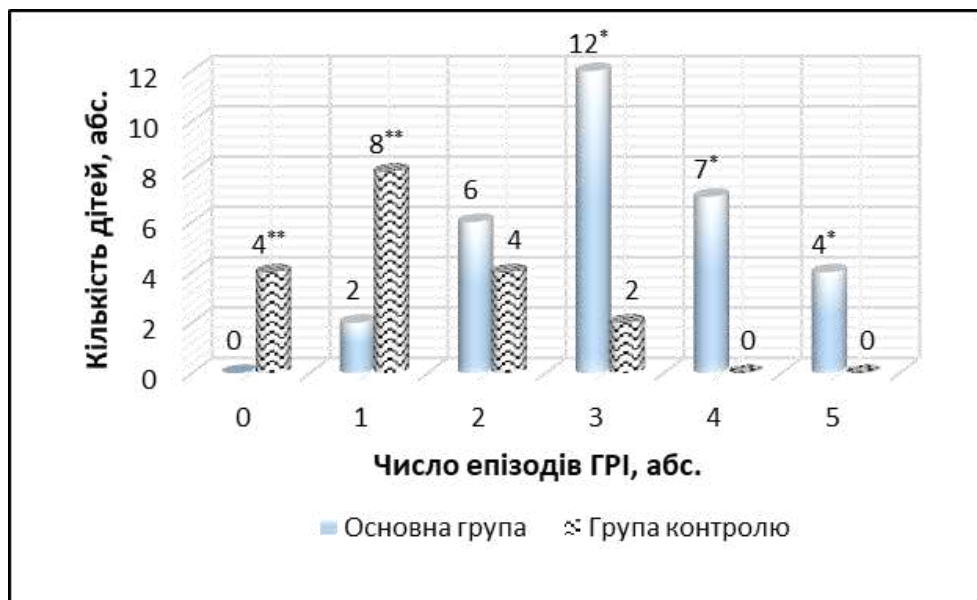


Рис. 5.1. Середнє число епізодів гострих респіраторних захворювань за рік у групах порівняння.

Враховуючи ключову роль коморбідних станів (комбінації патогенетично пов'язаних взаємозалежних патологій) у прогнозі дитячої захворюваності, нами досліджено частоту коморбідної та асоційованої патології в дітей на тлі сполучнотканинної дисплазії, яка є важливим предиктором формування поліморбідності [1, 7, 12, 36, 39, 49-51, 76, 98]. З'ясовано, що діти з ознаками НДСТ достовірно частіше ($\phi_c=0,482$; $p=0,000742$) мали одночасно більше двох пов'язаних між собою захворювань, порівнюючи з групою порівняння. Зокрема, у 14 (45,16%) дітей основної групи виявлено сполучення ≥ 2 патологічних станів

з-поміж алергічних, автоімунних та/або дефіцитних (БЕН, ЗДА) захворювань. Найчастіше спостерігалась комбінація БА з АД ($\rho=0,653$; $p=0,000069$), АР ($\rho=0,558$; $p=0,001$) з ХА ($\rho=0,484$; $p=0,006$), а також пов'язаність ХА, АД і АР ($p<0,05$). Крім того, у дітей з НДСТ виявлено схильність до поєднання інфекційних захворювань, а саме ІМ ($\rho=0,659$; $p=0,000056$) і ГКІ ($\rho=1,000$; $p=0,000$) з RSV-бронхіолітом.

Водночас у дітей із проявами НДСТ визначено певні закономірності структури асоційованих захворювань. Насамперед автоімунні хвороби, як-от ЮІА ($\rho=0,449$; $p=0,011$) й ІТП ($\rho=0,330$; $p=0,045$), статистично значимо корелювали із захворюваністю на RSV-бронхіоліт, а ІТП – із ХА ($\rho=0,330$; $p=0,045$) та БЕН ($\rho=0,486$; $p=0,006$). Серед алергічних станів сильну асоціацію з БЕН мали АД ($\rho=0,739$; $p=0,000002$), АР ($\rho=0,618$; $p=0,000214$), ХА ($\rho=0,680$; $p=0,000026$). Помірної сили асоціація виявлена між АР та ЗДА ($\rho=0,349$; $p=0,05$), а також між ХА та RSV-бронхіолітом ($\rho=0,349$; $p=0,05$).

Результати аналізу захворюваності дітей раннього віку свідчать про підвищену сприйнятливність до ГРІ та ГКІ на тлі НДСТ, що може бути обумовлено особливостями функціонування імунної системи [70, 72, 73, 98]. Отже, НДСТ виступає ключовим патогенетичним фактором, який призводить до обтяження клінічного перебігу кожного з коморбідних станів. Це підтверджує необхідність інтегрованого підходу до діагностики та лікування дітей із НДСТ.

5.3. Зв'язок між неонатальними маркерами НДСТ, імунологічними показниками та фенотиповими проявами НДСТ і захворюваністю дітей віком 1-36 місяців

Аналіз соматичної захворюваності в дітей грудного й раннього віку з урахуванням стану імунологічних показників у них в періоді новонародженості засвідчив низку вагомих статистично достовірних закономірностей (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Кореляції між показниками імунітету в новонароджених дітей та їхньою соматичною захворюваністю у віці 1-36 місяців без розподілу на групи

Неонатальні показники імунітету	Одиниці вимірювання	Захворювання в дітей 3 років (n=49)	Коефіцієнт Кендалла, $\tau(\rho)$	Асимптотична значущість (p)
LYM	$\times 10^9/\text{л}$	ЗДА	-0,622***	0,000086
	$\times 10^9/\text{л}$	ЮІА	0,570***	0,000430
CD3+	$\times 10^9/\text{л}$	БЕН	-0,507**	0,003
	$\times 10^9/\text{л}$	ЮІА	0,561***	0,000680
CD3+CD4+	$\times 10^9/\text{л}$	БЕН	-0,665***	0,000024
	$\times 10^9/\text{л}$	АД	-0,357*	0,042
	$\times 10^9/\text{л}$	ЮІА	0,644***	0,000024
	$\times 10^9/\text{л}$	ХА	-0,303#	0,037
CD3+CD8+	$\times 10^9/\text{л}$	БЕН	-0,375*	0,031
	$\times 10^9/\text{л}$	ЮІА	0,545**	0,001
CD3+HLA-DR+	$\times 10^9/\text{л}$	БЕН	-0,622***	0,000112
	$\times 10^9/\text{л}$	ЮІА	0,565***	0,000606
CD16/56+	$\times 10^9/\text{л}$	БЕН	-0,597***	0,000245
	$\times 10^9/\text{л}$	ЮІА	0,549***	0,000938
CD22+	$\times 10^9/\text{л}$	БЕН	-0,532**	0,001
	$\times 10^9/\text{л}$	ЮІА	0,520**	0,002
ФП	%	БЕН	0,524***	0,000264
	%	АД	0,375*	0,012
	%	АР	0,385*	0,010
	%	ХА	0,561***	0,000076
ФЧ	ум. од.	БЕН	0,439**	0,003
	ум. од.	АД	0,283#	0,039
	ум. од.	ЮІА	-0,303*	0,046
	ум. од.	ХА	0,394**	0,008
Ig A	г/л	БА	-0,357*	0,017
	г/л	ЮІА	-0,297*	0,05
Ig M	г/л	БЕН	0,363*	0,015
Ig G	г/л	БА	-0,469**	0,001
Сумарні Ig	г/л	БА	-0,486***	0,0008

Примітки: * – кореляція достовірна на рівні $<0,05$; ** – кореляція достовірна на рівні $<0,01$; *** – кореляція достовірна на рівні $<0,001$; # – кореляція достовірна на рівні $<0,05$ з поправкою за F при значущості $p < 0,1$ коефіцієнта Спірмена.

У дітей віком три роки наявність ЮІА була асоційована з певними показниками імунітету в неонатальному періоді, зокрема: з більшою абсолютною кількістю LYM ($p<0,001$), CD22+ ($p<0,01$), CD3+ ($p<0,001$), CD3+CD4+ ($p<0,0001$), CD3+CD8+ ($p=0,001$), CD3+HLA-DR+ ($p<0,001$), але з нижчими значеннями CD16/56 ($p<0,001$) і ФЧ ($p<0,05$). Захворюваність на ЗДА була спряжена з меншим вмістом LYM ($p<0,001$), а розвиток БЕН – із нижчою концентрацією в крові CD3+ ($p<0,01$), CD3+CD4+ ($p<0,001$), CD3+CD8+ ($p<0,05$), CD3+HLA-DR+ ($p<0,001$), CD22+ ($p=0,001$) та з вищими значеннями Ig M ($p<0,05$), ФП ($p<0,001$), ФЧ ($p<0,01$). До БА були схильні діти з нижчими рівнями неонатальних Ig A ($p<0,05$), Ig G ($p<0,01$) та сумарних Ig ($p<0,001$). Маніфестація АД, АР і ХА спостерігалася в дітей із меншим неонатальним вмістом у крові CD3+CD4+ ($p<0,05$), більшими значеннями ФП ($p<0,05-0,001$) і ФЧ ($p<0,05-0,01$). Множинні кореляції між неонатальними показниками різних ланок імунітету й постнеонатальною захворюваністю обґрунтовують доцільність детекції неонатальних імунологічних параметрів як предикторів подальшої маніфестації відповідних захворювань [73].

Ця гіпотеза знайшла підтвердження в результатах рангового кореляційного аналізу (за Кендаллом), проведеного окремо для кожної групи дослідження з подальшим порівнянням встановлених зв'язків (табл. 5.8). Особливе значення має факт реалізації взаємозалежності між маніфестацією певних захворювань постнеонатального періоду та змінами неонатальних показників різних ланок імунітету в дітей із маркерами НДСТ.

Таблиця 5.8

Порівняльний аналіз взаємозв'язків між неонатальними показниками імунітету та соматичною захворюваністю дітей віком 1-36 місяців у групах дослідження (коефіцієнт Кендалла, τ)

Кореляційні пари показників
Основна група ($n=31$), τ (p)

Зворотний зв'язок (-) [#]	Прямий зв'язок (+) ^{##}
Ig A – БА [*]	Ig M – ХА [*]
Ig G – БА ^{**}	Ig M – БЕН [*]
Сумарні Ig – БА ^{**}	Ig M – асоціація ≥ 2 захворювань [*]
WBC – асоціація ≥ 2 алергічних захворювань [*]	ЛП – ЮІА [*]
WBC – асоціація алергічної та інфекційної патології [*]	LYM – асоціація інфекційної та автоімунної патології ^{***}
WBC – ЗДА ^{***}	LYM – ЮІА ^{***}
WBC – БЕН [*]	CD3+ – асоціація інфекційної та автоімунної патології ^{***}
LYM – АД [*]	CD3+ – ЮІА [*]
LYM – ІТП [*]	CD3+CD4+ – асоціація інфекційної та автоімунної патології ^{***}
LYM – БЕН ^{***}	CD3+CD4+ – ЮІА ^{**}
CD3+ – АД ^{**}	CD3+CD8+ – асоціація інфекційної та автоімунної патології [*]
CD3+ – ІТП [*]	CD3+CD8+ – ЮІА ^{**}
CD3+ – БЕН ^{**}	CD3+HLA-DR+ – асоціація інфекційної та автоімунної патології ^{***}
CD3+CD4+ – АД [*]	CD3+HLA-DR+ – ЮІА ^{***}
CD3+CD4+ – ХА [*]	CD22+ – асоціація інфекційної та автоімунної патології ^{***}
CD3+CD4+ – БЕН ^{***}	CD22+ – ЮІА ^{**}
CD3+CD8+ – АД [*]	CD16/56+ – асоціація інфекційної та автоімунної патології ^{***}
CD3+HLA-DR+ – АД [*]	CD16/56+ – ЮІА ^{***}
CD3+HLA-DR+ – ІТП [*]	РБТЛ з ФГА – ІТП [*]
CD3+HLA-DR+ – БЕН ^{***}	РБТЛ з ФГА – ЗДА [*]
CD22+ – АД [*]	ФІ – асоціація ≥ 2 алергічних захворювань [*]
CD22+ – БЕН ^{**}	ФІ – асоціація алергічної та інфекційної патології [*]
CD16/56+ – АД [*]	ФІ – БЕН ^{**}
CD16/56+ – ІТП [*]	ФЧ – ХА [*]
CD16/56+ – БЕН ^{***}	ФЧ – БЕН ^{**}
ФЧ – ЮІА [*]	
Група порівняння (n=18), τ (p)	
CD22+ – БЕН [*]	ФЧ – ХА [*]

Примітки: [#] – наявність захворювання асоціюється з нижчими значеннями імунологічного показника; ^{##} – наявність захворювання асоціюється з вищими значеннями імунологічного показника;

показника; * – достовірність кореляції на рівні $p < 0,05$; ** – достовірність кореляції на рівні $p < 0,01$; *** – достовірність кореляції на рівні $p < 0,001$.

Отримані дані демонструють, що зміни неонатальних імунологічних показників можуть бути прогностичними ознаками подальшого розвитку певних захворювань на тлі НДСТ. Окремо варто відзначити достовірний зв'язок коморбідних і/або асоційованих станів із більшими значеннями популяцій LYM ($p < 0,01$), усіх Т-клітинних субпопуляцій ($p < 0,05-0,001$) та показників фагоцитарної ланки ($p < 0,05$) при народженні. У обстежених дітей предикторами алергічної патології були нижчі неонатальні рівні Ig A, Ig G, сумарних Ig, LYM та їх популяцій і субпопуляцій (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+HLA-DR+, CD16/56+), а також більші значення Ig M та ФЧ. З-поміж автоімунних захворювань клінічна маніфестація ЮІА асоціювалася з більшим вмістом LYM, CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+HLA-DR+, CD22+, CD16/56+, тоді як ІТП – з меншою концентрацією популяцій LYM.

Аналіз асоціації окремих імунологічних показників у новонароджених з інфекційною захворюваністю у постнеонатальному періоді (без розподілу на групи) дозволив визначити (табл. 5.9), що клінічна маніфестація ІМ і RSV- бронхіоліту в грудному й ранньому віці була пов'язана з меншим неонатальним рівнем у крові Ig A ($p < 0,05$) та сумарних Ig ($p < 0,05$). Діти без жодного випадку ГРІ за рік мали більші значення ЛП ($p < 0,05$) у періоді новонародженості, а для дітей з чотирма епізодами ГРІ протягом року були характерні більші значення НСТ-тесту ($p < 0,05$). Загальне середньорічне число ГРІ перебувало у прямо пропорційному зв'язку з більшою активністю LYM у РБТЛ з ФГА ($p < 0,05$).

Таблиця 5.9

Стан кореляції між неонатальними показниками імунітету та інфекційною захворюваністю дітей у віці 1-36 місяців без розподілу на групи

Кореляційні пари показників		Тіснота й асимптотична значущість кореляційного зв'язку у статистичних парах за Спірменом, ρ (p)		
Неонатальні показники імунітету	Інфекційні захворювання у віці 1-36 міс.	Усі діти без розподілу на групи (n=49)	Основна група (n=31)	Група порівняння (n=18)
Ig A	IM	-0,350 (0,020)	-	-
Сумарні Ig	IM	-0,328 (0,029)	-	-
	RSV	-0,321 (0,034)	-	-
ЛП	0*ГРІ ¹	0,324 (0,049)	-	-
CD3+	4*ГРІ ²	-	-0,410 (0,05)	-
CD3+CD8+	4*ГРІ ²	-	-0,505 (0,017)	-
РБТЛ з ФГА	число епізодів ГРІ	0,328 (0,032)	-	-
НСТ-тест	4*ГРІ ²	0,324 (0,032)	0,393 (0,043)	-

Примітки: ¹ – відсутність епізодів ГРІ протягом року; ² – 4 епізодів ГРІ протягом року.

Порівняльний аналіз взаємозв'язків між вивченими показниками у групах спостереження (табл. 5.9) засвідчив наступне: у дітей раннього віку з проявами НДСТ більша частота випадків ГРІ за рік, а саме чотири, була асоційована з меншим неонатальним вмістом Т-лімфоцитів (CD3+) у крові ($p < 0,01$) за рахунок меншої концентрації цитотоксичних Т-клітин (CD3+CD8+) ($p < 0,05$), а також з більшою активністю фагоцитарної ланки імунітету за НСТ-тестом, на противагу дітям із меншою частотою ГРІ ($p < 0,05$). Слід наголосити, що захворюваність на ГРІ у дітей із групи порівняння не була пов'язана з жодним неонатальним імунологічним показником. Це свідчить, що на тлі НДСТ нижчі концентрації CD3+, CD3+CD8+ та більші значення НСТ-тесту в неонатальному віці можуть бути ранніми предикторами щодо інфекційної респіраторної захворюваності на подальших етапах їхнього розвитку [72].

Водночас наявність НДСТ не мала впливу на залежність інфекційної захворюваності від показників гуморальної ланки імунітету. Між рештою

імунологічних показників та захворюваністю на інфекції сечовидільних шляхів і гострі кишкові інфекції не було встановлено достовірних кореляцій ($p > 0,05$).

Ранговий кореляційний аналіз виявив множинні взаємозв'язки між активністю біомаркерів НДСТ у новонароджених та їхньою постнеонатальною захворюваністю (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Кореляція між неонатальним вмістом сироваткових металопротеїназ та захворюваністю дітей віком 1-36 місяців (ρ)

Захворювання в дітей 1-36 місяців	Показники метаболізму сполучної тканини в дітей неонатального віку	
	ММР-1, нг/мл	ММР-1/ТІМР-1, ум. од.
Поєднання ≥ 4 ФМ	0,428** ($p=0,005$)	0,418** ($p=0,007$)
ЗДА	0,321* ($p=0,041$)	0,308* ($p=0,05$)
БЕН	_ $\&$	_ $\&$
БА	0,291# ($p=0,026$)	_ $\&$
АД	_ $\&$	_ $\&$
АР	0,381* ($p=0,014$)	0,364* ($p=0,019$)
ХА	0,376* ($p=0,015$)	0,311* ($p=0,048$)
ІТП	_ $\&$	_ $\&$
ГГН	_ $\&$	_ $\&$
ЮІА:	0,330* ($p=0,035$)	_ $\&$
в т. ч. системний ЮІА	0,311* ($p=0,048$)	0,321* ($p=0,041$)
ГРІ	0,451** ($p=0,003$)	0,465** ($p=0,002$)
ГКІ	0,287# ($p=0,025$)	_ $\&$
ІСВШ	_ $\&$	_ $\&$
ІМ	0,422** ($p=0,006$)	0,444** ($p=0,004$)
RSV-бронхіоліт	0,485** ($p=0,001$)	0,439** ($p=0,004$)

Примітки: * – кореляція достовірна на рівні $p < 0,05$; ** – кореляція достовірна на рівні $p < 0,01$;

– кореляція достовірна на рівні $p < 0,05$ з поправкою за Фішером при $p < 0,1$ коефіцієнта ρ ; $\&$ – $p > 0,05$.

Було встановлено достовірну прямо пропорційну кореляцію між неонатальною активністю ММР-1, значеннями індексу ММР-1/ТІМР-1 (табл. 5.10) та розвитком у віці 1-36 місяців ЗДА ($p < 0,05$), алергічної патології ($p < 0,05$), ЮІА ($p < 0,05$). Вищі рівні ММР-1 і співвідношення ММР-1/ТІМР-1

також асоціювались із більшою частотою ГРІ ($p < 0,01$), ГКІ ($p < 0,05$) та захворюваністю на ІМ ($p < 0,01$), RSV-бронхіоліт ($p < 0,01$) [70]. Водночас статистично значущого зв'язку між неонатальним вмістом сироваткової ТІМР-1 та інфекційною або соматичною захворюваністю в дітей раннього віку виявлено не було ($p > 0,05$).

Отже, результати проведеного дослідження засвідчують, що діти з неонатальними маркерами НДСТ у віці 36 місяців демонструють множинне сполучення диспластичних ознак з полісистемністю ураження (шкіра, кістково-м'язова та серцево-судинна система) та мають знижений протиінфекційний захист. Виявлений зв'язок між неонатальними клініко-лабораторними ознаками НДСТ, імунологічним профілем та подальшою захворюваністю дітей дозволяє ідентифікувати біохімічні та імунологічні предиктори автоімунної, алергічної, коморбідної та асоційованої патології.

Беручи до уваги високу ймовірність обтяження перебігу соматичних та інфекційних захворювань у дітей на тлі НДСТ, отримані дані обґрунтовують стратифікацію груп ризику щодо прогнозованих змін в імунній системі, асоційованих із НДСТ. Своєю чергою, це аргументує необхідність імунологічного моніторингу для своєчасної корекції імунних порушень і покращення якості життя дітей раннього віку.

Основні висновки за матеріалами розділу:

1. У дітей з неонатальними маркерами НДСТ при досягненні 36-місячного віку виявлено формування доліхоморфного соматотипу: високий та вище середнього рівень фізичного розвитку з диспропорційним переважанням зросту над МТ. Типовим для них було поєднання ≥ 4 фенотипових та вісцеральних ознак із залученням ≥ 2 систем органів. Діагностично значущими серцевими маркерами НДСТ у ранньому віці визначено пролапс Ао/ТК ($p < 0,05$), розширення КАо ($p < 0,01$), ГЗ-ВАП ($p < 0,05$), ДМШП ($p < 0,01$).

2. На тлі НДСТ діти грудного й раннього віку мають значно вищі показники захворюваності на автоімунні ($p<0,05$), алергічні ($p<0,05$) захворювання і дефіцитні стани ($p<0,05$), зокрема БЕН та ЗДА; підвищену сприйнятливості до ГРІ ($p<0,0001$), ГКІ ($p<0,001$), більшу схильність до клінічної маніфестації ІМ ($p<0,05$) і RSV-бронхіоліту ($p<0,05$). Це вказує на зниження протиінфекційного захисту в дітей із маркерами НДСТ.
3. Для дітей із НДСТ (45,16%) характерна наявність коморбідної та/або асоційованої соматичної та інфекційної патології. Отже, НДСТ є потенційно загрозливим чинником обтяженого перебігу кожного з коморбідних станів.
4. У дітей із маркерами НДСТ ідентифіковано імунологічні предиктори клінічної маніфестації автоімунної патології: зміни у популяціях лімфоцитів ($p<0,05-0,001$) та показників Т-клітинної ланки імунітету ($p<0,01-0,001$); інфекційної захворюваності ($p<0,05$): неонатальна концентрація CD3+, CD3+CD8+ та НСТ-тест; алергічної патології: показники гуморального (CD22+, Ig A, Ig M, Ig G; $p<0,05-0,01$) і клітинного ($p<0,05$) профілю; асоційованих станів: популяції LYM ($p<0,01$), Т-клітинні субпопуляції ($p<0,05-0,001$), показники фагоцитарної ланки ($p<0,05$) при народженні.
5. Дисбаланс у системі матриксних металопротеїназ є прогностично несприятливим чинником щодо ЗДА ($p<0,05$), алергічної патології ($p<0,05$), ЮІА ($p<0,05$), а також захворюваності на ГРІ ($p<0,01$), ГКІ ($p<0,05$), ІМ ($p<0,01$), RSV-бронхіоліт ($p<0,01$).

Наукові праці, опубліковані за матеріалами розділу:

1. [67] Чумак ОЮ, Волоха АП. Аналіз інфекційної захворюваності в дітей перших трьох років життя на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Збірка матеріалів VIII Міжнародної наукової конференції «Perspectives of contemporary science: theory and practice»; 2024 Верес 16-18; Львів. Львів; 2024:124-126.

2. [68] Чумак ОЮ, Волоха АП. Особливості інфекційної захворюваності дітей раннього віку з маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Збірка матеріалів Науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченій щорічним Читанням пам'яті академіка Л.В. Громашевського «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біобезпека»; 2024 Жовт 15; Київ. Київ; 2024:165- 168.
3. [69] Чумак ОЮ, Волоха АП. Аналіз соматичної захворюваності дітей віком 1-36 місяців на тлі проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Збірка матеріалів X Міжнародної наукової конференції «Perspectives of contemporary science: theory and practice»; 2024 Лист 11-13; Львів. Львів; 2024:278-281.
4. [70] Чумак ОЮ, Волоха АП. Неонатальна активність біохімічних маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини та захворюваність у дітей віком 1-36 місяців. Proceedings of the VII International Scientific and Theoretical Conference «Advanced discoveries of modern science: experience, approaches and innovations»; 2024 Лист 29; Амстердам. Амстердам: Collection of scientific papers "Scientia"; 2024:138-140. doi: 10.36074/scientia-29.11.2024.
5. [72] Чумак ОЮ, Волоха АП. Зв'язок окремих неонатальних показників імунітету з інфекційною захворюваністю дітей віком 1-36 місяців. Матеріали ювілейної X науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; 2025 Лют 27; Харків. Харків; 2025:57-59.
6. [73] Чумак ОЮ, Волоха АП. Неонатальні показники імунітету та захворюваність у дітей грудного й раннього віку. Proceedings of the IX Correspondence International Scientific and Practical Conference «An integrated approach To science modernization: Methods, models and Multidisciplinarity»; 2025 March 21; Vinnytsia-Vienna. Inter. Scientific J: Grail of science; 2025;50:806-808. doi 10.36074/grail-of-science.21.03.2025.112.

7. [98] Chumak OYu, Volokha AP. Comprehensive assessment of the health status of early-age children with undifferentiated connective tissue dysplasia signs. Modern Pediatrics. Ukraine. 2025;1(145):32-41. doi: 10.15574/SP.2025.1(145).3241.

РОЗДІЛ 6

РОЗРОБКА ПРИКЛАДНОЇ МОДЕЛІ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ЗМІН ІМУННОГО СТАТУСУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З МАРКЕРАМИ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

6.1. Обґрунтування алгоритму щодо прогнозування розвитку інфекційних, алергічних та автоімунних захворювань у дітей раннього віку на тлі виявлення у них маркерів НДСТ в неонатальному періоді

На сьогодні відомо, що зміни структурно-функціональної організації органів та систем, включаючи імунну систему, на тлі НДСТ починаються на ранніх етапах онтогенезу. Донозологічна діагностика імунних порушень відповідає сучасній концепції превентивної медицини, яка передбачає виявлення патологічних змін на ранніх, оборотних стадіях. Особливої важливості цей підхід набуває для новонароджених із маркерами НДСТ, на тлі якої ранні імунні зміни можуть слугувати предикторами розвитку серйозних ускладнень у подальшому. [11].

Актуальність прогнозування імуноопосередкованих захворювань у дітей раннього віку на тлі НДСТ обумовлена: 1) прогресивним перебігом НДСТ із розвитком диспластикозалежних станів; 2) субклінічними імунними змінами, що випереджають клінічні прояви; 3) потенційною можливістю ранньої діагностики ураження органів шляхом дослідження певних імунологічних показників; 4) доцільністю раннього формування та посиленого спостереження за групами ризику; 5) необхідністю вчасного призначення персоналізованого медичного супроводу на основі ідентифікації значущих перинатальних предикторів.

Алгоритм прогнозування диспластико-асоційованої патології в обстежених дітей розроблено на підставі результатів вирішення двох провідних завдань.

I. Визначення статистично достовірних перинатальних предикторів клінічної маніфестації НДСТ та асоційованих з нею захворювань у дітей до трьох років.

Комплексний аналіз акушерсько-неонатальних чинників та постнеонатальної захворюваності дозволив виокремити найвагоміші перинатальні предиктори НДСТ та асоційованих імунних змін (*Розділ 3 та 4*), що призвели до клінічної маніфестації автоімунних, алергічних, інфекційних захворювань у дітей віком 1-36 міс. [74, 75, 98]. Результати катамнестичного спостереження було опрацьовано в програмному забезпеченні SPSS (*Розділ 5*). Статистичну значимість кожного предиктора, який максимально прогнозує змінну залежну (захворювання), визначено за допомогою коефіцієнтів регресії (β_n), підтверджено критерієм λ Гудмана та відношенням шансів (OR). Це дозволяє моделювати ризики при зміні окремих предикторів або їх комбінацій (при $p < 0,05$). Прогностичну адекватність методики підтверджено для кожної групи предикторів значеннями показника $-2LL$, що визначав ступінь відповідності прогнозу, а також коефіцієнтом детермінації R-квадрат Нейджелкерка ($R^2 N$), який відображав % прогностичної сили моделі за рахунок частки дисперсії відгуку. Критерії інтерпретації значень $R^2 N$ наступні: 0-0,2 – дуже слабкий ефект предиктора щодо розвитку захворювання (модель практично марна), 0,2-0,4 – помірний вплив (модель корисна, але важливі інші чинники), 0,4-0,6 – суттєвий вплив предиктора (модель добре пояснює дані), $>0,6$ – сильний ефект. Моделі з $R^2 N < 0,4$ зазвичай свідчать про обмежену вибірку, хоча можуть використовуватись для попереднього діагностичного скринінгу.

Отже, цей метод дозволяє оптимізувати модель прогнозування через ранжування предикторів за прогностичною силою та виключення маловагомих факторів (навіть за наявності статистично достовірних рангових кореляцій). А при несуттєвій значущості предиктора, точність прогнозу можна покращити розширенням вибірки або додаванням інших чинників.

I. Перинатальні предиктори клінічної маніфестації НДСТ у дітей раннього віку.

1. Материнські:

1.1. Біосоціальні ($-2LL=51,64$; $R^2=0,368$): вік старше 29 років ($\beta=4,9$; $OR=0,01$), міське проживання ($\beta=-1,1$; $OR=2,9$).

- 1.2. *Локомоторні* ($-2LL=33,55$; $R^2=0,668$): $IVe > 1,25$ ум. од. ($\beta=15,6$; $OR=6,2$), $ДК/3 > 0,11$ ум. од. ($\beta=6,2$; $OR=5,2$), гіпермобільність суглобів ($\beta=3,7$; $OR=4,1$), доліхостеномелія ($\beta=2,03$; $OR=3,9$).
- 1.3. *Акушерські* ($-2LL=48,96$; $R^2=0,42$): ≥ 3 асоційованих з НДСТ акушерських ускладнень ($\beta=1,61$; $OR=5,0$).
- 1.4. *Захворюваність матерів* ($-2LL=57,47$; $R^2=0,25$): хр. тонзиліт ($\beta=1,82$; $OR=6,2$), коморбідність інфекційної патології ≥ 2 ($\beta=1,43$; $OR=4,2$).

2. Неонатальні:

- 2.1. *Біологічні* ($-2LL=41,76$; $R^2=0,41$): жіноча стать ($\beta=-1,49$; $OR=4,4$).
- 2.2. *Антропометричні* ($-2LL=58,40$; $R^2=0,23$): $PP/ДТ > 1,03$ ум. од. ($\beta=1,2$; $OR=3,32$), $IVe > 1,25$ ум. од. ($\beta=-0,85$; $OR=2,34$), $BC/HC < 1,0$ ум. од. ($\beta=-0,5$; $OR=0,61$), $ДК/ДТ > 0,11$ ум. од. ($\beta=0,3$; $OR=0,35$), IMT ($\beta=-0,15$; $OR=0,21$).
- 2.3. *Біомаркери НДСТ* ($-2LL=44,99$; $R^2=0,33$): вміст $MMP-1 \geq 4,51$ нг/мл ($\beta=2,33$; $OR=10,2$), індекс $MMP-1/TIMP-1 \geq 0,31$ ум. од. ($\beta=2,34$; $OR=10,38$).
- 2.4. *Імунологічні* ($-2LL=16,79$; $R^2=0,77$): $Ig A \leq 0,011$ г/л ($\beta=1,48$; $OR=4,4$), $ЛП$ ($\beta=-2,72$; $OR=0,66$), $CD3+ \geq 1,6 \times 10^9/л$ ($\beta=1,30$; $OR=3,67$), $CD3+ CD8+ \geq 0,76 \times 10^9/л$ ($\beta=1,95$; $OR=6,9$), $CD16/56 \leq 0,6 \times 10^9/л$ ($\beta=1,07$; $OR=2,9$), $NEU \geq 5,0 \times 10^9/л$ ($\beta=2,50$; $OR=12,13$), $НСТ\text{-}тест \geq 19\%$ ($\beta=1,02$; $OR=2,78$).

II. Найбільш вагомі клінічні маркери в діагностиці НДСТ у дітей раннього віку.

1. *Фенотипові* ($-2LL=26,24$; $R^2=0,76$): ΦM_{1-6} ($\beta=1,30$; $OR=3,7$), ΦM_9 ($\beta=1,86$; $OR=6,4$), ΦM_{10} ($\beta=3,82$; $OR=45,6$), ΦM_{11} ($\beta=1,83$; $OR=6,3$), ΦM_{12} ($\beta=2,78$; $OR=16,1$), ΦM_{21} ($\beta=2,49$; $OR=12,0$), ΦM_{23} ($\beta=3,87$; $OR=48,0$), ΦM_{27} ($\beta=1,76$; $OR=5,8$).
2. *Серцеві* ($-2LL=52,56$; $R^2=0,33$): CM_2 ($\beta=2,03$; $OR=7,6$), CM_{10} ($\beta=2,50$; $OR=12,1$).

III. Неонатальні предиктори імуноопосередкованих захворювань у дітей раннього віку на тлі НДСТ.

1. Щодо автоімунної патології:

- 1.1. *Біомаркери НДСТ* ($-2LL=33,85$; $R^2=0,24$; $\beta_0=-6,69$): вміст $MMP-1 \geq 4,51$ нг/мл ($\beta_I=3,98$; $OR=6,99$), індекс $MMP-1/TIMP-1 \geq 0,31$ ум. од. ($\beta_2=5,24$; $OR=10,46$).

2.1. *Імунологічні показники* ($-2LL=19,48$; $R^2=0,50$; $\beta_0=-3,03$): $Ig A \leq 0,011$ г/л ($\beta_1=1,97$; $OR=2,35$), $LYM \geq 4,5 \times 10^9$ /л ($\beta_2=2,21$; $OR=4,25$), $CD3+CD4+ \geq 0,93 \times 10^9$ /л ($\beta_3=2,08$; $OR=3,54$), $CD3+HLA-DR \geq 0,78 \times 10^9$ /л ($\beta_4=2,52$; $OR=4,43$), РБТЛ з ФГА $\geq 72\%$ ($\beta_5=1,59$; $OR=2,08$).

2. Щодо алергічних захворювань:

2.1. *Біомаркери НДСТ*: не мають достовірного впливу на прогноз.

2.2. *Імунологічні показники* ($-2LL=30,41$; $R^2=0,57$; $\beta_0=-5,17$): РБТЛ з ФГА $\geq 72\%$ ($\beta_1=3,65$; $OR=38,4$), $NEU \leq 2,5 \times 10^9$ /л ($\beta_2=3,50$; $OR=33,2$), $CD3+CD4+ \geq 0,93 \times 10^9$ /л ($\beta_3=3,31$; $OR=27,8$), $CD16/56+ \leq 0,6 \times 10^9$ /л ($\beta_4=2,70$; $OR=14,9$), $GRA \leq 4,25 \times 10^9$ /л ($\beta_5=2,67$; $OR=14,4$), НСТ-тест $\geq 19\%$ ($\beta_6=2,71$; $OR=15,1$), $\Phi I \geq 45\%$ ($\beta_7=2,47$; $OR=11,6$).

3. Щодо інфекційної захворюваності:

3.1. Середньорічне число епізодів ГРІ:

а) *Біомаркери НДСТ (ANOVA: $\beta_0=0,53$; $p<0,05-0,01$)*: вміст MMP-1 $\geq 4,51$ нг/мл ($\beta_1=0,44$; $p=0,004$), індекс MMP-1/TIMP-1 $\geq 0,31$ ум. од. ($\beta_2=0,37$; $p=0,023$).

б) *Імунологічні показники*: не мають достовірного впливу на прогноз.

3.2. Чотири епізоди ГРІ протягом року:

а) *Біомаркери НДСТ*: не мають достовірного впливу на прогноз.

б) *Імунологічні показники* ($-2LL=28,08$; $R^2=0,39$): $CD16/56+ \leq 0,6 \times 10^9$ /л ($\beta=2,38$; $OR=10,8$), НСТ-тест $\geq 19\%$ ($\beta=2,06$; $OR=7,9$).

3.3. Щодо інфекційного мононуклеозу:

а) *Біомаркери НДСТ* ($-2LL=38,51$; $R^2=0,24$; $\beta_0=-4,63$): вміст MMP-1 $\geq 4,51$ нг/мл ($\beta_1=1,79$; $OR=6,0$).

б) *Імунологічні показники* ($-2LL=37,02$; $R^2=0,29$; $\beta_0=-2,47$): $Ig A \leq 0,011$ г/л ($\beta_1=2,49$; $OR=12,1$).

3.4. Щодо RSV-бронхіоліту:

а) *Біомаркери НДСТ*: не мають достовірного впливу на прогноз.

б) *Імунологічні показники* ($-2LL=36,52$; $R^2=0,25$; $\beta_0=-1,5$): $Ig A \leq 0,011$ г/л ($\beta_1=1,76$; $OR=5,8$), $Ig M \leq 0,63$ г/л ($\beta_2=1,14$; $OR=3,1$).

4. Щодо асоційованої/коморбідної патології:

- 4.1. *Біомаркери НДСТ* ($-2LL=38,51$; $R^2=0,24$; $\beta_0=-5,23$): вміст MMP-1 $\geq 4,51$ нг/мл ($\beta_1=2,39$; OR=10,9), індекс MMP-1/TIMP-1 $\geq 0,31$ ум. од. ($\beta_2=1,71$; OR=5,5).
- 4.2. *Імунологічні показники* ($-2LL=29,47$; $R^2=0,64$; $\beta_0=-3,97$): CD16/56 $\leq 0,6 \times 10^9/\text{л}$ ($\beta_1=4,25$; OR=7,2), GRA $\leq 4,25 \times 10^9/\text{л}$ ($\beta_2=3,40$; OR=3,1), CD3+HLA-DR $\geq 0,78 \times 10^9/\text{л}$ ($\beta_3=2,67$; OR=14,4), РБТЛ з ФГА $\geq 72\%$ ($\beta_4=2,15$; OR=8,6), CD3+CD4+ $\geq 0,93 \times 10^9/\text{л}$ ($\beta_5=1,67$; OR=5,3).

Таким чином, нами не лише визначено найінформативніші перинатальні предиктори імуноопосередкованої патології в дітей віком 1-36 міс. із НДСТ, але й розраховано їхні числові критерії ризику.

II. Розробка математичних моделей для розрахунку (прогнозування) індивідуального ризику розвитку патологій у обстежених дітей.

Статистичний аналіз результатів власних досліджень (Розділи 3, 4 та 5) став підґрунтям для розробки алгоритму прогнозування клінічної маніфестації НДСТ та асоційованих із нею імуноопосередкованих захворювань у дітей віком 1-36 міс. на основі виявлених перинатальних предикторів. Для цього шляхом методу лінійної та логістичної регресії створено формули розрахунку прогностичного ризику захворювань ($P(Y)$), де незмінними факторами (X) виступали попередньо визначені за значеннями β_n вагомі перинатальні предиктори, а відгук (Y) відповідав імовірності захворювання. Валідацію математичної моделі проведено через ROC-аналіз (оцінка AUC), а якість оцінено за показниками $-2LL$ та R^2 N. Важливо наголосити, що до багатофакторного моделювання ризиків включено лише ті чинники, що показали статистично достовірну значущість за результатами попереднього однофакторного аналізу.

За умови бінарного відгуку (де Y – це наявність захворювання: так/ні) виведено узагальнену математичну формулу логістичної регресії:

$$P(Y) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)}}, \text{ де:}$$

Y – захворювання,

$P(Y)$ – прогнозована ймовірність захворювання,

$X_1, X_2, \dots, X_n$ – перинатальні предиктори,

e – математична константа (число Ейлера $\approx 2,718$), що є основою натурального логарифма і перетворює лінійну комбінацію предикторів у ймовірність,

β_0 – константа (за результатами статистичного аналізу SPSS),

$\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$ – коефіцієнти регресії для предикторів (за результатами статистичного аналізу SPSS).

При кількісному відгуку (де Y – це число ГРІ за рік) складено узагальнену математичну формулу лінійної регресії:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots \beta_n X_n + \epsilon, \text{ де:}$$

ϵ – випадкова похибка моделі, що враховує вплив неврахованих факторів.

Важливо, що додатні значення β вказують на підвищення ймовірності захворювання, а від’ємні – на зниження ймовірності, $p < 0,05$ підтверджує значимість впливу предиктора на відгук (захворювання).

Таким чином, узагальнена формула є платформою для розробки індивідувальних прогностичних моделей для різних захворювань з урахуванням перинатальних предикторів та результатів статистичного аналізу.

Для наочної демонстрації використання моделі наводимо розрахунки прогнозування імуноопосередкованих захворювань у дитини віком 36 міс.

Приклад. Новонароджена дівчинка «093-ДЮ-2019» народилася передчасно (ГВ=35 тиж.) від шостих пологів, матері 29 років. Маса тіла при народженні 1690 г. Загальний стан при народженні середньої важкості (3 бали згідно з таблицею оцінки). Неонатальні біомаркери НДСТ: MMP-1=10,95 нг/мл, TIMP-1=14,56 нг/мл, MMP-1/TIMP-1=0,752 ум. од. У віці 36 міс. дівчинка мала ≥ 4 фенотипових маркерів НДСТ. Завдання полягало у стратифікації ризиків маніфестації автоімунної патології з урахуванням наведених предикторів та додаткових чинників – коваріат, що можуть впливати на точність результату.

Результати калькуляції в SPSS для даної дитини мають наступний вигляд:

Предиктори	β_n	SE	Wald-статистика	p	Exp(B) [OR]	95% CI для OR
Константа β_0	-4.21	1.85	5.18	0.023	-	-
ММР-1 (X_1)	0.15 (β_1)	0.07	4.59	0.032*	1.16	[1.01, 1.34]
ТІМР-1 (X_2)	-0.09 (β_2)	0.04	5.02	0.025*	0.91	[0.84, 0.99]
ММР1/ ТІМР-1 (X_3)	2.34 (β_3)	1.12	4.36	0.037*	10.38	[1.15, 93.67]
Коваріати:						
ГВ (X_4)	-0.08 (β_4)	0.05	2.56	0.110	0.92	[0.83, 1.02]
Стать (X_5)	0.67 (β_5)	0.41	2.68	0.102	1.95	[0.87, 4.37]
МТ дитини (X_6)	-0.12 (β_6)	0.18	0.44	0.506	0.89	[0.62, 1.27]
Стан (X_7)	0.33 (β_7)	0.15	4.84	0.028*	1.39	[1.04, 1.86]
Поєднання ФМ (X_8)	0.91 (β_8)	0.52	3.07	0.080	2.48	[0.90, 6.86]
Вік мами (X_9)	-0.03 (β_9)	0.03	1.02	0.312	0.97	[0.92, 1.03]
Паритет пологів (X_{10})	0.21 (β_{10})	0.25	0.71	0.399	1.23	[0.76, 2.01]

[За результатами «IBM SPSS Statistics 27»]

Примітки: SE – стандартна помилка; Exp(B) [OR] – відношення шансів; 95% CI для OR – довірчий інтервал

Загальна прогностична модель автоімунних захворювань з урахуванням наведених вище факторів імовірного впливу наступна:

$$\begin{aligned}
 &P \text{ (Автоімунного захворювання)} \\
 &= 1/(1 + e^{(-(-4,21 + 0,15 \times X_1 + (-0,09) \times X_2 + 2,34 \times X_3 + (-0,08) \times X_4 \\
 &+ 0,67 \times X_5 + (-0,12) \times X_6 + 0,33 \times X_7 + 0,91 \times X_8 + (-0,03) \times X_9 + 0,21 \\
 &\times X_{10})))
 \end{aligned}$$

Індивідуальний прогноз для дитини «093-ДЮ-2019» з урахуванням впливу обчислених предикторів і коваріат набуває наступного вигляду:

$$\begin{aligned}
 &P \text{ (Автоімунного захворювання)}= \\
 &1/(1 + e^{(-(-4.21 + 0.15 \times 10.95 + (-0.09) \times 14.56 + 2.34 \times 0.752 + (-0.08) \times 35 + 0.67 \\
 &\times 1 + (-0.12) \times 1.69 + 0.33 \times 3 + 0.91 \times 1 + (-0.03) \times 29 + 0.21 \times 2))) \\
 &= 0.119 \text{ (11,9\%)}
 \end{aligned}$$

Отриманий результат свідчить, що ризик маніфестації автоімунної патології для цієї дитини нижче середнього (11,9%). Встановлено, що найвагомішим предиктором автоімунної патології є індекс MMP-1/TIMP-1 ($\beta_3=2,34$; OR=10,38). Додаткові чинники, що можуть впливати на розвиток автоімунних захворювань, у порядку зниження їхньої значущості такі: поєднання ≥ 4 ФМ НДСТ ($\beta_8=0,91$; OR=2,48), чоловіча стать ($\beta_5=0,67$; OR=1,95), загальний стан при народженні ($\beta_7=0,33$; OR=1,39) та паритет пологів більше двох ($\beta_{10}=0,21$; OR=1,23).

6.2. Розробка схеми скринінгової діагностики та постнеонатальної стратифікації груп ризику щодо імуноопосередкованої патології

Скринінг імунологічних змін при НДСТ у клініко-прикладному аспекті є профілактичним обстеженням асимптомних пар «породілля-дитина» для раннього виявлення ризиків постнеонатальної захворюваності. Запропонована скринінг-схема ґрунтується на доступних, економічних, малоінвазивних методах, що полегшує її застосування в педіатричній практиці (рис. 6.1) [74, 75].

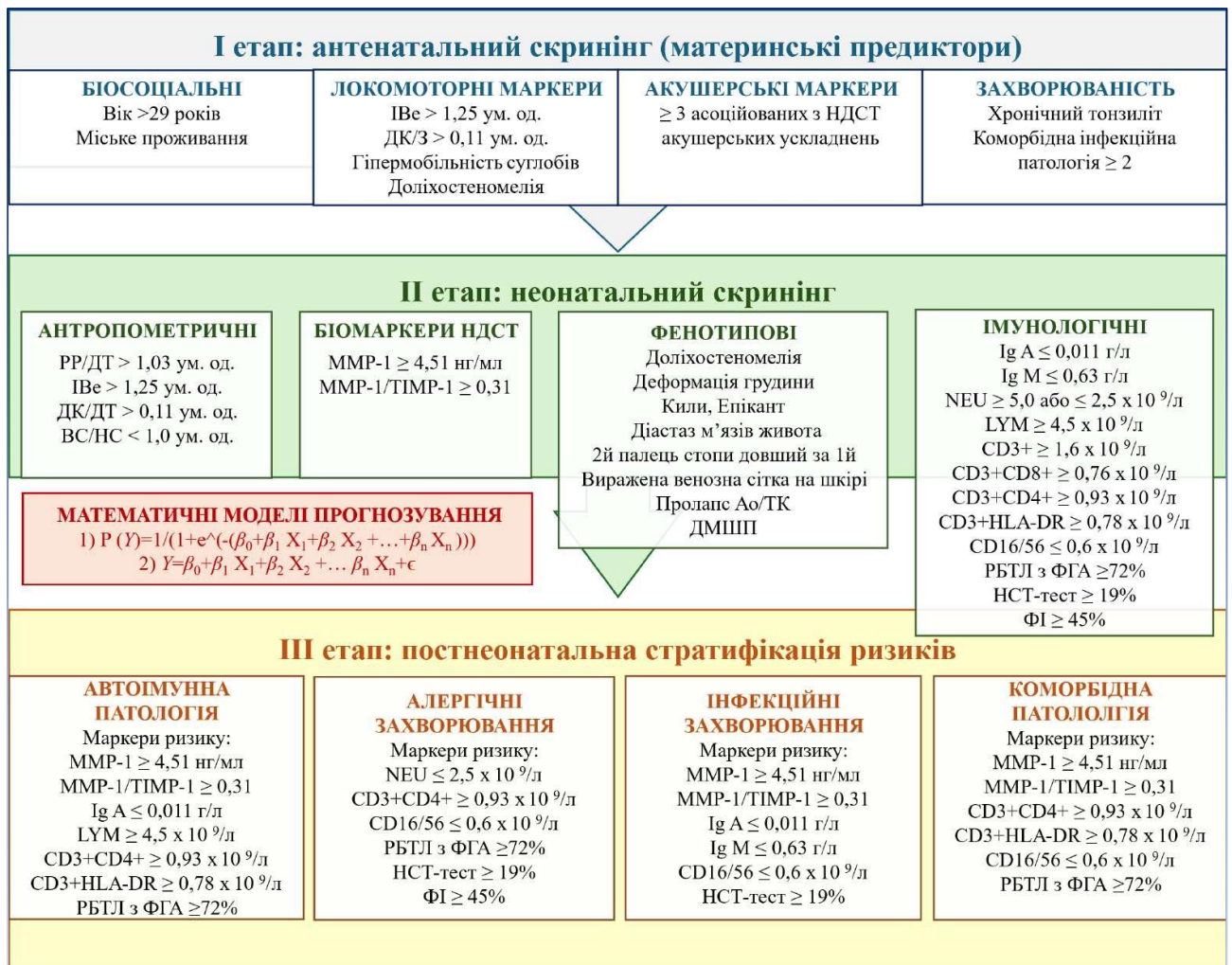


Рис. 6.1. Скринінг-схема діагностики та постнеонатальної стратифікації груп ризику щодо імуноопосередкованої патології.

Даний підхід сприятиме персоналізації діагностики та прогнозування ризиків імуноопосередкованої патології у дітей із НДСТ на донозологічному етапі, що сприятиме ефективному превентивному втручанню.

Основні висновки за матеріалами розділу:

1. Діагностично цінними маркерами НДСТ у дітей віком 36 міс. є: доліхостеномелія ($p=0,042$), деформація грудини ($p=0,023$), кили ($p=0,004$), діастаз прямих м'язів живота ($p=0,048$), переважання довжини II-го пальця стопи над I-м ($p=0,049$), телеангієктазії ($p=0,49$), виразена венозна сітка ($p=0,015$)

епікант ($p=0,042$), пролапс Ао/ТК ($p=0,046$), розширення КАо ($p=0,005$), ГЗ- ВАП ($p=0,049$).

2. Значущими перинатальними предикторами асоційованих із НДСТ імунітоопосередкованих захворювань у дітей раннього віку є наступні:
 - а) з боку матері: вік > 29 років, міське проживання, ІВе $> 1,25$ ум. од., ДК/З $> 0,11$ ум. од., гіпермобільність суглобів, доліхостеномелія, хр. тонзиліт, ≥ 3 НДСТ-асоційованих акушерських ускладнень, коморбідна інфекційна патологія.
 - б) з боку дитини: 1) РР/ДТ $> 1,03$ ум. од., ІВе $> 1,25$ ум. од., ВС/НС $< 1,0$ ум. од., ДК/ДТ $> 0,11$ ум. од.; 2) MMP-1 $\geq 4,51$ нг/мл, MMP-1/TIMP-1 $\geq 0,31$ ум. од.; 3) NEU $\geq 5,0$ або $\leq 2,5 \times 10^9/\text{л}$, GRA $\leq 4,25 \times 10^9/\text{л}$; 4) LYM $\geq 4,5 \times 10^9/\text{л}$, CD3+ $\geq 1,6 \times 10^9/\text{л}$, CD3+CD8+ $\geq 0,76 \times 10^9/\text{л}$, CD3+CD4+ $\geq 0,93 \times 10^9/\text{л}$, CD3+HLA-DR $\geq 0,78 \times 10^9/\text{л}$, CD16/56 $\leq 0,6 \times 10^9/\text{л}$, РБТЛ з ФГА $\geq 72\%$; 5) Ig A $\leq 0,011$ г/л, Ig M $\leq 0,63$ г/л; 6) НСТ-тест $\geq 19\%$, ФІ $\geq 45\%$.
3. Розроблено алгоритми прогнозування ризику диспластико-асоційованих захворювань на основі лінійної ($Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots \beta_n X_n + \epsilon$) та логістичної ($P(Y) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)}}$) регресії з урахуванням прогностичної сили кожного чинника.
4. Триетапна скринінгова модель ранньої діагностики ризиків постнеонатальної патології в дітей із маркерами НДСТ включає оцінку материнських чинників (І етап), неонатальних показників (ІІ етап), стратифікацію ризиків подальшої захворюваності (ІІІ етап), що дозволить спростити ранню діагностику та прогнозування НДСТ-асоційованих станів у дитячому віці.

Наукові праці, опубліковані за матеріалами розділу:

1. [74] Чумак ОЮ, Волоха АП. Прогнозування імунітоопосередкованих захворювань у дітей віком 1-36 місяців із маркерами недиференційованої

дисплазії сполучної тканини. Збірник наукових матеріалів CLV Міжнародної інтернет-конференції «Перспективні напрямки наукових досліджень»; 2025 Трав 25; Чернівці. 2025:56-59.

2. [75] Чумак О.Ю., Волоха А.П. Стратифікація ризиків постнеонатальної захворюваності в дітей із маркерами із маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини. 2025 Трав 30; Київ. 2025:325-328.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Сучасна медична наука, зокрема перинатальна імунологія, досягла значних успіхів у вивченні особливостей стану імунної системи в дітей різного віку. Однак, попри значний масив накопичених даних, залишаються недостатньо дослідженими опосередковані чинники, що можуть модулювати імунний статус новонароджених, особливо за наявності ознак дисплазії сполучної тканини (ДСТ) у породілей та їхніх дітей. Актуальність цієї проблеми підкріплюється сучасними дослідженнями, які вказують на зв'язок між ДСТ та порушеннями імунного статусу в дітей [13, 42, 61, 63, 81, 92, 97, 98, 108, 146, 152, 162]. Особливу увагу привертає вивчення механізмів імовірного впливу ДСТ на подальше формування диспластичозалежної патології у дітей та якість їх життя в цілому [24, 42, 49, 50, 56, 59, 60, 62, 105, 142, 144, 146].

Відомо, що термін «ДСТ» об'єднує гетерогенну групу генетично детермінованих захворювань та патологічних станів сполучної тканини, що характеризуються структурно-функціональними порушеннями, системністю ураження та хронічним прогресивним перебігом [9, 14, 17, 29, 125, 127, 144]. За даними літератури поширеність недиференційованого варіанту ДСТ (НДСТ) серед породілей становить близько 33%, з-поміж дітей шкільного віку в країнах Європи – 10-21,5%, а в різних регіонах України прояви цієї хвороби різного ступеня важкості виявляються у 40-86% дітей [2, 5, 6, 8, 10, 11, 17, 19, 24, 32, 54, 55, 127, 129, 136].

Онтогенетична спорідненість компонентів сполучної тканини з клітинами імунної системи обумовлює формування імунних порушень у дітей із НДСТ [92, 113, 164]. Зміни в ланках імунітету можуть бути причиною розвитку та прогресування імуноопосередкованих патологічних станів, а також підвищеної схильності дітей до інфекційно-запальних захворювань. Сучасні дослідження свідчать про асоціацію з НДСТ інфекційного, алергічного та автоімунного

імунопатологічних синдромів [43, 44, 46, 147, 160]. Однак діагностика цих станів у сукупності з діагностикою НДСТ у дітей неонатального й раннього віку утруднена та потребує залучення специфічних методів обстеження. Крім того, слабка вираженість фенотипових диспластичних ознак у новонароджених зумовила необхідність дослідження показників системи матриксних металопротеїназ (Matrix Metalloproteinases – MMPs) як потенційних діагностичних та прогностичних маркерів НДСТ та пов'язаних із нею станів.

Проведений комплексний аналіз наукової літератури дозволив виокремити ключові проблемні аспекти, а саме відсутність стандартизованих малоінвазивних методів для донозологічної неонатальної діагностики НДСТ та невизначеність щодо оптимальних маркерів прогнозування диспластикозалежних імунних змін у дітей раннього віку. Ці теоретичні передумови стали підґрунтям наукового дослідження, мета якого полягала в удосконаленні ранньої діагностики змін імунного статусу у новонароджених дітей із маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини шляхом розробки багатофакторної прикладної моделі.

Отже, провідними напрямками нашого дослідження стали наступні:

- 1) визначення клініко-лабораторних маркерів НДСТ у новонароджених;
- 2) дослідження імунологічного профілю в дітей неонатального віку в залежності від виявлення в них та їхніх матерів ознак НДСТ;
- 3) встановлення перинатальних предикторів щодо змін у показниках різних ланок імунітету новонароджених;
- 4) аналіз взаємозалежностей між станом клініко-лабораторних маркерів НДСТ, імунологічними показниками у новонароджених та подальшим розвитком імуноопосередкованих захворювань шляхом катамнестичного спостереження за обстеженими дітьми до досягнення ними 36-місячного віку.

Для досягнення поставленої мети та вирішення окреслених завдань було розроблено дизайн наукової роботи, що передбачав два етапи дослідження. Неонатальний етап (2018-2020 рр.) включив комплексне обстеження 122 пар

«породілля-новонароджений» із дослідженням у матерів біосоціальних і акушерських чинників, локомоторних ознак НДСТ та соматичної патології, а в новонароджених – антропометричних маркерів НДСТ, захворюваності, сироваткового вмісту біохімічних маркерів НДСТ (ММР-1, тканинного інгібітору ММР-1 (TIMP-1), їх співвідношення (ММР-1/ TIMP-1)), показників клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланки імунітету. Основну групу дослідження (n=82) сформували діти від матерів із проявами НДСТ та наявністю власних ≥ 2 антропометричних маркерів, тоді як групу порівняння (n=40) – новонароджені від матерів без ознак НДСТ та з нормальними власними антропометричними індексами. За результатами неонатального етапу було встановлено взаємозв'язки між наявністю в матерів та їх дітей локомоторних маркерів НДСТ, дисбалансом у системі біохімічних маркерів НДСТ у новонароджених з одного боку, і неонатальною захворюваністю, змінами показників В-лімфоцитарної, Т- клітинної та фагоцитарної ланки імунітету, з іншого боку [63-66, 71, 95, 96].

У межах катамнестичного етапу (2018-2023 рр.) здійснено спостереження за 49 дітьми з числа обстежених у періоді новонародженості від моменту народження до досягнення віку 36 місяців. У досліджених дітей вивчено клінічні (фенотипові й вісцеральні) прояви НДСТ, а також захворюваність на алергічну, автоімунну та інфекційну патологію [67-70, 72, 73, 98]. Дані отримано ретроспективно та шляхом анкетування батьків за допомогою розроблених нами анкет-опитувальників.

Наукові публікації останніх років, присвячені вивченню акушерського аспекту НДСТ, переважно демонструють пов'язаність якісних фенотипових ознак НДСТ у жінок з окремими ускладненнями перебігу вагітності й пологів [18, 20, 30, 34, 60, 62, 95, 123, 149, 152]. До таких ускладнень належать: набряки вагітних, передчасний розвиток плодових оболонок, загроза передчасних пологів, плацентарна дисфункція, багатоводдя, первинна слабкість пологової діяльності, акушерські розриви, стрімкі пологи, прогресування варикозної хвороби під час вагітності тощо [95, 104, 153, 165]. Проте недостатньо вивчено вплив

несприятливих материнських чинників, у тому числі й НДСТ, на формування імунного статусу новонароджених.

Тому, з урахуванням аспектів, що лишаються невисвітленими в науковій літературі, та у відповідності до першого й другого завдання дослідження ми зробили акцент на з'ясуванні можливості використання певних ускладнень вагітності й пологів як акушерських маркерів НДСТ у породілей, а також на визначенні здатності значущих материнських чинників на тлі НДСТ модулювати імунологічні показники в новонароджених. Варто зазначити, що для достовірності й переконливості отриманих результатів при визначенні діагностичної цінності кожного чинника нами було враховано як асимптотичну значущість (p), так і показники Wald-статистики (IBM SPSS Statistics 27).

У породілей ($n=122$) виявлено НДСТ-асоційовані акушерські ускладнення, які можуть бути додатковими маркерами НДСТ у жінок, а саме: прогресування ВХ під час вагітності ($p<0,001$), ПД ($p<0,05$), багатоводдя ($p<0,05$), швидкі пологи ($p<0,05$) та поєднання ≥ 3 акушерських ускладнень ($p<0,001$).

При вивченні материнської соматичної патології в групі з НДСТ виявлено вірогідно вищу захворюваність на хронічні інфекційно-запальні хвороби ($p<0,001$), зокрема маніфестні форми TORCH-інфекцій ($p<0,05$) та поєднання ≥ 2 хронічних інфекцій ($p<0,01$), анемію ($p<0,05$), вроджені вади розвитку ($p<0,05$), а також вищий показник загальної захворюваності ($p<0,001$) та поєднаної соматичної патології ($p<0,001$). Отримані дані засвідчили, що на тлі НДСТ у породілей формуються антенатальні несприятливі передумови щодо порушення постнатальної імунологічної адаптації в новонароджених.

У процесі дослідження принциповим стало розуміння взаємообтяженості між диспластичним процесом у породілей та перебігом вагітності й пологів. Синергетична взаємодія акушерських факторів із НДСТ у матері порушує адаптацію до вагітності, спричиняючи ускладнення, які через гемодинамічні, гормональні та метаболічні зміни додатково впливають на сполучну тканину, посилюючи прояви дисплазії та підвищуючи ризик формування патологій у

плода й новонародженого. Це підтверджується результатами вивчення захворюваності серед новонароджених на тлі НДСТ у їхніх матерів.

Нами було визначено, що на тлі материнської НДСТ новонароджені характеризуються нижчим адаптаційним потенціалом і обмеженням компенсаторних можливостей, що підтверджується значним переважанням субоптимальних оцінок за шкалою Apgar ($p < 0,05$) та сповільненим відновленням вітальних функцій протягом перших 5 хвилин життя (14,63% дітей основної групи проти 2,50% у групі порівняння). Водночас немовлята основної групи дослідження частіше народжувались із МТ 2499-2000 г ($p < 0,001$) та ≤ 1999 г ($p < 0,05$), а також мали дефіцит МТ відповідно до ГВ при народженні ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз захворюваності засвідчив, що в дітей, народжених жінками з НДСТ, значно вищі показники як загальної захворюваності ($p < 0,001$), так і частоти реєстрації уроджених аномалій розвитку ($p < 0,001$), асфіксії у пологах ($p < 0,05$), уродженої пневмонії ($p < 0,05$), сповільненого росту та недостатності живлення плода ($p < 0,05$), інтравентрикулярних крововиливів ($p < 0,05$), кефалогематоми ($p < 0,05$), а також асоціації ≥ 3 захворювань ($p < 0,01$) порівняно з дітьми групи порівняння. Поглиблене вивчення особливостей структури неонатальної захворюваності в групах дослідження дозволило з'ясувати, що в новонароджених на тлі материнської НДСТ домінують патології, асоційовані з порушеннями внутрішньоутробного розвитку, а саме: сповільнення росту та недостатність живлення плода (19,33%), уроджені аномалії та деформації (16,67%); тоді як у групі порівняння переважають стани, етіологічно пов'язані з пізнім фетальним та інтранатальним періодом: розлади церебрального статусу (34,78%), РДС (19,57%). Ці результати переважно співпадають із думкою інших дослідників щодо патогенетичного впливу материнської НДСТ на формування плода вже на ранніх етапах ембріогенезу, у період високої сприйнятливості до негативних факторів [18-20, 30, 136, 142, 153-154].

Провідною траєкторією дослідження було вивчення імунологічного профілю новонароджених із локомоторними маркерами НДСТ, що

характеризувався статистично значущим підвищенням абсолютної кількості CD3+ ($p < 0,05$), CD3+CD8+ ($p < 0,05$) та тенденцією до більшого вмісту CD22+ ($0,05 < p < 0,1$) у крові порівняно з групою порівняння. У новонароджених із маркерами НДСТ зафіксовано достовірно нижчі рівні Ig A ($p < 0,01$) та Ig M ($p < 0,05$) при збереженні вмісту Ig G на рівні групи порівняння, що вірогідно обумовлено механізмом трансплацентарного транспорту материнських Ig G. Водночас було встановлено, що вміст сироваткових Ig A, Ig M і Ig G зростає у залежності від терміну гестації дітей на момент їхнього народження [65, 66, 71, 91, 97, 109, 130]. Як наслідок найнижчі концентрації імуноглобулінів всіх класів зафіксовано в дітей, які народились передчасно на 28-31 тижні внутрішньоутробного розвитку, а найвищі – в дітей з ГВ 37-42 тижні. Це узгоджується з результатами сучасних наукових досліджень щодо обмеженої здатності плоду до внутрішньоутробної продукції власних Ig A та Ig M через відсутність антигенного впливу [57, 65, 66, 118, 122, 137]. А набуття потенціалу до антигеннезалежного синтезу імуноглобулінів класу A та M підвищується зі збільшенням терміну гестації. Тож, очевидно, що передчасно народжені немовлята з ГВ 28-31 тижень мають більш обмежений захист від інфекційних чинників, ніж «пізні» недоношені діти, народжені між 34 та 37 тижнем та доношені новонароджені. Динаміка зростання концентрації Ig G у крові дітей відповідала існуючим натеper знанням щодо підвищення його активного транспорту через плаценту лише з 30-32 тижня [57, 83, 114, 118, 122, 139].

Показники фагоцитарної складової імунітету (НСТ-тест, ФІ, ФЧ) статистично не відрізнялися в групах ($p > 0,05$), що свідчить про стабільність філогенетично давнішої ланки природженого імунітету в новонароджених.

Іншим важливим аспектом нашої роботи був пошук та аналіз кореляцій між антенатальними й перинатальними чинниками та станом неонатальних імунологічних показників у групах дослідження. Це сприяло виявленню певних закономірностей, які дозволили з високим ступенем достовірності послідовно

окреслити статистично достовірні материнські показники, з якими асоційовані імунні зміни у новонароджених дітей. Найбільш значущими з них є:

- 1) *біосоціальні чинники – із субпопуляціями лімфоцитів*: вік матерів ($\rho=0,229-0,238$; $p<0,05$), зріст ($\rho=0,242-0,301$; $p<0,05-0,01$), рівень освіти ($\rho=0,243-0,296$; $p<0,05$), місце проживання ($\rho=0,236-0,270$; $p<0,05$);
- 2) *локомоторні маркери НДСТ – із показниками фагоцитарної ланки*: доліхостеномелія ($\rho=0,212-0,271$; $p<0,05-0,01$), гіпермобільність суглобів ($\rho=0,222-0,254$; $p<0,05$);
- 3) *акушерські чинники – із популяціями лімфоцитів, клітинної та фагоцитарної ланки*: поєднання ≥ 3 акушерських маркерів НДСТ ($\rho=0,224-0,294$; $p<0,05-0,01$), мало- і багатоводдя ($\rho=0,211-0,245$; $p<0,05$), акушерський травматизм ($\rho=0,231$; $p<0,05$), ПРПО ($\rho=0,222-0,231$; $p<0,05$), ЗПП ($\rho=0,222-0,274$; $p<0,05-0,01$);
- 4) *акушерські чинники – із показниками гуморальної ланки*: паритет вагітності й пологів ($\rho=0,216-0,371$; $p<0,05-0,001$), ЗПП ($\rho=0,246-0,256$; $p<0,05$), гестоз ($\rho=0,213$; $p<0,05$), набряки ($\rho=0,209$; $p<0,05$), слабкість пологової діяльності ($\rho=0,215$; $p<0,05$);
- 5) *захворювання – із популяціями та субпопуляціями лімфоцитів*: респіраторні та інфекції ЛОР-органів ($\rho=0,229-0,337$; $p<0,05-0,01$), алергічні ($\rho=0,249-0,356$; $p<0,05-0,01$) та автоімунні хвороби ($\rho=0,255-0,293$; $p<0,05-0,01$);
- 6) *захворювання – із показниками гуморальної ланки*: кольпіт ($\rho=0,220$; $p<0,05$), хвороби ШКТ ($\rho=0,277-0,294$; $p<0,01$), алергічні захворювання ($\rho=0,315$; $p<0,01$), інфекції ЛОР-органів ($\rho=0,269-0,337$; $p<0,01$), поєднана соматична патологія ($\rho=0,233$; $p<0,05$).

Цікаво зауважити, що НДСТ опосередковує вплив материнських факторів на імунологічні показники дітей, що підтверджується множинними кореляціями у групі з НДСТ на відміну від когорти порівняння.

Опрацювання третього й четвертого завдання наукової роботи дозволило дослідити взаємозалежності між клінічними та біохімічними неонатальними маркерами НДСТ, з одного боку, і показниками імунітету новонароджених, з

іншого боку. Серед відомих фенотипових ознак НДСТ переважна кількість ґрунтується на суб'єктивному оцінюванні наявності певного показника (так/ні) [17, 33, 117]. Тому, в умовах відсутності релевантних і доступних алгоритмів ранньої об'єктивної діагностики НДСТ ключовим аспектом нашої роботи стало з'ясування діагностичної цінності локомоторних ознак і СМ для виявлення НДСТ у неонатальному віці. Встановлено високо достовірний зв'язок між патологічними значеннями антропометричних індексів в обстежених новонароджених та наявністю НДСТ у матерів. Відповідно, кількісними маркерами диспластичного процесу в дітей основної групи дослідження виступили ознаки доліхостеномелії, зокрема $PP/DT > 1,03$ ум. од. ($p < 0,001$), $BS/HS < 1,0$ ум. од. ($p < 0,001$), $DK/DT > 0,11$ ум. од. ($p < 0,001$), $DS/DT > 0,15$ ум. од. ($p < 0,001$), $IVe > 1,25$ ум. од. ($p < 0,001$). Додатковим критерієм астенічної тілобудови було зниження ІМТ ($p < 0,05$).

Крім того, у 22 (26,83%) новонароджених від матерів із НДСТ проти 1 (2,50%) випадку з групи порівняння ($p < 0,001$) діагностовано диспластикозалежні СМ. Виявлено, що наявність МАРС не має діагностичної значущості щодо НДСТ. Проте нам вдалося з'ясувати факт діагностичної цінності комбінації МАРС із СМ ($p < 0,01$), пролапса Аок/ТК ($p < 0,05$), ГЗ-ВАП ($p < 0,05$), ДМШП ($p < 0,05$), оскільки ці показники мали істотну асоціацію з антропометричними маркерами НДСТ у новонароджених.

Варто зазначити, що нами вперше доведено доцільність і запропоновано спосіб ранньої неінвазійної діагностики донозологічних диспластичних змін у новонароджених із використанням об'єктивних критеріїв, а саме кількісно обчислених антропометричних індексів ($p < 0,001$) та асоційованих з НДСТ сонометричних серцевих параметрів ($p < 0,05-0,01$).

Згідно з відомостями сучасних досліджень, лабораторними маркерами НДСТ є матриксні металопротеїнази – ферменти, які регулюють ремоделювання компонентів сполучної тканини, беруть участь у процесах морфогенезу, запалення та модулювання імунної відповіді [105, 106, 108, 143]. Динамічна

рівновага між MMP і TIMP забезпечує гомеостаз біологічних процесів, а дисбаланс у системі матриксних ендопептидаз спричинює патологічні процеси, що лежать в основі багатьох захворювань, включаючи інфекційно-запальні, автоімунні, алергічні, онкологічні тощо [3-5, 9, 46, 89, 93, 103]. Проте діапазон метаболічних ефектів MMP, а також їх діагностичну й прогностичну цінність щодо НДСТ у новонароджених натепер з'ясовано недостатньо.

Саме тому маємо зауважити, що в нашому дослідженні було зафіксовано істотно вищу активність сироваткової MMP-1 ($p < 0,001$) та більші значення індексу MMP-1/TIMP-1 ($p < 0,001$) у дітей від матерів із НДСТ. Тому цілком доречно вважати материнську НДСТ предиктором металоферментного дисбалансу в новонароджених.

Протягом дослідження нами вперше визначено оптимальні рівні активності біомаркерів НДСТ для дітей раннього неонатального періоду. Для визначення граничних цифр діапазонів використано значення між 25 і 75 перцентилем групи порівняння. Референтними діапазонами для новонароджених є: MMP-1 – 2,72-3,91 нг/мл, TIMP-1 – 16,08-17,49 нг/мл, індексу MMP-1/TIMP-1 – 0,16-0,24 ум. од. У відповідності до визначених значень підвищення активності MMP-1 і MMP-1/TIMP-1 та зниження активності TIMP-1 можуть використовуватись як діагностичні орієнтири метаболічного дисбалансу сполучної тканини.

Грунтовним етапом нашої роботи було подальше визначення нелінійних кореляцій неонатальних показників із конкретними значеннями металосензимів. Для встановлення гіпотетично несприятливих концентрацій біомаркерів НДСТ у новонароджених значення ферментів були дихотомічно розподілені на діапазони відносно їх M_e : верхній діапазон – $\geq M_e$ та нижній діапазон – $< M_e$. Завдяки такій методології нам вдалося встановити зв'язок антропометричних маркерів із певними значеннями біомаркерів, а саме: $MMP-1 \geq 4,51$ нг/мл і $MMP-1/TIMP-1 \geq 0,31$ ум. од. Це підтверджує взаємозв'язок структурних і біохімічних змін у новонароджених на тлі НДСТ матерів та демонструє еквівалентну діагностичну

цінність як локомоторних, так і біохімічних індикаторів щодо НДСТ. Зазначене закономірно обґрунтовує доцільність їх альтернативного застосування у ролі діагностичних критеріїв НДСТ для новонароджених.

Крім того, нами виокремлено акушерські предиктори дисбалансу біомаркерів НДСТ у новонароджених, до яких належать такі: паритет пологів ≥ 2 ($p < 0,05$), загроза передчасних пологів ($p < 0,05$), гіпермобільність суглобів ($p < 0,001$), варикозна хвороба ($p < 0,01$), слабкість пологової діяльності ($p < 0,01$), акушерський травматизм ($p < 0,05$) та поєднання ≥ 3 НДСТ-асоційованих акушерських ускладнень ($p < 0,001$).

Особливо наголошуємо, що запропоновані нами вимірювані антропометричні, серцеві й лабораторні маркери дозволять об'єктивувати діагностику НДСТ у неонатальному віці та ідентифікувати групи ризику для подальшого спостереження і проведення раннього Ехо-КГ моніторингу.

Одним із провідних аспектів дослідження було виявлення кореляційних залежностей між вивченими категоріями маркерів НДСТ та імунологічними показниками у новонароджених. Найвагомішими з них виявилися наступні:

1) локомоторні ознаки:

- підвищені індекси РР/ДТ та ІВе корелюють з нижчими рівнями Іg А ($p < 0,01$) та Іg М ($p < 0,05$),
- знижений ІМТ ($p < 0,05$) асоціюється з меншим вмістом Іg М, CD3+HLA- DR, CD16/56+ та підвищеними показниками РБТЛ з ФГА і NEU;

2) серцеві параметри:

- пролапс Аок/ТК ($p = 0,05$) корелює зі змінами НСТ-тесту,
- аневризма МПП ($p < 0,05$) пов'язана зі зниженням GRA і NEU, підвищенням LYM та їхніх субпопуляцій,
- дилатація ЛА асоціюється з підвищенням еозинофілів ($p < 0,01$), імуnoreгуляторного індексу ($p = 0,05$) та зниженням NEU ($p < 0,05$),
- ДМШП ($p < 0,05$) корелює з підвищеним НСТ-тестом і рівнем Іg М;

3) сироваткові біомаркери:

- підвищена активність MMP-1 та MMP-1/TIMP-1 корелює зі збільшенням NEU ($p<0,05-0,01$), CD22+ ($p<0,05$), РБТЛ з ФГА ($p<0,05$) і зниженням Ig A ($p<0,01-0,001$),
- знижена активність TIMP-1 пов'язана з меншими рівнями Ig A ($p<0,05$), Ig M ($p<0,001$), Ig G ($p<0,05$), CD3+ ($p<0,05$), РБТЛ з ФГА ($p<0,01$) та зниженими показниками фагоцитозу ($p<0,05$): ФІ, ФЧ, НСТ-тесту.

Виявлені закономірності взаємозалежностей свідчать про системну взаємодію між маркерами НДСТ та змінами імунного статусу новонароджених, що підтверджує єдність патогенетичних механізмів цих станів. Особливо цікаво було встановити, що значущими щодо окреслених кореляцій були наступні значення біомаркерів НДСТ: $\text{MMP-1} \geq 4,51$ нг/мл, $\text{TIMP-1} \leq 16,07$ нг/мл, значення індексу $\text{MMP-1/TIMP-1} \geq 0,31$ ум. од.

Реалізація п'ятого завдання зосереджувалася на дослідженні стану взаємозалежності між клінічними й біохімічними маркерами НДСТ та показниками метаболізму окремих електролітів у крові новонароджених. Найбільш значущими предикторами щодо порушення метаболізму Fe в обстежених дітей виявилися: 1) антропометричні ознаки НДСТ: низькі значення ІМТ ($p<0,05$), підвищений ІВе ($p<0,05$); 2) СМ НДСТ: наявність ДМШП ($p<0,05$), асоціація МАРС і СМ НДСТ ($p<0,05-0,01$); 3) біомаркери НДСТ: підвищена активність MMP-1 ($p<0,05$), більший індекс MMP-1/TIMP-1 ($p<0,05$). З Ca/P балансом у новонароджених асоційовані: 1) антропометричні ознаки НДСТ: ВС/НС ($p<0,05$), ДС/ДТ ($p<0,05$); 2) СМ НДСТ: дилатація ЛА ($p<0,05$), ГЗ-ВАП ($p<0,05$); 3) біомаркери НДСТ: більші значення MMP-1 ($p<0,05$), TIMP-1 ($p<0,05$).

Отримані результати власних досліджень у межах неонатального етапу роботи свідчать про вплив генетично детермінованих змін сполучної тканини і в матерів, і в їхніх новонароджених дітей (у числі інших перинатальних чинників) на особливості становлення імунної реактивності, електролітного гомеостазу і, відповідно, на характер і якість постнатальної адаптації дітей в цілому. Клінічне значення одержаних результатів полягає у доцільності моніторингу

імунологічних показників та електролітного балансу в дітей із локомоторними й біохімічними маркерами НДСТ.

Пріоритетним напрямком дослідницької роботи виступив комплексний аналіз взаємозв'язків між клініко-лабораторними маркерами НДСТ, імунним статусом новонароджених та їхньою захворюваністю у віці 1-36 міс. на тлі подальшої експресії НДСТ (катамнестичне спостереження). У цьому й полягало виконання шостої задачі дослідження.

Відповідно до розподілу новонароджених основну групу ($n=31$) катамнестичного етапу сформували діти 1-36 міс. із неонатальними антропометричними ознаками НДСТ, а групу порівняння ($n=18$) – діти без таких маркерів, відібрані на неонатальному етапі. У дітей із НДСТ у віці 1-36 міс., порівняно з групою порівняння, спостерігався високий ($p<0,05$) та вище середнього ($p<0,05$) рівень фізичного розвитку, що характеризувався переважанням зросту над МТ. У поєднанні з результатами аналізу антропометричних індексів це вказує на формування доліхоморфного соматотипу в дітей на тлі інших ознак НДСТ.

З-поміж 33 фенотипових маркерів НДСТ у дітей 1-36 міс., внесених до спеціально розроблених фенотипових карт (*див. Додаток Д.1*), нами встановлено статистичну спряженість між окремими з них та неонатальними локомоторними й біохімічними маркерами, зокрема: ΦM_{1-6} ($p<0,001$), ΦM_9 ($p<0,01$), ΦM_{10} ($p<0,05$), ΦM_{11} ($p<0,05$), ΦM_{13} ($p<0,05$), ΦM_{21} ($p<0,05$), ΦM_{23} ($p<0,01$), ΦM_{24} ($p<0,05$), ΦM_{25} ($p<0,05$), ΦM_{26} ($p<0,05$), ΦM_{27} ($p<0,05$), ΦM_{28} ($p<0,05$), ΦM_{33} ($p<0,05$). А шляхом з'ясування прогностичної сили кожного з вище перерахованих маркерів нам вдалося виокремити найбільш вагомий й високо достовірні прояви: ΦM_{1-6} ($\beta=1,30$; $OR=3,7$), ΦM_9 ($\beta=1,86$; $OR=6,4$), ΦM_{10} ($\beta=3,82$; $OR=45,6$), ΦM_{11} ($\beta=1,83$; $OR=6,3$), ΦM_{12} ($\beta=2,78$; $OR=16,1$), ΦM_{21} ($\beta=2,49$; $OR=12,0$), ΦM_{23} ($\beta=3,87$; $OR=48,0$), ΦM_{27} ($\beta=1,76$; $OR=5,8$). Ці результати обґрунтовують вибір саме зазначених ФМ як найбільш інформативних для діагностики НДСТ у дітей віком 1-36 міс.

Слід підкреслити, що в дітей основної групи спостереження визначалася висока коморбідність фенотипових проявів. Переважна більшість дітей основної групи (70,97%; $p < 0,001$) у віці 36 міс. демонструвала одночасну асоціацію ≥ 4 кількісних локомоторних маркерів у поєднанні з ≥ 3 якісними ФМ ($p < 0,0001$). Це підтверджує, що зміни антропометричних індексів у бік доліхоморфії ще у неонатальному віці є релевантними предикторами подальшої експресії НДСТ.

За даними ехокардіографії в дітей із неонатальними антропометричними маркерами НДСТ у віці 1-36 міс. було визначено суттєво вищу частоту реєстрації диспластикозалежних СМ: СМ₂ ($p < 0,05$), СМ₆₋₇ ($p < 0,01$), СМ₈ ($p < 0,05$), а також поєднання МАРС із НДСТ-асоційованими СМ ($p < 0,01$). З них методом логістичної регресії було встановлено діагностично-прогностичну значущість щодо НДСТ СМ₂ ($\beta = 2,03$; OR=7,6), СМ₁₀ ($\beta = 2,50$; OR=12,1). Водночас ізольована наявність ознак МАРС у дітей до 3 років (як і в неонатальному віці) не має цінності щодо діагностики НДСТ ($p > 0,05$).

Звертає на себе увагу той факт, що серед вивчених ФМ із жіночою статтю в обстежених дітей вельми достовірно асоційовані: ФМ₁₁ ($p < 0,05$), ФМ₂₂ ($p < 0,05$), ФМ₂₃ ($p < 0,05$), ФМ₂₇ ($p < 0,05$) та ФМ₃₂ ($p < 0,05$). Водночас у дівчаток частіше діагностувалися СМ₄ ($p < 0,05$) та СМ₈ ($p < 0,05$). Це узгоджується як із науковими даними щодо більшої схильності пацієнтів жіночої статі до сполучнотканинної дисфункції, так і з результатами нашого попереднього дослідження щодо більшої вірогідності дисбалансу біохімічних маркерів НДСТ у новонароджених дівчаток, що вказує на необхідність диференційованого підходу до моніторингу [54, 96, 98, 129, 159].

Аналіз соматичної захворюваності дітей із катамнестичного етапу дослідження показав, що на тлі проявів НДСТ у них фіксувалася вища захворюваність на ЗДА ($p < 0,05$), ХА ($p < 0,05$), БА ($p < 0,05$), АД ($p = 0,05$), АР ($p < 0,05$) та ЮІА ($p < 0,05$), а також вищий загальний показник хронічної соматичної патології ($p < 0,0001$). Слід підкреслити, що в основній групі дітей віком 1-3 роки загалом зареєстровано 9 випадків автоімунних захворювань

($p < 0,05$), серед яких ІТП (2–6,45%), ГГН (1–3,23%), ЮІА (6–19,35%), порівняно з відсутністю подібної патології у групі порівняння. При цьому серед 6 випадків ЮІА у 2 дітей (6,45%) діагностовано системну форму захворювання, а в 4 дітей (12,90%) – олігоартикулярний варіант.

Інфекційна захворюваність дітей із проявами НДСТ віком 24-36 міс. характеризувалася статистично більшим середньорічним числом епізодів ГРІ ($p < 0,0001$) та ГКІ ($p < 0,001$), ніж у групі порівняння. Статистичне ранжування кількості випадків ГРІ за рік допомогло виявити спряженість між НДСТ та певною частотою ГРІ. Зокрема, у групі з НДСТ було більше дітей з трьома ($p < 0,05$), чотирма ($p < 0,05$) та п'ятьма ($p < 0,05$) епізодами ГРІ протягом року. На противагу цьому, у групі порівняння переважали діти без жодного випадку ГРІ ($p < 0,01$) або з одним епізодом захворювання ($p < 0,01$) за рік. Також встановлено більшу схильність дітей із маркерами НДСТ до клінічної маніфестації гострого бронхіоліту, спричиненого RSV (38,71%; $p < 0,05$) та ІМ (29,03%; $p < 0,05$).

Крім того, у 14 (45,16%) дітей основної групи зафіксовано наявність коморбідної та/або асоційованої соматичної та інфекційної патології. Найчастішими були поєднання БА+АД ($p < 0,0001$), БА+АР ($p < 0,001$), АР+ХА ($p < 0,01$), а також коморбідність ХА+АД+АР ($p < 0,05$). Серед інфекційних захворювань спостерігалася пов'язаність між ІМ ($p < 0,0001$), ГКІ ($p < 0,0001$) і RSV-бронхіолітом. Серед автоімунних патологій ЮІА ($p < 0,05$) та ІТП ($p < 0,05$) корелювали з RSV-бронхіолітом, а ІТП – також із ХА ($p < 0,05$) та БЕН ($p < 0,01$). Високий ступінь асоціації зафіксовано між алергічними станами (АД, АР, ХА) та БЕН ($p < 0,001$), тоді як помірний зв'язок виявлено між АР+ЗДА ($p < 0,05$) та ХА+RSV-бронхіолітом ($p < 0,05$).

Отже, нами засвідчено несприятливу роль НДСТ у маніфестації диспластикозалежних захворювань у дітей раннього віку. Очевидно, що НДСТ є потенційно загрозливим чинником також щодо обтяженого перебігу кожного з коморбідних та асоційованих станів у обстежених дітей.

За матеріалами власних досліджень (Розділ 3, 4 та 5) та ґрунтуючись на результатах комплексного аналізу взаємозалежності між акушерсько-неонатальними чинниками та постнеонатальною захворюваністю (Розділи 5 та 6), нам вдалося виокремити найбільш інформативні перинатальні предиктори як НДСТ, так і асоційованих із нею імунних змін, що верифіковано подальшою клінічною маніфестацією автоімунних, алергічних, інфекційних захворювань та коморбідної патології у віці 1-36 міс. [67-70, 72-75, 98]. Для оцінки статистичної значущості кожного предиктора, було застосовано регресійний аналіз із калькуляцією коефіцієнтів регресії (β_n), підтверджених критерієм λ Гудмана та визначенням відношення шансів (OR). Цей підхід сприяє виявленню чинників з максимальною прогностичною здатністю, що надає перспективи кількісної оцінки індивідуального ризику виникнення захворювання (%) у дітей постнеонатального віку, модулюючи вплив як окремих перинатальних предикторів, так і їх комбінацій. Слід врахувати, що опрацьований нами алгоритм дозволяє виявити та відхилити фактори з низькою прогностичною силою, незважаючи на попередні статистично достовірні рангові кореляції.

Таким чином, нами визначено (Розділ 6):

- 1) перинатальні предиктори клінічної маніфестації НДСТ у віці 1-36 міс.;
- 2) найбільш вагомі клінічні маркери в діагностиці НДСТ у віці 1-36 міс.;
- 3) неонатальні предиктори імуноопосередкованих захворювань у дітей 1-36 міс. на тлі НДСТ.

Ключовим результатом виконання сьомого завдання стала розробка інтегративної математичної моделі, яка: а) забезпечує прогнозування певних груп захворювань у дітей грудного й раннього віку; б) слугує платформою для створення індивідуальних прогностичних схем; в) базується на аналізі масивних об'ємів первинних цифрових даних; г) враховує комплекс впливових чинників.

Відповідно до статистичної калькуляції коефіцієнтів регресії неонатальних предикторів складено математичну формулу прогнозування ризиків для дітей грудного й раннього віку:

1) автоімунних захворювань:

$$P \text{ (за біомаркерами)} = 1/(1 + e^{-(-6,69 + 3,98 \times \text{MMP1} + 5,24 \times \text{MMP1/TIMP1})});$$

$$P \text{ (за імунологічними показниками)} = 1/(1 + e^{-(-3,03 + 1,97 \times \text{Ig A} + 2,21 \times \text{LYM} + 2,08 \times \text{CD3}^+ \text{CD4}^+ + 2,52 \times \text{CD3}^+ \text{HLADR} + 1,59 \times \text{РБТЛ})});$$

2) алергічних захворювань:

$$P \text{ (за імунологічними показниками)} = 1/(1 + e^{-(-5,17 + 3,65 \times \text{РБТЛ} + 3,5 \times \text{NEU} + 3,31 \times \text{CD3}^+ \text{CD4}^+ + 2,17 \times \text{CD16/56} + 2,67 \times \text{GRA} + 2,71 \times \text{НСТтест} + 2,47 \times \text{ФІ})});$$

$$3) \text{ ГРІ: } Y(\text{за біомаркерами}) = 0,53 + 0,44 \times \text{MMP1} + 0,37 \times \text{MMP1/TIMP1} + \dots \beta_n X_n + \epsilon;$$

4) інфекційного мононуклеозу:

$$P \text{ (за біомаркерами)} = 1/(1 + e^{-(-4,63 + 1,79 \times \text{MMP1})});$$

$$P \text{ (за імунологічними показниками)} = 1/(1 + e^{-(-2,47 + 2,49 \times \text{Ig A})});$$

5) RSV-бронхіоліту:

$$P \text{ (за імунологічними показниками)} = 1/(1 + e^{-(-1,5 + 1,76 \times \text{Ig A} + 1,14 \times \text{Ig M})});$$

6) асоційованої/коморбідної патології:

$$P \text{ (за біомаркерами)} = 1/(1 + e^{-(-5,23 + 2,39 \times \text{MMP1} + 1,71 \times \text{MMP1/TIMP1})});$$

$$P \text{ (за імунологічними показниками)} = 1/(1 + e^{-(-3,97 + 4,25 \times \text{CD16/56} + 3,4 \times \text{GRA} + 2,67 \times \text{CD3}^+ \text{HLADR} + 2,15 \times \text{РБТЛ} + 1,67 \times \text{CD3}^+ \text{CD4}^+)});$$

Акцентуємо увагу, що для забезпечення валідності математичної моделі принциповим є дотримання наступного критерію: імунологічні показники, значення яких виходять за межі статистично значимих діапазонів (відповідно до переліку чільних діагностично-прогностичних маркерів, наведених у Розділах 6 та 7, п. III), підлягають виключенню з прогностичного аналізу та не беруться до уваги при розрахунку формули.

Підкреслюємо, що нами вперше встановлено статистичний взаємозв'язок між неонатальними показниками (біомаркерами НДСТ і показниками імунного статусу) та ризиком маніфестації імуноопосередкованих захворювань у дітей 1-36 місячного віку, що стало основою для розробки математичних моделей прогнозування вказаної патології.

Поєднання системного аналізу та узагальнення отриманих результатів проведеного дослідження дозволило створити триетапну скринінг-схему щодо ранньої діагностики ризиків постнеонатальної захворюваності в дітей із маркерами НДСТ. Скринінгова модель, представлена в матеріалах *Розділу 6 (рис. 6.1)*, зосереджена на оцінюванні найбільш інформативних материнських чинників (I етап), прогностично значущих неонатальних показників (II етап) та стратифікації вірогідних ризиків імуніопосередкованої патології (III етап) досліджуваної когорти дітей у подальшому онтогенезі.

Підсумовуючи результати дослідження, та у відповідності до його мети, можна виділити наступні ключові положення: 1) наявність НДСТ у породілей виступає значущим чинником ризику щодо порушень у системі біомаркерів та імунологічних показників новонароджених дітей; 2) ідентифікація ключових перинатальних предикторів дозволила розробити комплексну математичну модель прогнозування як маніфестації НДСТ, так і асоційованих з нею захворювань у подальшому.

Вище зазначене обумовило створення інноваційної схеми скринінгової діагностики та постнеонатальної стратифікації груп ризику щодо імуніопосередкованої патології. Запропонований підхід надає перспективу для: 1) впровадження доступних малоінвазивних методів донозологічної діагностики диспластикозалежних захворювань у дітей; 2) скорочення часу діагностики НДСТ та асоційованих з нею імунних змін у новонароджених та дітей раннього віку. Реалізація цих заходів сприятиме здійсненню систематичного постнатального імунологічного супроводу груп ризику з метою запобігання ускладненням та покращення якості життя дітей на тлі НДСТ.

ВИСНОВКИ

Дисертаційне дослідження спрямоване на вирішення важливої проблеми сучасної педіатрії та імунології – розробку теоретично обґрунтованого превентивного методу діагностики імуноопосередкованих захворювань у дітей на тлі НДСТ шляхом статистичного моделювання індивідуальних прогнозів щодо цих патологій.

Актуальність роботи зумовлена недостатнім вивченням імунологічних аспектів НДСТ у новонароджених та дітей раннього віку та відсутністю персоналізованих методів оцінки ризиків диспластико-асоційованих захворювань.

1. За результатами дослідження найбільш значущими предикторами змін імунологічних показників новонароджених від матерів із НДСТ виявилися акушерські ($p < 0,001-0,05$) чинники (більший паритет вагітності й пологів, загроза передчасних пологів, гестоз, плацентарна дисфункція, багатоводдя, швидкі пологи, комбінація ≥ 3 акушерських ускладнень); локомоторні маркери НДСТ ($p < 0,001-0,05$) у матерів (гіпермобільність суглобів, доліхостеномелія, антропометричні індекси). Синергічне поєднання цих факторів із хронічними інфекційними та соматичними захворюваннями в матерів на тлі НДСТ опосередковує вираженість впливу інших чинників на формування імунного статусу в новонароджених.

2. Уперше в Україні визначено референтні значення біохімічних маркерів НДСТ у новонароджених дітей, а саме: ММР-1 – 2,72-3,91 нг/мл, ТІМР-1 – 16,08-17,49 нг/мл, індексу ММР-1/ТІМР-1 – 0,16-0,24 ум. од. Також встановлено прогностично несприятливі концентрації металопротеїназ щодо імунних змін: ММР-1 $\geq 4,51$ нг/мл, ТІМР-1 $\leq 16,07$ нг/мл, значення індексу ММР-1/ТІМР-1 $\geq 0,31$ ум. од. Важливо підкреслити, що в Україні вперше досліджено й встановлено еквівалентну діагностичну цінність клінічних (антропометричні, серцеві) і біохімічних (ММР-1, ТІМР-1, ММР-1/ТІМР-1)

маркерів НДСТ у новонароджених. Це дозволяє об'єктивізувати діагностику НДСТ у неонатальному віці для своєчасного формування груп ризику.

У новонароджених від матерів із НДСТ реєструються достовірно вищі показники захворюваності на вроджені аномалії розвитку ($p < 0,001$), асфіксію в пологах ($p < 0,05$), вроджену пневмонію ($p < 0,05$), сповільнення росту та недостатність живлення плода ($p < 0,05$), інтравентрикулярні крововиливи ($p < 0,05$), кефалогематоми ($p < 0,05$), асоціацію ≥ 3 захворювань ($p < 0,01$), а також показник загальної захворюваності ($p < 0,001$) на відміну від групи порівняння.

3. У новонароджених із маркерами НДСТ імунологічний профіль характеризується достовірно більшою абсолютною кількістю CD3+ Т-лімфоцитів ($p < 0,05$), CD3+CD8+ Т-лімфоцитів ($p < 0,05$), тенденцією до більшого вмісту CD22+ В-лімфоцитів ($0,05 < p < 0,1$), а також нижчим рівнем Ig A ($p < 0,01$) і Ig M ($p < 0,05$) у крові, ніж у групі порівняння. Це свідчить про ймовірність порушення імунної відповіді в новонароджених на тлі маркерів НДСТ.

4. Найбільш вагомими клініко-біохімічними маркерами НДСТ, які потенційно можуть впливати на рівень імунологічних показників у новонароджених, є: 1) *локомоторні*: підвищення індексів РР/ДТ, ІВе – щодо нижчих рівнів Ig A ($p < 0,01$) й Ig M ($p < 0,05$), зниження ІМТ ($p < 0,05$) – щодо меншого вмісту Ig M, CD3+HLA-DR, CD16/56+ та більших значень РБТЛ з ФГА, NEU; 2) *серцеві*: асоціація пролапса АоК/ТК ($p = 0,05$) зі змінами НСТ-тесту, аневризми МПП ($p < 0,05$) – з нижчою кількістю GRA і NEU, вищим вмістом LYM та їхніх субпопуляцій, дилатації ЛА – зі зниженням NEU ($p < 0,05$) та підвищенням еозинофілів ($p < 0,01$), імунорегуляторного індексу ($p = 0,05$), ДМШП ($p < 0,05$) – з підвищеним НСТ-тестом і рівнем Ig M; 3) *біохімічні*: кореляція підвищеної активності MMP-1 та індексу MMP-1/TIMP-1 зі збільшенням вмісту NEU ($p < 0,05-0,01$) і CD22+ ($p < 0,05$), зниженням рівня Ig A ($p < 0,01-0,001$); зв'язок зниженої активності TIMP-1 ($p < 0,05-0,001$) з меншими рівнями Ig A, Ig M, Ig G, CD3+, РБТЛ з ФГА та показниками фагоцитозу.

Виявлені закономірності підтверджують наявність системної взаємодії між імунологічними показниками та маркерами НДСТ у новонароджених, що свідчить про єдність патогенетичних механізмів цих станів.

5. У новонароджених із клінічними та біохімічними маркерами НДСТ біоеlementи Fe, Ca, P, Mg мають значущі множинні кореляції з показниками Т-клітинної та фагоцитарної ланок імунітету (LYM, CD3+, CD3+CD4+, CD3+HLA-DR, CD16/56, ФІ, ФЧ, РБТЛ, НСТ-тест).

Результати неонатального етапу дослідження засвідчили, що дисплазія сполучної тканини у матерів та їхніх дітей у поєднанні з перинатальними чинниками відіграє важливу роль у формуванні імунної реактивності та біоеlementного балансу новонароджених, що визначає якість їх адаптації. Це обґрунтовує доцільність моніторингу імунологічних показників та електролітів у дітей грудного й раннього віку з маркерами НДСТ.

6. За результатами катамнестичного спостереження за дітьми, обстеженими в періоді новонародженості, серед малюків із маркерами НДСТ у віці 1-36 міс. виявлено вищу захворюваність на ЗДА ($p < 0,05$); алергічну патологію: ХА ($p < 0,05$), БА ($p < 0,05$), АД ($p = 0,05$), АР ($p < 0,05$); автоімунні хвороби (9 випадків; $p < 0,05$): ЮІА (19,35%), ІТП (6,45%), ГГН (3,23%); інфекційні захворювання: ГРІ ($p < 0,0001$), ГКІ ($p < 0,001$), RSV-бронхіоліт (38,71%; $p < 0,05$), ІМ (29,03%; $p < 0,05$). У 45,16% дітей діагностовано коморбідні та асоційовані захворювання. Найчастішими коморбідними комбінаціями були: БА+АД ($p < 0,0001$), БА+АР ($p < 0,001$), АР+ХА ($p < 0,01$), ХА+АД+АР ($p < 0,05$), ІМ+RSV-бронхіоліт ($p < 0,0001$), ГКІ+ RSV-бронхіоліт ($p < 0,0001$). Водночас з-поміж автоімунних хвороб ЮІА і ІТП асоціювалися з RSV-бронхіолітом ($p < 0,05$), а ІТП – із ХА ($p < 0,05$) і БЕН ($p < 0,01$). Алергічні стани (АД, АР, ХА) значно корелювали з БЕН ($p < 0,001$), а помірно – із ЗДА ($p < 0,05$) і RSV-бронхіолітом ($p < 0,05$). Отже, НДСТ є потенційно загрозливим чинником щодо маніфестації імуноопосередкованих захворювань, формування поліморбідності в дітей віком 1-36 міс. з вірогідним взаємним обтяженням кожного з цих станів.

7. Запропоновано скринінгову модель ранньої діагностики ризиків імунітоопосередкованих захворювань у дітей віком 1-36 міс. із маркерами НДСТ (рис. 6.1), яка складається з 3-етапної оцінки материнських чинників (І етап), значущих неонатальних біохімічних, імунологічних і фенотипових показників (ІІ етап) та стратифікації вірогідних ризиків імунітоопосередкованих станів (ІІІ етап) у подальшому онтогенезі. Застосування скринінг-схеми дозволить ідентифікувати групи ризику ще в періоді новонародженості, скоротити час діагностики диспластикозалежних захворювань, персоналізувати профілактику.

На основі виявлених предикторів розроблено інтегровану модель прогнозування ризиків певних груп імунітоопосередкованих захворювань (автоімунних, алергічних, інфекційних, коморбідних) для дітей грудного й раннього віку з маркерами НДСТ з використанням математичних формул лінійної $(Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n + \epsilon)$ та логістичної $(P(Y) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)}})$ регресії (Розділі 7). Цей метод дозволяє створювати індивідуальні прогностичні схеми з урахуванням прогностичної сили кожного чинника, що забезпечує наукову обґрунтованість.

Впровадження в педіатричну практику запропонованого підходу до превентивної діагностики НДСТ-асоційованих імунітоопосередкованих захворювань у новонароджених та дітей раннього віку може стати важливим напрямком покращення якості життя та зниження ймовірності відтермінованих наслідків у дітей із маркерами НДСТ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою раціональної доклінічної діагностики НДСТ у дітей віком 0-36 місяців рекомендовано використовувати неінвазійні антропометричні та серцеві сонометричні маркери. У разі асоціації 5 та більше з-поміж зазначених проявів бажано додаткове визначення сироваткового вмісту біомаркерів (ММР-1, ТІМР-1, індекс ММР1/ТІМР-1). Пріоритетними критеріями діагностики НДСТ у новонароджених та дітей перших 36 місяців життя доцільно вважати наступні (ранжовані за зменшення їх значущості в межах кожної підгрупи):

- а) значення антропометричних індексів: ДК/ДТ > 0,11 ум. од., ВС/НС < 1,0 ум. од., ДС/ДТ > 0,15 ум. од., ІВе > 1,25 ум. од., РР/ДТ > 1,03 ум. од.;
- б) наявність диспластикозалежних серцевих маркерів: ДМШП, асоціація ДМШП та/або пролапсу Аок/ТК та/або ГЗ-ВАП із МАРС, пролапс Аок/ТК, ГЗ-ВАП;
- с) вміст біохімічних маркерів: ММР-1 $\geq 4,51$ нг/мл, ММР-1/ТІМР-1 $\geq 0,31$ ум. од.

Рекомендований діагностичний підхід об'єктивізує, спрощує та прискорює виявлення проявів НДСТ у віці 0-36 міс., усуваючи суб'єктивність фенотипових оцінок і сприяючи ідентифікації груп ризику для динамічного моніторингу.

2. Для раннього систематизованого формування груп ризику щодо НДСТ-асоційованих імунних змін запропоновано взяти до уваги наступні критерії:

З боку матері	З боку новонародженого
вік > 29 років	ММР-1 $\geq 4,51$ нг/мл ММР-1/ТІМР-1 $\geq 0,31$ ум. од.
міське проживання	NEU $\geq 5,0$ або $\leq 2,5 \times 10^9/\text{л}$
ІВе > 1,25 ум. од.	GRA $\leq 4,25 \times 10^9/\text{л}$
ДК/З > 0,11 ум. од.	LYM $\geq 4,5 \times 10^9/\text{л}$
гіпермобільність суглобів	CD3+ $\geq 1,6 \times 10^9/\text{л}$
доліхостеномелія	CD3+CD8+ $\geq 0,76 \times 10^9/\text{л}$

хр. тонзиліт	$CD3+CD4+ \geq 0,93 \times 10^9/\text{л}$
коморбідна інфекційна патологія	$CD3+HLA-DR \geq 0,78 \times 10^9/\text{л}$
≥ 3 НДСТ-асоційованих акушерських ускладнень	$CD16/56 \leq 0,6 \times 10^9/\text{л}$
	РБТЛ з ФГА $\geq 72\%$
	$Ig A \leq 0,011 \text{ г/л}$
	$Ig M \leq 0,63 \text{ г/л}$
	НСТ-тест $\geq 19\%$
	$\Phi I \geq 45\%$

3. Для цільового прогнозування маніфестації імуноопосередкованих захворювань у дітей із маркерами НДСТ запропоновано інтегративні математичні моделі на основі статистичного аналізу найбільш значущих систематизованих предикторів шляхом розрахунку формул:

3.1. щодо автоімунних захворювань:

$$P(\text{за біомаркерами}) = 1/(1 + e^{-(-6,69 + 3,98 \times \text{MMP1} + 5,24 \times \text{MMP1/TIMP1})});$$

$$P(\text{за імунологічними показниками}) = 1/(1 + e^{-(-3,03 + 1,97 \times \text{Ig A} + 2,21 \times \text{LYM} + 2,08 \times \text{CD3}^+\text{CD4}^+ + 2,52 \times \text{CD3}^+\text{HLADR} + 1,59 \times \text{РБТЛ})});$$

3.2. щодо алергічних захворювань:

$$P(\text{за імунологічними показниками}) = 1/(1 + e^{-(-5,17 + 3,65 \times \text{РБТЛ} + 3,5 \times \text{NEU} + 3,31 \times \text{CD3}^+\text{CD4}^+ + 2,17 \times \text{CD16/56} + 2,67 \times \text{GRA} + 2,71 \times \text{НСТтест} + 2,47 \times \Phi I)});$$

3.3. щодо ГРІ:

$$Y(\text{за біомаркерами}) = 0,53 + 0,44 \times \text{MMP1} + 0,37 \times \text{MMP1/TIMP1} + \dots \beta_n X_n + \epsilon;$$

3.4. щодо інфекційного мононуклеозу:

$$P(\text{за біомаркерами}) = 1/(1 + e^{-(-4,63 + 1,79 \times \text{MMP1})});$$

$$P(\text{за імунологічними показниками}) = 1/(1 + e^{-(-2,47 + 2,49 \times \text{Ig A})});$$

3.5. щодо RSV-бронхіоліту:

$$P(\text{за імунологічними показниками}) = 1/(1 + e^{-(-1,5 + 1,76 \times \text{Ig A} + 1,14 \times \text{Ig M})});$$

Перевагами запропонованого ресурсу є: можливість кількісного розрахунку індивідуального ризику захворювань у дітей постнатального віку; урахування прогностичної цінності кожного вагомого предиктора; здатність модулювати варіабельність взаємодії предикторів для індивідуальних клінічних ситуацій.

У перспективі статистичне доопрацювання запропонованих моделей та адаптування їх для більших вибірок пацієнтів стане підґрунтям для розробки on-line калькулятора вірогідних ризиків диспластичнозалежних станів у дітей.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алергічні захворювання та коморбідні стани у дітей. Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю на тему «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги». Український медичний часопис. 2017:3.
2. Антипкін ЮГ, Охотнікова ОМ, Ошлянська ОА, Омельченко ЛІ. Проблемні питання дитячої ревматології: монографія / за ред. Ю. Г. Антипкіна, О. М. Охотнікової, О. А. Ошлянської, Л. І. Омельченко. Київ: Логос, 2019. 697 с.
3. Барчан ГС. Частота і характер імунних порушень при рекурентних респіраторних інфекціях та у разі їх перебігу на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика XXI століття». Київ, 2018;4:5-13.
4. Барчан ГС. Ефективність фітоімунокорекції при рекурентних респіраторних інфекціях та у разі їхнього поєднаного перебігу у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Сімейна медицина. 2019;2(82):94-98.
5. Барчан ГС. Оптимізація прогнозування перебігу та профілактики рекурентних респіраторних інфекцій у дітей: дис. ... канд. мед. наук.: 14.01.10: Педіатрія. Харків, 2020. 186 с.
6. Бенца ТМ. Дисплазія сполучної тканини: особливості клінічних проявів, діагностики та лікування. Ліки України. 2021;7(253):28-31. doi: 10.37987/1997-9894.2021.7(253).245657.
7. Богмат ЛФ, Шевченко НС, Головка ТО та ін. Коморбідність у дітей із ревматичними захворюваннями: огляд літератури та 10-річний досвід власних досліджень. Здоров'я дитини. 2023;4(18):297-304. doi: 10.22141/2224-0551.18.4.2023.1603.

8. Васюкова ММ, Починок ТВ. Прогнозування формування і перебігу недиференційованої дисплазії сполучної тканини та диспансерне спостереження дітей цієї групи. Буковинський медичний вісник. 2012;16 (3): 25-29. doi:10.24061/214420.

9. Веселова ТВ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини – проблема та шляхи вирішення. Дитячий лікар. 2017;3(54):26–32.

10. Вовк ВМ. Ефективність профілактики захворювань, що викликає *Streptococcus pneumoniae* у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини: дис. канд. мед. наук, 2019.

11. Войцехівська АІ, Корчинський ВС. Теоретичний аналіз недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей. Збірник статей учасників 22-ї Всеукраїнської практично-пізнавальної конференції «Наукова думка сучасності і майбутнього»; 2018 Верес 26 – Жовт 6; Дніпро. Дніпро; 2018:21-23. <https://naukam.triada.in.ua/index.php/arkhiv-konferentsij/arkhiv-konferentsiji-22>.

12. Волосовець ОП, Кривоустов СП, Мозирська ОВ, Слюсар НА, Щербинська КМ, Кривоустова МВ. Атопічний дерматит та анемія у дітей: сучасний погляд на коморбідність. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2019;2(115):69.

13. Волошин ОМ, Марушко ЮВ, Гнилицька ІП, Маснєва ЛП. (2020). Рекурентні респіраторні інфекції та макробіоеlementний баланс у дітей віком 1-6 років. Вісник проблем біології і медицини. 1 (155): 329–333. doi: 10.29254/2077-4214-2020-1-155-329-333

14. Волошин ОМ, Чумак ОЮ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини й респіраторні захворювання в дітей та підлітків. Здоров'є ребенка. 2017;12(6):123-130.

15. Волошин ОМ, Чумак ОЮ, Донцова КМ. Особливості внутрішньоутробного розвитку плода на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини у матерів. Матеріали XII конгресу педіатрів України

«Актуальні проблеми педіатрії»; 2017 Жовт 10-12; Київ. Київ: Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології; 2017;11(3):14.

16. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». 1964. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text.

17. Доценко НЯ, Герасименко ЛВ, Боев СС та ін. Прояви некласифікованої дисплазії сполучної тканини залежно від віку. Прогноз. Український ревматологічний журнал. 2012;47(1):19–23.

18. Добрянська ВЮ. Предиктори розвитку акушерських ускладнень та алгоритм ведення вагітних із сполучно-тканинною дисплазією серця. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2022;1(49):16–25. doi: 10.35278/2664-0767.1(49).2022.266321.

19. Добрянська ВЮ. Предиктори розвитку акушерських та перинатальних ускладнень, їх профілактика та лікування у вагітних із сполучнотканинною дисплазією серця: дис. ...д. мед. наук: 222 Медицина. Тернопіль, 2022. 284 с.

20. Дубоссарська ЗМ, Дубоссарська ЮА, Нагорнюк ВТ. Дискусійні питання патологічного перебігу вагітності та пологів при дисплазії сполучної тканини (оглядова стаття). Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2014;1/2(33/34):125–129. <http://repo.dma.dp.ua/id/eprint/521>.

21. Жураєв РК. Синдром Марфана: еволюція діагностичних критеріїв. Український медичний часопис. 2012;1(87):98-102.

22. Імунологія: підручник / ЛВ Кузнецова, ВД Бабаджан, НВ Харченко та ін.; за ред. ЛВ Кузнецової, ВД Бабаджан, НВ Харченко. Вінниця: ТОВ «Меркьюрі Поділля», 2013. 565 с.

23. Імунопрофілактика інфекційних хвороб: навч.-метод. Посіб. / ЛП Чернишова, ФІ Лапій, АП Волоха та ін.; за ред. ЛП Чернишової, ФІ Лапія, АП Волохи. Київ: ВСВ «Медицина», 2018. 304 с.

24. Іськів МЮ. Особливості перебігу пієлонефриту у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10: Педіатрія». Львів, 2019. 237 с.
25. Казмірчук ВЄ. Інтерпретація лейкограми та імунограми згідно з сучасними позиціями. Внутрішня медицина. 2007;4(4):36-44.
26. Качур ОІ. Біохімічні маркери окиснювального стресу та запалення в умовах індукованого онкогенезу після застосування цитостатиків на тлі ентеросорбції: дис. докт. мед. наук. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського;2021.
27. Клінічна імунологія та алергологія: навчальний посібник / О.М. Біловол, П.Г. Кравчун, В.Д. Бабаджан, Л.В. Кузнецова. Х.: «Гриф». 2011:550.
28. Клінічна та лабораторна імунологія: національний підручник / за ред. Л.В. Кузнецової, В.М. Фролова, В.Д. Бабаджана. К.: «Полиграф плюс». 2012:922.
29. Конюшевська АА, Франчук МА. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Пульмонологічні аспекти. Здоров'я дитини. 2012;7(42): 147-154. doi: 10.22141/2224-0551.0.7.42.2012.193653.
30. Костюк АЛ. Особливості акушерської та перинатальної патології у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Здоровье женщины. 2017;7(123):96–98.
31. Леженко ГО, Волосовець ОП, Кривопустов СП та ін. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей і підлітків (поширеність, особливості діагностики і лікування). Запоріжжя: Видавництво Запорізького державного медичного університету; 2006:134.
32. Леміш НЮ, Бобик ЮЮ. Стан новонароджених та перебіг раннього неонатального періоду в дітей від матерів, які мали ускладнення з групи великих акушерських синдромів. Сучасна педіатрія. Україна. 2024;4(140):18–22. doi: 10.15574/SP.2024.140.18.

33. Лук'яненко НС, Петріца НА. Місце недиференційованої дисплазії сполучної тканини в патології дитячого віку (огляд літератури). Здоров'я дитини. 2015;2(61):177–182.

34. Макарьчук ОМ, Римарчук ОМ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини як фактор імовірних гестаційних ускладнень. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2015;2:18–19. http://nbuv.gov.ua/UJRN/agg_2015_2_5

35. Мальцев ДВ. Результати оцінки імунного статусу у дітей з РАС: імунodefіцит, асоційований з генетичним дефіцитом фолатного циклу. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2021;4:5–22. doi: 10.37321/immunology.2021:4-01.

36. Марков ЮІ. Поширеність і проблеми коморбідних станів в анестезіології: огляд літератури. Медицина невідкладних станів. 2019;8(103):25–30. doi:10.22141/2224-0586.8.103.2019.192367.

37. Мілковська-Димітрова Т. Врождена соединительнотканна малостойкість у децата / Т. Милковська-Димитрова, А. Каракашев. Софія: Медицина і фізкультура. 1987:189с.

38. Михалина СЯ, Гасинець АВ. Проблема дисплазій сполучної тканини у дітей в умовах сьогодення. Матеріали XVI міжнародної науково-практичної студентської конференції «Науковий потенціал молоді — прогрес медицини майбутнього». Ужгород. 2018:195.

39. Міщук ВГ; Ромаш ІБ. Особливості виявів синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини та показники обміну колагену при його поєднанні з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. Сучасна гастроентерологія. 2019;3:19-25. doi: 10.30978/MG-2019-3-19.

40. Назаренко ЛГ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини: погляд акушера (оглядова стаття). Здоров'я жінки. 2013;1(77):12–19.

41. Недельська СМ, Вакула ДО. Особливості імунного статусу дітей із різною тяжкістю atopічного дерматиту. Здоров'я дитини. 2021;16(1):20-26. doi: 10.22141/2224-0551.16.1.2021.226449.

42. Омельченко ЛІ, Муквіч ОМ, Лавренчук ОВ. До питання вітамін D-залежної регуляції локальних механізмів неспецифічного захисту в дітей із дисплазією сполучної тканини. *Здоров'я дитини*. 2017;12(8):890–894. doi: 10.22141/2224-0551.12.8.2017.119244.
43. Ошлянська ОА, Вовк ВМ. Особливості захворюваності на гостру респіраторну патологію у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. *Перинатологія і педіатрія*. 2017;1(69):115–120. doi: 10.15574/PP.2017.69.115.
44. Ошлянська ОА, Вовк ВМ. Особливості функціонування місцевого імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. *Український медичний часопис*. 2018;2(124):23–26.
45. Попов ММ, Скляр АІ. Фагоцитарна активність нейтрофілів у хворих на гострий гепатит В. *Інфекційні хвороби*. 2017;3(89):45–51. doi: 10.11603/1681-2727.2017.3.8226.
46. Починок ТВ, Васюкова ММ, Казакова ЛМ, Мельничук ВВ. Прогнозування формування та діагностика синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини для оцінки подальшого стану здоров'я дитини. *Науковий погляд у майбутнє*. 2019;1(13-01):115–118. doi: 10.30888/2415-7538.2019-13-01-018.
47. Процайло МД, Чорномидз ІБ., Горішний ІМ, Воронцова ТО. Синдром дисплазії сполучної тканини в системі диспансерного спостереження сімейного лікаря. *Актуальні питання педіатрії, педіатрії, акушерства та гінекології*. 2022;1:95–98. doi: 10.11603/24116-4944.2022.1.13258.
48. Процайло МД, Чорномидз ЮА, Гнатьо НМ, Воронцова ТО, Чорномидз ІБ. Поліморфізм проявів дисплазії сполучної тканини у дітей. *Актуальні питання педіатрії, педіатрії, акушерства та гінекології*. 2023;2:49–56. doi: 10.11603/24116-4944.2023.2.14337.

49. Ромаш ІБ. Особливості перебігу та лікування гастроезофагальної рефлюксної хвороби у хворих із синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини: дис. PhD. Івано-Франківськ. 2021. 228 с.

50. Ромаш ІБ, Міщук ВГ, Ерстенюк ГМ. Рівень окремих мікро- і макроелементів та активність матриксної металопротеїнази-9 у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу, що розвинулась на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Український терапевтичний журнал. 2019;4:50–56. doi: 10.30978/UTJ2019-4-50.

51. Семенюк МО, Алексєєва НП. Клінічні особливості перебігу бронхіальної астми у дітей з проявами сполучнотканинної дисплазії. Матеріали Буковинського міжнародного медичного конгресу; Чернівці: Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «Хист»; 2017;19:365.

52. Сіромаха С О, Давидова ЮВ, Волкова НІ, Лазоришинець ВВ. Синдром Марфана та вагітність. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;(1):94–101.

53. Сидорчук П, Воронкова Ю. Імуноферментний аналіз (ІФА): сутність, роль, значення, переваги, недоліки. В: Матеріали конференцій МЦНД; 2023 Черв 23; Полтава:145-148.

54. Солейко ОВ, Рикало НА, Осипенко ІП, Солейко ЛП. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини: від концепції патогенезу до стратегії лікування: навч. посібн. Вінниця: Нова Книга, 2014. 168 с.

55. Усенко О, Войтів Я, Щербина С. Спосіб діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Буковинський медичний вісник. 2021;25(2(98)): 114-118. doi: 10.24061/2413-0737.XXV.2.98.2021.18.

56. Цимбаліста ОЛ, Гаврилюк ОІ. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей, хворих на ускладнену позалікарняну пневмонію. Здоров'я дитини. 2011;3(30):52-54.

57. Чернишова ЛП, Волоха АП, Костюченко ЛВ та ін. Дитяча імунологія: підручник. К.: ВСВ «Медицина». 2013;720 с.

58. Чернуський ВГ, Попов ММ, Летяго ГВ та ін. Функціональний стан сенсibiliзованих Т-лімфоцитів за даними РБТЛ у дітей з неревматичними міокардитами. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;2:98–103. doi: 10.26565/2617-409X-2021-8-10.

59. Чумак ОЮ, Волошин ОМ, Сергієнко ЯВ, Лесик ІА. Прояви дисморфогенезу у новонароджених дітей з різною масою тіла при народженні. В: Матеріали XIII Конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»; 2018 Жовт 9-11; Київ. Київ: Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології; 2018;12(3):64.

60. Чумак ОЮ. Прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини у матерів та захворюваність їх новонароджених дітей. Актуальні питання біології та медицини. 2019:67-69.

61. Чумак ОЮ. Особливості імунного статусу у новонароджених дітей з проявами сполучнотканинного дисморфогенезу. В: Матеріали XIV Конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»; 2019 Жовт 8-10; Київ. Київ: Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології; 2019;13(3):52.

62. Чумак ОЮ, Волоха АП. Особливості неонатального періоду у дітей та прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини у їх матерів. В: Матеріали XV Конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»; 2021 Жовт 12-13; Київ. Київ: Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології; 2021;14(1):128.

63. Чумак ОЮ, Волоха АП. Вивчення взаємозв'язку рівня матриксної металопротеїнази-1 та тканинного інгібітору матриксної металопротеїнази-1 з показниками імунітету в новонароджених дітей. В: Збірка матеріалів міжнародної наукової конференції «Multidisciplinary challenges in contemporary science: innovations and collaboration»; 2023 Верес 15; Лодзь. Лодзь; 2023:338–343.

64. Чумак ОЮ, Волоха АП. Аналіз кореляцій материнських чинників з показниками клітинного імунітету новонароджених від матерів із недиференційованою дисплазією сполучної тканини. В: Збірка матеріалів

міжнародної наукової конференції «Global innovations and collaborative solutions in contemporary science»; 2023 Груд 15; Лодзь. Лодзь; 2023:334-338. <https://futuraity-publishing.com/wp-content/uploads/2023/12/Chumak-O.-Volokha-A.-2023.pdf>.

65. Чумак ОЮ, Волоха АП. Аналіз вмісту сироваткових імуноглобулінів у новонароджених із локомоторними ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини. В: Збірка матеріалів XII Міжнародної науково-практичної конференції «Current challenges of science and education»; 2024 Лип 29-31; Берлін. Берлін; 2024:82-86. <https://sci-conf.com.ua/xii-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-current-challenges-of-science-and-education-29-31-07-2024-berlin-nimechchina-arhiv/>

66. Чумак ОЮ, Волоха АП. Взаємозв'язок між рівнем сироваткових імуноглобулінів та вмістом окремих матриксних металопротеїназ у крові новонароджених дітей. В: Proceedings of the 6th International Scientific and Practical Internet Conference «Integration of Education, Science and Business in Modern Environment: Summer Debates»; 2024 Серп 1-2; Дніпро. Дніпро: International Electronic Scientific and Practical Journal «WayScience»; 2024:312-313. [Conference Proceedings August 1-2, 2024](#)

67. Чумак ОЮ, Волоха АП. Аналіз інфекційної захворюваності в дітей перших трьох років життя на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини. В: Збірка матеріалів VIII Міжнародної наукової конференції «Perspectives of contemporary science: theory and practice»; 2024 Верес 16-18; Львів. Львів; 2024:124-126. <https://sci-conf.com.ua/viii-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-perspectives-of-contemporary-science-theory-and-practice-16-18-09-2024-lviv-ukrayina-arhiv/>

68. Чумак ОЮ, Волоха АП. Особливості інфекційної захворюваності дітей раннього віку з маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини. В: Збірка матеріалів Науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченій щорічним Читанням пам'яті академіка Л.В. Громашевського «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія,

діагностика, лікування, профілактика, біобезпека»; 2024 Жовт 15; Київ. Київ; 2024:165-168.

69. Чумак ОЮ, Волоха АП. Аналіз соматичної захворюваності дітей віком 1-36 місяців на тлі проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини. В: Збірка матеріалів X Міжнародної наукової конференції «Perspectives of contemporary science: theory and practice»; 2024 Лист 11-13; Львів. Львів; 2024:278-281.

70. Чумак ОЮ, Волоха АП. Неонатальна активність біохімічних маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини та захворюваність у дітей віком 1-36 місяців. В: Proceedings of the VII International Scientific and Theoretical Conference «Advanced discoveries of modern science: experience, approaches and innovations»; 2024 Лист 29; Amsterdam. Амстердам: International Center of Scientific Research // Collection of scientific papers "Scientia"; 2024:138-140. doi 10.36074/scientia-29.11.2024.

71. Чумак ОЮ, Волоха АП. Характеристика показників гуморальної ланки імунітету в новонароджених на тлі несприятливих перинатальних чинників. В: Proceedings of the VII International Scientific and Practical Conference «Scientific practice: modern and classical research methods»; 2025 Лют 14; Бостон. Бостон-Вінниця: Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ»; 2025:389-393. doi 10.36074/logos-14.02.2025.084. <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2024/11/PERSPECTIVES-OF-CONTEMPORARY-SCIENCE-THEORY-AND-PRACTICE-11-13.11.24.pdf>

72. Чумак ОЮ, Волоха АП. Зв'язок окремих неонатальних показників імунітету з інфекційною захворюваністю дітей віком 1-36 місяців. В: Матеріали ювілейної X науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; 2025 Лют 27; Харків. Харків; 2025:57-59.

73. Чумак ОЮ, Волоха АП. Неонатальні показники імунітету та захворюваність у дітей грудного й раннього віку. В: Proceedings of the IX Correspondence International Scientific and Practical Conference «An integrated

approach To science modernization: Methods, models and Multidisciplinarity»; 2025 March 21; Vinnytsia-Vienna. Inter. Scientific J: Grail of science; 2025;50:806-808. doi 10.36074/grail-of-science.21.03.2025.112.

74. Чумак ОЮ, Волоха АП. Прогнозування імуноопосередкованих захворювань у дітей віком 1-36 місяців із маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини. В: Збірник наукових матеріалів CLV Міжнародної інтернет-конференції «Перспективні напрямки наукових досліджень»; 2025 Трав 23; Чернівці. 2025:56-59.

75. Чумак О.Ю, Волоха АП. Стратифікація ризиків постнеонатальної захворюваності в дітей із маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини. В: Збірник матеріалів IV Міжнародної наукової конференції «Інноваційна наука: пошук відповідей на виклики сучасності»; 2025 Трав 30; Київ. 2025:788-791. doi: 10.62731/mcnd-30.05.2025.020.

76. Шаповал ОВ, Рикало НА, Осипенко ІП, Шаповал ЛП. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини: від концепції патогенезу до стратегії лікування. Вінниця: Нова Книга, 2014. 168 с.

77. Abbakumova LN, Arsentev VG, Gnusaev SF et al. Multifactorial and hereditary connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. *Pediatrician*. 2016;7(2):5-39. doi: 10.17816/PED725-39.

78. Alhajj M, Zubair M, Farhana A. Enzyme Linked Immunosorbent Assay. NIH NLM; 2023 Apr 23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books / NBK555922>

79. Anderson J et al. Immune Profiling of Cord Blood From Preterm and Term Infants Reveals Distinct Differences in Pro-Inflammatory Responses. *Front. Immunol*. 2021;12(777927):1-9. doi: 10.3389/fimmu.2021.777927.

80. Andreoli L, Nalli C, Lazzaroni MG et al. Long-term Outcome of Children Born to Women with Autoimmune Rheumatic Diseases: A Multicentre, Nationwide Study on 299 Randomly Selected Individuals. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2022. doi: 10.1007/s12016-021-08857-2.

81. Arese V, Murabito P, Ribero S et al. Autoimmune connective tissue diseases and pregnancy. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*. 2019;154(3):263–276. doi: 10.23736/S0392-0488.18.06252-1.
82. Avanisyan V, Ghamdan Al-Harazi, Domenyuk S et al. Morphology of facialskeleton in children with undifferentiated connectivetissue dysplasia. *Dentistry*. 2020;3(10):130-141. doi: 10.35630/2199-885X/2020/10/3.32.
83. Bayram RO, Özdemir H, Emsen A, Türk Dağı H, Artaç H. Reference ranges for serum immunoglobulin (IgG, IgA, and IgM) and IgG subclass levels in healthy children. *Turk J Med Sci*. 2019;49:497-505. doi: 10.3906/sag-1807-282.
84. Beighton P., Solomon L., Soskolne L. Articular mobility in an African population. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1973;32(5):413-418. doi: 10.1136/ard.32.5.413.
85. Berard RA, Laxer RM. Pediatric Mixed Connective Tissue Disease. *Current Rheumatology Reports*. 2016. Vol. 18, № 5. doi: 10.1007/s11926-016-0576-x.
86. Bobra VV, Shoenfeld Ye. Exacerbations of autoimmune diseases during pregnancy and postpartum. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019. Article 101321. doi: 10.1016/j.beem.2019.101321.
87. Buka RL, Cunningham BB. Connective tissue disease in children. *Pediatric Annals*. 2005. Vol. 34, № 3. P. 225-229, 233-238. doi: 10.3928/0090-4481-20050301-11.
88. Bulycheva TI, Dejneko NL, Grigor'ev AA. Immunocytochemical method for assessing phytohemagglutinin-stimulated lymphocyte blast-transformation reaction (lbtr). Patent № 2514039. 2012. Bulletin № 5.
89. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):55. doi: 10.3390/ijms21249739.

90. Campens L, Demulier L, de Groote K et al. Reference values for echocardiographic assessment of the diameter of the aortic root and ascending aorta spanning all age categories. *American Journal of Cardiology*. 2014;114(6):914-920.
91. Caner I, Koca E, Özdemir Ö. Serum Levels of Immunoglobulin Isotypes and Immunoglobulin G Subtypes in Healthy Term Turkish Newborns. *Nig J Clin Pract*. 2021;24(7):1061-1066. doi: 10.4103/njcp.njcp_294_20.
92. Chang M. Matrix metalloproteinase profiling and their roles in disease. *RSC Advances*. 2023;13:6304-6316. doi: 10.1039/d2ra07005g.
93. Cheng OZ et al. Role of neutrophil-derived matrix metalloproteinases in tissue remodeling. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:590470. doi: 10.3389/fphys.2020.590470.
94. Chubb H, Simpson JM. The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2012. Vol. 5, № 2. P. 179-184.
95. Chumak OYu, Volokha AP. Pathological conditions in newborns against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia in their mothers. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2021;6(118):25-31. doi: 10.15574/SP.2021.118.25.
96. Chumak OYu, Volokha AP. The level of serum matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in newborns from mothers with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2024. № 1(97). P. 64-71. doi: 10.15574/PP.2024.97.64.
97. Chumak OYu, Volokha AP. Peculiarities of humoral immunity parameters in newborns with markers of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2024. № 6(142). P. 6-14. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).614.
98. Chumak OYu, Volokha AP. Comprehensive assessment of the health status of early-age children with undifferentiated connective tissue dysplasia signs. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2025;1(145):32-41. doi: 10.15574/SP.2025.1(145).3241.
99. Cooper DJ, Scammell BE et al. Development and validation of self-reported line drawings of the modified Beighton score for the assessment of generalised

joint hypermobility. *BMC Medical Research Methodology*. 2018;18(11). doi: 10.1186/s12874-017-0464-8.

100. Cossarizza A, Chang HD et al. Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies. *European Journal of Immunology*. 2017;47(10):1575-1846. doi: 10.1002/eji.201646632.

101. Cossarizza A, Chang HD et al. Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies (second edition). *European Journal of Immunology*. 2019;49(10):1445-1974. doi: 10.1002/eji.201970107.

102. Cossarizza A et al. Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies (third edition). *European Journal of Immunology*. 2021;51(12):2699-3247.

103. Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2017;147:1-73. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005.

104. Dubossarska, Z, Dubossarska, Y, Puzii, YeO. Differentiated tactics of pregnancy in women with premature rupture of membranes. *Health of woman*. 2020;1(147):42-51. doi: 10.15574/HW.2020.147.42.

105. Ejma-Multański A, Wajda A, Paradowska-Gorycka A. Cell Cultures as a Versatile Tool in the Research and Treatment of Autoimmune Connective Tissue Diseases. *Cells*. 2023. Vol. 12, № 20. P. 2489-2511. doi: 10.3390/cells12202489.

106. Freitas-Rodríguez S, Folgueras AR, López-Otín C. The role of matrix metalloproteinases in aging: Tissue remodeling and beyond. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2017;1864(11):2015-2025. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.05.007.

107. Gautier M, Detaint D, Fermanian C et al. Nomograms for Aortic Root Diameters in Children Using Two-Dimensional Echocardiography. *American Journal of Cardiology*. 2010. Vol. 11, № 40. P. 888-894. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.11.040.

108. Grandone E, Grigoryev KN, Nakaidze IA et al. Metalloproteinases as biochemical markers of pregnancy pathology. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(1):38-47. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.275.

109. Grether JK, Ashwood P, VandeWater J et al. Prenatal and Newborn Immunoglobulin Levels from Mother-Child Pairs and Risk of Autism Spectrum Disorders. *Front. Neurosci.* 2016;10(218):1-10. doi: 10.3389/fnins.2016.00218.
110. Hayrapetyan H, Tran T, Tellez-Corrales E, Madiraju C. Enzyme-linked immunosorbent assay: types and applications. *ELISA: Methods in Molecular Biology.* 2023;2612:1-17.
111. Helmo FR et al. Intrauterine infection, immune system and premature birth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2018;31(9):1227-1233. doi: 10.1080/14767058.2017.1311318
112. Iudici M, Cuomo G, Vettori S, Avellino M, Valentini G. Quality of life as measured by the short-form 36 (SF-36) questionnaire in patients with early systemic sclerosis and undifferentiated connective tissue disease. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2013;11(23):1-6. doi: 10.1186/1477-7525-11-23.
113. Jeganathan N, Sathananthan M. Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease: Prevalence, Patterns, Predictors, Prognosis, and Treatment. *Lung.* 2020. Vol. 198. P. 735-759. doi: 10.1007/s00408-020-00383-w.
114. Jennewein MF et al. "Fc Glycan-Mediated Regulation of Placental Antibody Transfer". *Cell.* 2023;186(3):548-563.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2022.12.023.
115. Khokha R, Murthy A, Weiss A. Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology.* 2013;13:649–665.
116. Kollmann TR, et al. "Neonatal immune development and the emergence of adaptive immunity". *Nature Reviews Immunology.* 2022;22(6):357-373. DOI: 10.1038/s41577-021-00674-2.
117. Lukyanenko N, Kens K, Dobrik O. The role of metabolic therapy in the treatment of renal parenchymal hypoxia in children with pyelonephritis associated with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Kidneys.* 2021;10(1):10–18. doi: 10.22141/2307-1257.10.1.2021.227202.

118. Lupaltsova O, Drobova N, Servetnyk A. Congenital immunodeficiency disorders in the pediatric practice. *Immunology and Allergy: Science and Practice*. 2022;3-4:21-24. doi:10.37321/immunology.2022.3-4-03.
119. Luz IS, Takaya R, Ribeiro DG, Silva NS, Fontes L, Castro MS, Fontes WA. Set of Screening Techniques for a Quick Overview of the Neutrophil Function. *Journal of Visualized Experiments*. 2024;204:e65329.
120. Mahadev Bhat S, Yap JQ, Ramirez-Ramirez OA et al. Cell-Based Measurement of Mitochondrial Function in Human Airway Smooth Muscle Cells. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24:11506. doi: 10.3390/ijms241411506.
121. Malek S, Reinhold EJ, Pearce GS. The Beighton Score as a measure of generalised joint hypermobility. *Rheumatology International*. 2021;41(10):1707-1716. doi: 10.1007/s00296-021-04832-4.
122. Mantovani A, Garlanda C. Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. *The new England journal of medicine*. 2023;388(5):439-452. doi: 10.1056/NEJMra2206346.
123. Marder W et al. Pregnancy and autoimmune connective tissue diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2016;30(1):63-80. doi: 10.1016/j.berh.2016.05.002.
124. Merz WM, Fischer-Betz R, Hellwig K. Pregnancy and Autoimmune Disease (Diseases of the Nervous System, Connective Tissue, and the Bowel). *Deutsches Ärzteblatt International*. 2022;119:145-156. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0353.
125. Mosca M, Tani C, Vagnani S et al. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases. *Journal of Autoimmunity*. 2014. Vol. 48-49. P. 50-52. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.019.
126. Mustapha UK et al. CD4 + count and Nitro-Blue Tetrazolium reduction rate of neutrophil in newly diagnosed HIV-infected adults in Sokoto Metropolis. *Int. J. Biol. Chem. Sci*. 2017;11(3):1299-1306. <http://ajol.info/index.php/ijbcs>.

127. Navallas M, Inarejos Clemente EJ, Iglesias E, Rebollo-Polo M, Antón J, Navarro OM. Connective Tissue Disorders in Childhood: Are They All the Same? *Radiographics*. 2019;39(1):229-250. doi: 10.1148/rg.2019180078.
128. Nobile S; Di Sipio Morgia C, Vento G. Perinatal Origins of Adult Disease and Opportunities for Health Promotion: A Narrative Review. *J. Pers. Med.* 2022;12(2):157-167. doi: 10.3390/jpm12020157.
129. Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: An overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2012;26(1):61-72. doi: 10.1016/j.berh.2012.01.009.
130. Ozdemir SA, Ozer EA, Kose S, Ilhan O, Oztur C, Sutcuoglu S. Reference values of serum IgG and IgM levels in preterm and term newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med. Early Online*. 2016;1–5. doi: 10.3109/14767058.2015.1027680.
131. Pacey V, Tofts L, Wesley A, Collins F, Singh-Grewal D. Joint hypermobility syndrome: a review for clinicians. *J Pediatr Child Health*. 2015;51(4):373–380. doi: 10.1111/jpc.12731.
132. Palma J, Tokarz-Deptuła B, Deptuła J, Deptuła W. Natural antibodies – facts known and unknown. *Centr Eur J Immunol*. 2018;43(4):466-475. doi: 10.5114/ceji.2018.81354.
133. Perera RA, de Almeida VO, Vidori L, Colvero MO, Amantéa SL. Immunoglobulin G and subclasses placental transfer in fetuses and preterm newborns: a systematic review. *Journal of Perinatology*. 2023;43:3–9. doi: 10.1038/s41372-022-01528-w.
134. Pierzynowska K, Woliński J, Weström B, Pierzynowski G Stefan. Maternal Immunoglobulins in Infants. Are They More Than Just a Form of Passive Immunity. *Front. Immunol*. 2020;11(855):1-5. doi: 10.3389/fimmu.2020.00855.
135. Pineda-Martinez S, Hernandez-Islas JL et al. Immunoglobulin Concentrations in Plasma and Saliva During the Neonatal Period. *Pediatrics and Neonatology*. 2016;57(3):213-218. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.06.005.

136. Pochinok TV, Vasyukova MM, Kudlackaya-Tyshko IS, Kazakova LN. Prognosis of the formation and diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia to assess the further child wellbeing. 2019;1(13-01):115–118. doi: 10.30888/2415-7538.2019-13-01-018.
137. Pogribna AP, Grom MY, Sokol IV, Berestoviy V, Govsieiev DO. Both maternal and newborn IgMs inhibit influenza virus-induced hemagglutination in vitro. Ukr. Biochem. J. 2020;92(4):35-44. doi: 10.15407/ubj92.04.035.
138. Pollock L, Ridout A, Teh J. The Musculoskeletal Manifestations of Marfan Syndrome: Diagnosis, Impact, and Management. Current Rheumatology Reports. 2021;23:1-18. doi: 10.1007/s11926-021-01045-3.
139. Pou C, Nkulikiyimfura D, Henckel E, Olin A et al. The repertoire of maternal anti-viral antibodies in human newborns. Nature Medicine. 2019;25:591-596. doi: 10.1038/s41591-019-0392-8.
140. Priel DL, Kuhns DB. Assessment of neutrophil function. In: Rich RR, Fleisher TA, Schroeder HW, Weyand CM, Corry DB, Puck JM, eds. Clinical Immunology: Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier:chap 2023;94. doi: 10.1016/B978-0-7020-6896-6.00094-6.
141. Prokopovych L, Golovenko O, Perepeka I, Truba Y, Lazoryshynetz V. Criteria for diagnosis of the hypoplastic aortic arch in newborns and infants. Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery. 2018;(2(31):90-92. doi: 10.30702/ujcvs/18.31/19(090-092).
142. Radin M, Schreiber K, Cecchi I et al. A multicentre study of 244 pregnancies in undifferentiated connective tissue disease: maternal/fetal outcomes and disease evolution. Rheumatology (Oxford). 2020;59(9):2412–2418. doi: 10.1093/rheumatology/kez620.
143. Raeeszadeh–Sarmazdeh M, Do LD, Hritz BG. Metalloproteinases and Their Inhibitors: Potential for the Development of New Therapeutics. Cells. 2020;9(5):1313. doi: 10.3390/cells9051313.

144. Rebekah J, Rohan D, Naomi B et al. The Collagenopathies: Review of Clinical Phenotypes and Molecular Correlations. *Current Rheumatology Reports*. 2014;16(1):1-13. doi: 10.1007/s11926-013-0394-3.
145. Robinson JP, Ostafe R, Iyengar SN, Rajwa B, Fischer R. Flow Cytometry: The Next Revolution. *Cells*. 2023;12:1875. doi.org/10.3390/cells12141875.
146. Sarbacher CA, Halper JT. Connective Tissue and Age-Related Diseases. *Subcell Biochem*. 2019;91:281-310. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2_11.
147. Schapiro AH, Morin CE, Wikenheiser-Brokamp KA, Tanimoto AA. Connective tissue disease-associated lung disease in children. *Pediatr Radiol*. 2024;54(7):1059-1074. doi: 10.1007/s00247-024-05962-0.
148. Semianchuk V, Haridzhuk L, Bobrykovych O. Indicators of phagocytic component and secretory IgA in children with bronchial asthma secondary to undifferentiated connective tissue dysplasia. *Georgian Med News*. 2016:61-67.
149. Serena C, Clemenza S, Simeone S. Undifferentiated Connective Tissue Disease in Pregnancy: A Topic Yet to be Explored. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:1-10. doi: 10.3389/fphar.2022.820760.
150. Sharma R, Mukhopadhyay K et al. Immunoglobulin Profile and Lymphocyte Subsets in Preterm Neonates. *Ind J Pediatr*. 2022;59:214-217.
151. Shunko Ye, Sirenko O, Starenka S. Features of postnatal adaptation of preterm children with gestational age of 34 (0/7)-36 (6/7) weeks in conditions of high perinatal risk. *Modern Pediatrics. Ukraine. Sovremennaya pediatriya*. 2018;1(89):103-109. doi 10.15574/SP.2018.89.103.
152. Smirnova TL, Gerasimova LI, Sidorov AE, Chernyshov VV. Features of the course of pregnancy and childbirth in women with syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Practical medicine*. 2018;16(6):39–44. doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-39-44.
153. Spinillo A, Beneventi F, Caporali R et al. Undifferentiated connective tissue diseases and adverse pregnancy outcomes. An undervalued association?

American Journal of Reproductive Immunology. 2017;78(6):e12762. doi: 10.1111/aji.12762.

154. Spinillo A, Beneventi F, Locatelli E et al. The impact of unrecognized autoimmune rheumatic diseases on the incidence of preeclampsia and fetal growth restriction: a longitudinal cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2016;16(1):313. doi: 10.1186/s12884-016-1076-8.

155. Srivani S, Jonathan Arnold AP, Usha Varadarajan. Nitroblue tetrazolium test as an assay of neutrophil function in diabetes mellitus. J. Evolution Med. Dent. Sci. 2019;8(25):2016-2022.

156. Strelkova MI, Senatorova GS. Features of phenotypic manifestations, anamnesis, connective tissue metabolism among children on the background of acute bronchitis. Ukraïns'kij Zurnal Medicini, Biologïi ta Sportu. 2020;5(1(23)):204-209. doi: 10.26693/jmbs05.01.204.

157. Tabatabaei MS, Ahmed M. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Methods in Molecular Biology. 2022;2508:115-134.

158. Toprak B, Szöcs K, Zengin-Sahm E, Sinning C, Hot A, Bannas P, Hecher K, Hüneke B, Mir TS, Rybczynski M, et al. Marfan Syndrome Versus Bicuspid Aortic Valve Disease: Comparative Analysis of Obstetric Outcome and Pregnancy-Associated Immediate and Long-Term Aortic Complications. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(4):1124. doi: 10.3390/jcm9041124.

159. Voloshin OM, Marushko YuV. Comprehensive analysis of serum concentration of metalloproteinase 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in preschool children suffering from recurrent respiratory infections. Modern Pediatrics. Ukraine. 2022;7(127):29-37. doi: 10.15574/SP.2022.127.29.

160. Wesdorp MA, Schwab A, Bektas EI, Narcisi R, Eglin D, Stoddart MJ, Van Osch GJVM, D'Este M. A culture model to analyze the acute biomaterial-dependent reaction of human primary neutrophils in vitro. Bioact Mater. 2022 Jul 2;20:627-637. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.05.036.

161. Xu X, Ng SM, Hassouna E, et al. Human-derived natural antibodies: biomarkers and potential therapeutics. *Future Neurol.* 2015;10(1):25-39.
162. Zhang X, Zhivaki D, Lo-Man R. Unique aspects of the perinatal immune system. *Nat Rev Immunol* 2017;17:495-507. doi: 10.1038/nri.2017.54.
163. Zhang L, Feng T, Liu H. Lymphocyte Transformation Test Based on Lymphocyte Changes Observed by a Hematology Analyzer before and after Phytohemagglutinin Stimulation. *Hindawi Disease Markers.* 2022;(5967429):1-7. doi: 10.1155/2022/5967429.
164. Zhuk SI, Nazarenko LG. Connective tissue dysplasia is a factor of perinatal risk. XIII World Congress of Perinatal Medicine; 2017 Oct 26-29; Belgrade. Belgrade: Journal of Perinatal Medicine; 2017;45:378. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c-cm&AN=125873604&site=ehost-live>.
165. Zucchi D, Tani C, Monacci F et al. Pregnancy and undifferentiated connective tissue disease: outcome and risk of flare in 100 pregnancies. *Rheumatology.* 2020;59(6):1335-1339. doi: 10.1093/rheumatology/kez440.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Чумак О. Ю., Волоха А. П. Особливості неонатального періоду у дітей та прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини у їх матерів. Матеріали XV Конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»; 2021 Жовт 12-13; Київ. Київ: *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*; 2021;14(1):128. **(публікація тез)**
2. Chumak O.Yu., Volokha A.P. Pathological conditions in newborns against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia in their mothers. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2021;6(118):25-31. DOI 10.15574/SP.2021.118.25. **(стаття у фаховому виданні України)**
3. Чумак О. Ю., Волоха А. П. Вивчення взаємозв'язку рівня матриксної металопротеїнази-1 та тканинного інгібітору матриксної металопротеїнази-1 з показниками імунітету в новонароджених дітей. *Збірка матеріалів міжнародної наукової конференції «Multidisciplinary challenges in contemporary science: innovations and collaboration»*; 2023 Верес 15; Лодзь. Лодзь; 2023:338–343. **(публікація тез)**
4. Чумак О. Ю., Волоха А. П. Аналіз кореляцій материнських чинників з показниками клітинного імунітету новонароджених від матерів із недиференційованою дисплазією сполучної тканини. *Збірка матеріалів міжнародної наукової конференції «Global innovations and collaborative solutions in contemporary science»*; 2023 Груд 15; Лодзь. Лодзь; 2023:334-338. **(публікація тез)**
5. Chumak O. Yu., Volokha A. P. The level of serum matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in newborns from mothers with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Ukrainian Journal of Perinatology*

- and Pediatrics*. 2024; 1(97):64–71. doi: 10.15574/PP.2024.97.64. **(стаття у Scopus)**
6. Чумак О.Ю., Волоха А.П. Аналіз вмісту сироваткових імуноглобулінів у новонароджених із локомоторними ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Збірка матеріалів XII Міжнародної науково-практичної конференції «Current challenges of science and education»*; 2024 Лип 29-31; Берлін. Берлін; 2024:82-86. **(публікація тез)**
 7. Чумак О.Ю., Волоха А.П. Взаємозв'язок між рівнем сироваткових імуноглобулінів та вмістом окремих матриксних металопротеїназ у крові новонароджених дітей. *Proceedings of the 6th International Scientific and Practical Internet Conference «Integration of Education, Science and Business in Modern Environment: Summer Debates»*; 2024 Серп 1-2; Дніпро. Дніпро: International Electronic Scientific and Practical Journal «WayScience»; 2024:312- 313. **(публікація тез)**
 8. Чумак О.Ю., Волоха А.П. Аналіз інфекційної захворюваності в дітей перших трьох років життя на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Збірка матеріалів VIII Міжнародної наукової конференції «Perspectives of contemporary science: theory and practice»*; 2024 Верес 16-18; Львів. Львів; 2024:124-126. **(публікація тез)**
 9. Чумак О.Ю., Волоха А.П. Особливості інфекційної захворюваності дітей раннього віку з маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Збірка матеріалів Науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченій щорічним Читанням пам'яті академіка Л.В. Громашевського «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біобезпека»*; 2024 Жовт 15; Київ. Київ; 2024:165- 168. **(публікація тез)**
 10. Чумак О.Ю., Волоха А.П. Аналіз соматичної захворюваності дітей віком 1-36 місяців на тлі проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Збірка матеріалів X Міжнародної наукової конференції «Perspectives of*

contemporary science: theory and practice»; 2024 Лист 11-13; Львів. Львів; 2024:278-281. (публікація тез)

11. Чумак О.Ю., Волоха А.П. Неонатальна активність біохімічних маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини та захворюваність у дітей віком 1-36 місяців. *Proceedings of the VII International Scientific and Theoretical Conference «Advanced discoveries of modern science: experience, approaches and innovations»; 2024 Лист 29; Amsterdam. Амстердам: International Center of Scientific Research // Collection of scientific papers "Scientia"; 2024:138-140. doi: 10.36074/scientia-29.11.2024. (публікація тез)*
12. Chumak O.Yu., Volokha A.P. Peculiarities of humoral immunity parameters in newborns with markers of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Modern Pediatrics. Ukraine. 2024;6(142):6-14. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).614. (стаття у Scopus)*
13. Чумак О.Ю., Волоха А.П. Характеристика показників гуморальної ланки імунітету в новонароджених на тлі несприятливих перинатальних чинників. *Proceedings of the VII International Scientific and Practical Conference «Scientific practice: modern and classical research methods»; 2025 Лют 14; Бостон. Бостон-Вінниця: Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ»; 2025:389-393. doi: 10.36074/logos-14.02.2025.084. (публікація тез)*
14. Чумак О.Ю., Волоха А.П. Зв'язок окремих неонатальних показників імунітету з інфекційною захворюваністю дітей віком 1-36 місяців. *Матеріали ювілейної Х науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; 2025 Лют 27; Харків. Харків; 2025:57-59. (публікація тез)*
15. Чумак О.Ю., Волоха А.П. Неонатальні показники імунітету та захворюваність у дітей грудного й раннього віку. *Proceedings of the IX Correspondence International Scientific and Practical Conference «An integrated approach To science modernization: Methods, models and Multidisciplinarity»; 2025 March 21;*

- Vinnytsia-Vienna. Inter. Scientific J: Grail of science; 2025;50:806-808. doi: 10.36074/grail-of-science.21.03.2025.112. **(публікація тез)**
16. Chumak OYu, Volokha AP. Comprehensive assessment of the health status of early-age children with undifferentiated connective tissue dysplasia signs. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2025;1(145):32-41. doi: 10.15574/SP.2025.1(145).3241. **(стаття у Scopus)**
17. Чумак О.Ю., Волоха А.П. Прогнозування імунітопосередкованих захворювань у дітей віком 1-36 місяців із маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Збірник наукових матеріалів CLV Міжнародної інтернет-конференції «Перспективні напрямки наукових досліджень»*; 2025 Трав 25; Чернівці. 2025:56-59. **(публікація тез)**
18. Чумак О.Ю., Волоха А.П. Стратифікація ризиків постнеонатальної захворюваності в дітей із маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Збірник матеріалів IV Міжнародної наукової конференції «Інноваційна наука: пошук відповідей на виклики сучасності»*; 2025 Трав 30; Київ. 2025:788-791. doi: 10.62731/mcnd-30.05.2025.020. **(публікація тез)**

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертаційного дослідження

Основні положення та результати проведеного дисертаційного дослідження були репрезентовані в доповідях і тезах на всеукраїнських та міжнародних наукових конференціях, медичних конгресах:

1. XV конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії», м. Київ, 12-13 жовтня 2021 р. *(публікація тез)*;
2. науковому симпозиумі II-ї Всеукраїнської конференції Асоціації дитячих ревматологів України, м. Київ, 26 листопада 2021 р. *(усна доповідь з презентацією)*;
3. міжнародній науковій конференції «Multidisciplinary challenges in contemporary science: innovations and collaboration», м. Лодзь, 15 вересня 2023 р. *(публікація тез)*;
4. міжнародній науковій конференції «Global innovations and collaborative solutions in contemporary science», м. Лодзь, 15 грудня 2023 р. *(публікація тез)*;
5. XII Міжнародній науково-практичній конференції «Current challenges of science and education», м. Берлін, 29-31 липня 2024 р. *(публікація тез)*;
6. II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти», м. Львів, 24-25 жовтня 2024 р. *(стендова доповідь)*;
7. VI Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Integration of Education, Science and Business in Modern Environment: Summer Debates», м. Дніпро, 01-02 серпня 2024 р. *(публікація тез)*;
8. VIII Міжнародній науково-практичній конференції «Perspectives of contemporary science: theory and practice», м. Львів, 16-18 вересня 2024 р. *(публікація тез)*;

9. науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біобезпека», м. Київ, 15 жовтня 2024 р. (*стендова доповідь та публікація тез*);
- 10.X Міжнародній науково-практичній конференції «Perspectives of contemporary science: theory and practice», м. Львів, 11-13 листопада 2024 р. (*публікація тез*);
- 11.VII Міжнародній науковій конференції «Advanced discoveries of modern science: experience, approaches and innovations», м. Амстердам, 29 листопада 2024 р. (*публікація тез*);
- 12.VII Міжнародній науково-практичній конференції «Scientific practice: modern and classical research methods», м. Бостон, 14 лютого 2025 р. (*публікація тез*);
- 13.X науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії», м. Харків, 27 лютого 2025 р. (*усна доповідь та публікація тез*);
- 14.IX дистанційній Міжнародній науково-практичній конференції «An integrated approach to science modernization: methods, models and multidisciplinary», м. Вінниця-м. Відень, 21 березня 2025 р. (*публікація тез*);
- 15.CLV Міжнародній інтернет-конференції «Перспективні напрямки наукових досліджень», м. Чернівці 25 травня 2025 р. (*публікація тез*);
- 16.IV Міжнародній науковій конференції «Інноваційна наука: пошук відповідей на виклики сучасності», м. Київ, 30 травня 2025 р. (*публікація тез*).

ДОДАТОК В

ОБЛІКОВА КАРТА

обстеження матері та дитини № Ч -

ОБМІННА КАРТА ВАГІТНОЇ №

ЖІНОЧА КОНСУЛЬТАЦІЯ (м. _____)

Рік 20__

1. П.І.Б.:
2. Вік: р.
3. Дом. адреса:
4. Місце роботи, професія, посада:
5. Вагітність (за рахунком) -
6. Пологи (за рахунком) -
7. Вагітність: одноплідна (оп), *двоплідна (дп)*, *багатоплідна (бп)*;
8. Відомості про попередні вагітності:

№ з/п	Рік	Вагітність			Пологи	Термін (тиж)	Дитина				Розродж.		Аборт	
		оп	дп	бп			жив	мрт	пом (вік)	маса	п.ш.	к.р.	Штуч./ (терм)	Самв./ (терм)
1														
2														

9. Розміри тазу (см):

D. sp.	D. cr.	D. troch.	C. ext.	C. diag.	C. vera

10. Зріст: см; Маса: кг (перше відвідування); ІМТ: (кг/м²);

11. Серцебиття плода: ясне, ритмічне, уд/хв.

12. Клінічний аналіз крові вагітної:

Дата					
Еритроц. (10 ¹² /л)					
Гемогл. (г/л)					
КП					
Тромбоц. (10 ⁹ /л)					
Гематокрит (%)					

Час згор. крові (хв.)					
--------------------------	--	--	--	--	--

13. Ультразвукове дослідження:

С.Г. – За УЗД ознаками: вагітність

14. Інші методи дослідження (за показаннями), в т.ч. на TORCH-інфекції: -

15. Артеріальний тиск вагітної:

Дата					
ММ.РР.СТ.					

16. Перенесені загальні захворювання -

17. Перенесені гінекологічні захворювання -

18. Перенесені оперативні втручання -

19. Акушерські та гінекологічні діагнози під час вагітності -

20. Соматичні та інші діагнози під час вагітності -

ІСТОРІЯ ПОЛОГІВ №

ПОЛОГОВИЙ БУДИНОК (м. _____)

Рік 20__

1. Вік матері: _____ р.

2. Дата та час надходження:

3. Статус при поступленні: *вагітна, породілля*

4. Діагноз при госпіталізації:

5. Діагноз заключний:

6. Ускладнення в пологах:

7. Ускладнення в пологах, типові для виражених проявів ДСТ (+/-):

1.	Слабкість пологової діяльності		5.	Кесарів розтин	
2.	Розрив піхви, шийки матки, промежини		6.	Ушивання розривів піхви, шийки матки, промежини	
3.	Швидкі пологи		7.	Ручне відділення та виділення посліду (щільне прикріплення плаценти).	
4.	Бал за шкалою Апгар ≤ 7				

8. Ускладнення після пологів:

9. Температура тіла жінки: 36,6 °C

10. Антропометричні показники жінки (на момент пологів): зріст: _____ см; маса: _____ кг.

11. Передлежача частина: *голівка, сідниці*

ПЕРЕБІГ ПОЛОГІВ

12. Перейми почались –
13. Води відійшли –
14. Безводний проміжок -
15. Якість і кількість вод – прозорі, нормальна кількість
16. Маса посліду: , наявність кальцинатів: - ;
17. Довж. пуповини – , істинні, хибні, варикозні вузли (підкреслити);
18. Загальна крововтрата - мл.;
19. Тривалість пологів: I період - ; II період - ; III період - ; разом – ;
20. Шкідливі звички: *тютюнопаління, алкоголь, наркотики* ;
21. Особливості вагітності, типові для виражених проявів ДСТ (+/-):

1.	Набряки вагітних		7.	Загроза передчасних пологів	
2.	Посилення геморагічного синдрому під час вагітності		8.	Фето-плацентарна дисфункція	
3.	ВРВ нижніх кінцівок		9.	Плацентит (II триместр)	
4.	Легка та помірна блювота вагітних		10.	Багатоводність (III триместр)	
5.	Кровотеча (викидень, що розпочинається, I триместр)		11.	АГ вагітних без значної протеїнурії	
6.	Несвоєчасний розрив плідних оболонок		12.	Безсимптомне відшарування плаценти (I триместр)	

22. Загальна прибавка маси тіла під час вагітності - кг, %;
23. Вибула: виписана, переведена, померла: → вагітною, під час пологів, після пологів;
24. Дата виписки:

КАРТКА РОЗВИТКУ НОВОНАРОДЖЕНОГО №

ПОЛОГОВИЙ БУДИНОК (м. _____)

Рік 20__

1. Дитина народилася - годин хв.;
2. Жива, мертва; голівкою, сідницями, ніжками;
3. Стать: Ч, Ж ;
4. Доношена тиж.; Недоношена тиж.;

Час після нар.	Серцебиття	Дихання	Колір шкіри	Тонус м'язів	Рефлекси	Бали разом
----------------	------------	---------	-------------	--------------	----------	------------

1 хв.						
5 хв.						
10 хв.						

5. Маса - г; зріст - см; обв. гол. – см; обв. гр. кл. - см; ІМТ: (кг/м²);

6.Тривалість асфіксії -

7. Реанімаційні заходи -

8. Оцінка за шкалою: Сільверман - балів; Довнеса - балів;

9.Спадковість з боку матері -

10. Спадковість з боку батька -

11. Вади розвитку дитини -

12. Пологові травми -

13. Загальний стан дитини *задовільний, середньої важкості, важкий, дуже важкий*
(підкреслити);

14. Лікувальні заходи :

15. Діагноз попередній:

16. Діагноз заключний:

17. МТ при виписці: г; Розм. вел. тім. х см;

18.Виписаний:

19. Проведено ліжко-днів:

***Н.і. – немає інформації**

ДОДАТОК Г

Оцінка гіпермобільності суглобів у породілей

Шкала Бейтона [84, 99, 121, 131]

1	Пасивне розгин. мізинця зліва	2	Пасивне розгин. мізинця справа
3	Пасивне приведення I пальця кисті до передпліччя зліва	4	Пасивне приведення I пальця кисті до передпліччя справа
5	Перерозгинання у ліктьовому суглобі зліва ($>10^\circ$)	6	Перерозгинання у ліктьовому суглобі справа ($>10^\circ$)
7	Перерозгинання у колінному суглобі зліва ($>10^\circ$)	8	Перерозгинання у колінному суглобі справа ($>10^\circ$)
9	Здатність торкнутися підлоги долонями при повністю розігнутих колінах		

Загальна кількість балів _____

Ознаки доліхостеномелії та арахнодактилії

[21, 52, 77, 138, 158]

I. Ознаки доліхостеномелії (антропометричні індекси в породілей та новонароджених):

1. Співвідношення довжини кисті до довжини тіла (ДК/ДТ*): норма – менше 0,11 (11%)
2. Співвідношення довжини стопи до довжини тіла (ДС/ДТ): норма – менше 0,15 (15%)
3. Співвідношення розмаху рук до довжини тіла (РР/ДТ): норма – менше 1,03 (для дітей)

4. Співвідношення верхнього сегменту тіла до нижнього (ВС/НС): норма – більше 1,0 (для дітей від 0 до 5 років)
5. Індекс Вервека (ІВе): $\text{ДТ (см)} / (2\text{МТ(кг)} + \text{ОГК (см)})$ – співвідношення ДТ до суми подвоєної МТ та ОГК. Норма – 1,25-0,85 (більше 1,25 – ознака доліхостеномелії).
6. Індекс маси тіла (ІМТ): $\text{МТ (кг)} / \text{ДТ (м}^2\text{)}$.

II. Ознаки арахнодактилії:

1. Симптом Штейнберга (Steinberg), або тест великого пальця – виступ великого пальця кисті за межі п'ятої п'ясної кістки при вкладанні його впоперек своєї долоні.
2. Симптом Уолкера-Мердока (Walker-Murdoch), або індекс зап'ястка – можливість охоплення пацієнтом свого зап'ястка мізинцем і великим пальцем протилежної руки.

Примітка: * – для породілей замість ДТ вжито термін «зріст»

ДОДАТОК Д.1

Таблиця Д.1 – Фенотипова карта реєстрації зовнішніх маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини в дітей із груп дослідження

№ з/п	Фени-маркери (ФМ)		Шифр ФМ	Оцінка (наявність/відсутність ФМ)
Локомоторні:				
1.	Доліхостеномелія	РР/ДТ	ФМ ₁	1 / 0
2.		ВС/НС	ФМ ₂	1 / 0
3.		ДК/ДТ	ФМ ₃	1 / 0
4.		ДС/ДТ	ФМ ₄	1 / 0
5.		ІВе	ФМ ₅	1 / 0
6.		ІМТ	ФМ ₆	1 / 0
Кістково-м'язові:				
7.	Арахнодактилія	Індекс зап'ястка (ІЗ)	ФМ ₇	1 / 0
8.		Тест великого пальця (ТВП)	ФМ ₈	1 / 0
9.	Кильоподібна грудна клітка, лікоподібна деформація грудини, невелике вдавлення грудини, пласка грудина (ФМ ₁) - Аббакумова		ФМ ₉	1 / 0
10.	Кили (пупкова, пахвинна, пахвинно-калиткова)		ФМ ₁₀	1 / 0
11.	Діастаз прямих м`язів живота		ФМ ₁₁	1 / 0
12.	Переважання довжини ІІ-го пальця стопи над І-м		ФМ ₁₂	1 / 0
13.	Вальгусна, варусна деформація стоп		ФМ ₁₃	1 / 0
14.	Дисплазія кульшових суглобів		ФМ ₁₄	1 / 0
15.	Клінодактилія мизинців		ФМ ₁₅	1 / 0
16.	ІV-й палець кисті довший ІІ-го		ФМ ₁₆	1 / 0
17.	Діастема		ФМ ₁₇	1 / 0
18.	Порушення терміну прорізування зубів		ФМ ₁₈	1 / 0
19.	Порушення форми зубного ряду		ФМ ₁₉	1 / 0

ДОДАТОК Д.1 (Продовження)

Продовження таблиці Д.1

Ектодермальні:			
20.	Гемангіоми	ФМ ₂₀	1 / 0
21.	Телеангіектазії	ФМ ₂₁	1 / 0
22.	Приросла мочка вуха	ФМ ₂₂	1 / 0
23.	Виражена венозна сітка на шкірі	ФМ ₂₃	1 / 0
Стигми дизембріогенезу (малі аномалії розвитку – MAP)			
24.	Аркоподібне / високе піднебіння	ФМ ₂₄	1 / 0
25.	Сандалеподібна щілина	ФМ ₂₅	1 / 0
26.	Гіпертелоризм	ФМ ₂₆	1 / 0
27.	Епікант	ФМ ₂₇	1 / 0
28.	Широке перенісся	ФМ ₂₈	1 / 0
29.	М'які вушні раковини	ФМ ₂₉	1 / 0
30.	Раковина вуха без завитка	ФМ ₃₀	1 / 0
31.	Відсутність козелка вуха	ФМ ₃₁	1 / 0
Зовнішні природжені вади розвитку:			
32.	Ретрогнатія	ФМ ₃₂	1 / 0
33.	Шкірна синдактилія II-го і III-го пальців стоп	ФМ ₃₃	1 / 0

ДОДАТОК Д.2

Таблиця Д.2 – Карта для реєстрації серцевих маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини в дітей із груп дослідження (за результатами ЕхоКГ)

	Серцеві маркери (СМ)	Шифр СМ	Оцінка (наявність/відсутність СМ)
1.	Розширення нижньої порожнистої вени	СМ ₁	1 / 0
2.	Пролапс аортального / трикуспідального клапана	СМ ₂	1 / 0
3.	Аневризма МПП	СМ ₃	1 / 0
4.	Дилятація ЛА	СМ ₄	1 / 0
5.	Подовження Євстахієвого клапану	СМ ₅	1 / 0
6.	Розширення кореня Ао	СМ ₆	1 / 0
7.	Z-критерій	СМ ₇	1 / 0
8.	Гемодинамічно значуща відкарита артеріальна протока (ГЗ-ВАП)	СМ ₈	1 / 0
9.	ДМПП	СМ ₉	1 / 0
10.	ДМШП	СМ ₁₀	1 / 0
11.	Недостатність клапанів Ао	СМ ₁₁	1 / 0

1 – ознака наявна

0 – ознака відсутня

ДОДАТОК Е

Анкета відстеження стану здоров'я дітей

в межах науково-дослідної роботи

(проспективне й ретроспективне дослідження)

Паспортні дані

1. П.І.П. дитини: _____
2. Шифр дитини в межах дослідження: _____
3. Адреса проживання (прописки): _____
4. Дата народження дитини (повний вік дитини на момент катamnестичного обстеження): _____

№ з/п	Показник	Значення показника
1	2	3
I. Антропометричні показники дитини (на момент огляду)		
1.	Маса тіла (МТ, кг)	
2.	Довжина тіла (ДТ, см)	
3.	Обвід грудної клітини (ОГК, см)	
4.	Розмах рук (РР, см)	
5.	Довжина кисті (ДК, см)	
6.	Довжина стопи (ДС, см)	
7.	Нижній сегмент тіла (НСТ, см)	
8.	Верхній сегмент тіла (ВСТ, см)	
II. Антропометричні індекси у дитини (див. Додаток Г)		
9.	Індекс маси тіла	
10.	Індекс Вервека	
11.	Співвідношення Розмах рук / Зріст	
12.	Співвідношення Довжина кисті / Зріст	

1	2	3
13.	Співвідношення Довжина стопи / Зріст	
14.	Співвідношення Довжина верхнього сегменту тулуба / Довжина нижнього сегменту тулуба	
III. Розвиток дитини та фонові захворювання на першому році життя		
15.	БЕН: - ступінь **	ТАК / НІ 1, 2, 3
16.	Грудне вигодовування на першому році життя - не проводилось - до 3 міс. - до 6 міс. - до 1 року	0 1 2 3
17.	Ознаки рахіту (недостатності вітаміну Д)	ТАК / НІ
18.	Залізодефіцитна анемія	ТАК / НІ
IV. Захворюваність дитини		
19.	Наявність у дитини бронхіальної астми	ТАК / НІ
20.	Наявність у дитини atopічного дерматиту	ТАК / НІ
21.	Наявність у дитини алергічного риніту	ТАК / НІ
22.	Наявність у дитини автоімунного захворювання - ювенільний ідіопатичний артрит - ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура - гострий гломерулонефрит	ТАК / НІ ТАК / НІ ТАК / НІ
23.	Захворюваність на гострі респіраторні інфекції: - тонзилофарингіт - ларинготрахеїт - бронхіт	ТАК / НІ ТАК / НІ ТАК / НІ

1	2	3
	- пневмонія	ТАК / НІ
24.	Середньорічна кількість епізодів ГРІ	
25.	Кількість епізодів інфекцій сечовидільної системи протягом року	
26.	Кількість епізодів гострих кишкових інфекцій протягом одного року	
27.	Клінічна маніфестація інфекційного мононуклеозу	ТАК / НІ
28.	Клінічна маніфестація RSV-бронхіоліту	ТАК / НІ
V.Фенотипові ознаки дисплазії сполучної тканини у дитини		
29.	Фени-маркери згідно з фенотиповою картою (див. Додаток Д, табл. Д.1)	ТАК / НІ
30.	Серцеві маркери згідно з фенотиповою картою (див. Додаток Д, табл. Д.2)	ТАК / НІ
31.	Індекс зап'ястка (ІЗ)	ТАК / НІ
32.	Тест великого пальця (ТВП)	ТАК / НІ

*НІ – 0

ТАК – 1

**1ст. – дефіцит маси тіла до 10%

2ст. – дефіцит маси тіла від 11 до 20%

3ст. – дефіцит маси тіла від 21 до 30%

ДОДАТОК Є.1

Таблиця Є.1 – Порівняльний аналіз взаємозв'язків між материнськими чинниками й показниками Т-лімфоцитарної ланки імунітету новонароджених у групах дослідження

Неонатальні показники клітинного імунітету	Тіснота й асимптотична значущість кореляційного зв'язку у статистичних парах за Спірменом	
	Основна група (з ознаками НДСТ) (n=82), ρ (p)	Група контролю (без ознак НДСТ) (n=40), ρ (p)
1	2	3
<i>Біосоціальні показники</i>		
<i>Кореляція між віком і РБТЛ</i>	0,260 (p=0,039)	*
<i>Кореляція між міським проживанням і РБТЛ</i>	0,269 (p=0,033)	*
<i>Кореляція між сільським проживанням і РБТЛ</i>	-0,269 (p=0,033)	*
<i>Кореляція між середньою освітою матері й:</i>		
– LYM	-0,306 (p=0,027)	0,527 (p=0,010)
– CD3+	-0,330 (p=0,017)	0,485 (p=0,022)
– CD3+CD4+	-0,292 (p=0,036)	0,500 (p=0,018)
– CD3+CD8+	-0,339 (p=0,014)	0,547 (p=0,008)
– CD3+HLA-DR+	-0,329 (p=0,017)	0,532 (p=0,011)
– CD22+	-0,274 [#] (p=0,05)	0,523 (p=0,012)
– CD16/56+	-0,286 (p=0,040)	0,539 (p=0,010)
– CD3+CD4+/CD3+ CD8+	*	-0,385 (p=0,05)
– РБТЛ з ФГА	*	0,383 (p=0,044)
<i>Кореляція між вищою освітою матері й:</i>		
– LYM	0,270 [#] (p=0,05)	*
– CD3+	0,287 (p=0,039)	*
– CD3+CD4+	0,284 (p=0,042)	*
– CD3+CD4+/CD3+ CD8+	*	0,385 (p=0,05)
<i>Клінічні показники</i>		
<i>Кореляція між МТ матері й:</i>		
– LYM	*	0,454 (p=0,030)
– NEU	*	-0,411 (p=0,05)
– CD3+	*	0,599 (p=0,003)
– CD3+CD8+	*	0,496 (p=0,019)
– CD16/56+	*	0,467 (p=0,028)
– CD22+	*	0,429 (p=0,046)
<i>Кореляція між HGB матері й:</i>		
– NEU	0,301 (p=0,039)	*
– РБТЛ	-0,270 (p=0,033)	*
<i>Кореляція між ДАД матері й РБТЛ</i>	-0,331 (p=0,008)	*
<i>Акушерські показники</i>		
<i>Кореляція між паритетом пологів і:</i>		

Продовження таблиці Є.1

1	2	3
– GRA	0,270 [#] (p=0,05)	*
–	*	
–	*	
– NEU	0,289 [#] (p=0,032)	*
Кореляція між головним передлежанням плоду й CD3+CD4+	-0,275 (p=0,049)	*
Кореляція між маловоддям і CD3+CD8+	-0,279 (p=0,045)	*
Кореляція між набряками під час вагітності й CD3+	-0,270 [#] (p=0,038)	*
Кореляція між ПРПО й CD3+CD4+/CD3+CD8+	*	-0,441 (p=0,024)
Кореляція між ЗПП й NEU	-0,324 (p=0,026)	*
Кореляція між слабкістю пологової діяльності й:		
– LYM	0,270 [#] (p=0,05)	*
– РБТЛ	-0,248 (0,05)	
Кореляція між поєднанням ≥ 3 акушерських маркерів НДСТ й:		
– LYM	-0,442 (p=0,035)	*
– CD3+	-0,424 (p=0,049)	*
– CD16/56+	-0,449 (p=0,036)	*
Хронічні інфекційні захворювання		
Кореляція між бронхітом і:		
– LYM	0,336 (p=0,015)	*
– CD3+	0,323 (p=0,019)	*
– CD3+CD4+	0,377 (p=0,006)	*
– CD3+HLA-DR+	0,338 (p=0,014)	*
– CD16/56+	0,341 (p=0,013)	*
Кореляція між отитом/евстахіїтом і CD3+HLA-DR+	0,289 (p=0,038)	*
Кореляція між гайморитом і GRA	-0,271 (p=0,048)	*
Кореляція між назофарингітом і:		
– LYM	0,400 (p=0,003)	*
– NEU	-0,340 (p=0,019)	*
– CD3+	0,385 (p=0,005)	*
– CD3+CD4+	0,410 (p=0,003)	*
– CD3+CD8+	0,286 (p=0,040)	*
– CD3+HLA-DR+	0,355 (p=0,010)	*
– CD22+	0,397 (p=0,004)	*
– CD16/56+	0,407 (p=0,003)	*
Кореляція між кольпітом і:		
– CD3+	-0,270 [#] (p=0,05)	*
– CD3+ CD8+	-0,345 (p=0,012)	*
Кореляція між ІСВШ і РБТЛ	*	0,557 (p=0,002)

Продовження таблиці Є.1

1	2	3
<i>Кореляція між поєднанням ≥ 2 інфекційних захворювань і:</i>		
– LYM	0,278 (p=0,046)	*
– CD3+CD4+/CD3+CD8+	*	-0,464 (p=0,017)
– CD16/56+	0,273 (p=0,05)	*
<i>Хронічні неінфекційні захворювання</i>		
<i>Кореляція між автоімунними захворюваннями й CD3+CD4+/CD3+CD8+</i>	-0,290 (p=0,023)	*
<i>Кореляція між ендокринними захворюваннями й РБТЛ</i>	*	0,429 (p=0,023)
<i>Кореляція між алергічними захворюваннями й:</i>		
– LYM	0,417 (p=0,002)	*
– CD3+	0,359 (p=0,009)	*
– CD3+CD4+	0,365 (p=0,008)	*
– CD3+CD8+	0,276 (p=0,048)	*
– CD3+HLA-DR+	0,417 (p=0,002)	*
– CD16/56+	0,398 (p=0,003)	*
– CD22+	0,418 (p=0,003)	*
<i>Кореляція між анемією і:</i>		
– NEU	-0,495 (p=0,000409)	0,584 (p=0,003)
– GRA	*	0,650 (p=0,000582)
– CD3+CD8+	-0,375 (p=0,006)	*
– CD3+CD4+/CD3+CD8+	0,382 (p=0,002)	*
<i>Кореляція між захворюваннями органів травлення й CD3+CD4+</i>	-0,360 (p=0,040)	*
<i>Кореляція між поєднаною соматичною патологією й:</i>		
– LYM	0,285 (p=0,041)	*
– GRA	*	0,399 (p=0,05)
– NEU	-0,318 (p=0,029)	*
– CD3+CD4+	0,270 [#] (p=0,05)	*
– CD22+	0,290 (p=0,041)	*
– РБТЛ	*	0,537 (p=0,003)

Примітки: [#] – достовірність кореляцій на рівні $p < 0,05$ з поправкою за F; * – відсутність статистично значущої кореляції.

ДОДАТОК Є.2

Таблиця Є.2 – Порівняльний аналіз взаємозв'язків між материнськими чинниками й показниками фагоцитарної активності нейтрофілів новонароджених у групах дослідження

Неонатальні показники фагоцитарної ланки імунітету	Тіснота й асимптотична значущість кореляційного зв'язку у статистичних парах за Спірменом	
	Основна група (з ознаками НДСТ) (n=82), ρ (p)	Група порівняння (без ознак НДСТ) (n=40), ρ (p)
1	2	3
<i>Біосоціальні показники</i>		
<i>Кореляція між сільським проживанням матері й:</i>		
ФЧ	*	-0,394 (p=0,034)
НСТ-тестом	-0,293 (p=0,020)	*
<i>Клінічні показники</i>		
<i>Кореляція між HGB матері й:</i>		
ФП	-0,304 (p=0,015)	*
НСТ-тестом	-0,346 (p=0,005)	*
Кореляція між ДАД і НСТ-тестом	*	-0,384 (p=0,040)
<i>Акушерські показники</i>		
Кореляція між ЗПП і ФП	0,280 (p=0,026)	*
<i>Ознаки НДСТ</i>		
Кореляція між РР/З і НСТ-тестом	-0,413 (p=0,001)	*
Кореляція між ДС/З і ФП	0,283 (p=0,033)	*
<i>Хронічні неінфекційні захворювання</i>		
<i>Кореляція між анемією й:</i>		
ФП	0,363 (p=0,003)	0,407 (p=0,028)
ФЧ	0,334 (p=0,007)	*
НСТ-тестом	0,433 (p=0,0004)	*
<i>Кореляція між захворюваннями органів травлення й:</i>		
ФП	0,375 (p=0,012)	*
ФЧ	0,368 (p=0,014)	*
Кореляція між поєднаною соматичною патологією й ФЧ	*	0,405 (p=0,029)

Примітки: * – відсутність статистично значущої кореляції.

ДОДАТОК Є.3

Таблиця Є.3 - Порівняльний аналіз взаємозв'язків між материнськими чинниками й показниками В-лімфоцитарної ланки імунітету новонароджених у групах дослідження

Неонатальні показники гуморального імунітету	Тіснота й асимптотична значущість кореляційного зв'язку у статистичних парах за Спірменом	
	Основна група (з ознаками НДСТ) (n=82), ρ (p)	Група порівняння (без ознак НДСТ) (n=40), ρ (p)
1	2	3
<i>Біосоціальні показники</i>		
Кореляція між сільським проживанням і CD22+	*	0,523 (p=0,012)
Кореляція між середньою освітою матері й CD22+	-0,274 [#] (p=0,05)	*
<i>Клінічні показники</i>		
Кореляція між МТ матері й CD22+	*	0,429 (p=0,046)
Кореляція між HGB матері й сумарними Ig	-0,261 (p=0,039)	-0,399 (p=0,032)
<i>Акушерські показники</i>		
<i>Кореляції між паритетом пологів і:</i>		
– Ig A	-0,290 (p=0,021)	*
– Ig M	-0,336 (p=0,007)	-0,374 (p=0,046)
Кореляція між самовільним абортom в анамнезі й Ig G	0,250 (p=0,048)	
Кореляція між патологією плаценти й Ig A	*	0,472 (p=0,010)
<i>Кореляції між ВРВ і:</i>		
– Ig A	0,266 (p=0,035)	*
– Ig M	0,279 (p=0,027)	*
– Ig G	0,258 (p=0,041)	*
– сумарними Ig	0,309 (p=0,014)	*
Кореляція між ПРПО й сумарними Ig	0,279 (p=0,027)	*
<i>Кореляції між ЗПП і:</i>		
– Ig A	0,281 (p=0,025)	*
– Ig G	0,248 (p=0,05)	*
– сумарними Ig	0,298 (p=0,018)	*
<i>Кореляція між поєднанням ≥ 3 акушерських маркерів НДСТ й:</i>		
– Ig A	0,248 (p=0,05)	*
– Ig G	0,256 (p=0,043)	*
– сумарними Ig	0,292 (p=0,020)	*
<i>Хронічні інфекційні захворювання</i>		
<i>Кореляції між тонзилітом і:</i>		
– Ig A	*	0,423 (p=0,022)
– Ig M	*	0,394 (p=0,035)
– Ig G	0,420 (p=0,0006)	*

Продовження таблиці Є.3

1	2	3
– сумарними Ig	0,360 (p=0,004)	*
<i>Кореляції між назофарингітом і:</i>		
– CD22+	0,397 (p=0,004)	*
– Ig G	0,366 (p=0,003)	*
– сумарними Ig	0,362 (p=0,004)	*
<i>Кореляції між поєднанням ≥ 2 інфекційних захворювань і:</i>		
– Ig G	0,261 (p=0,039)	*
– сумарними Ig	0,298 (p=0,018)	*
<i>Хронічні неінфекційні захворювання</i>		
<i>Кореляція між BVP і Ig A</i>	0,293 (p=0,020)	*
<i>Кореляція між алергічними захворюваннями й CD22+</i>	0,418 (p=0,003)	*
<i>Кореляція між анемією і:</i>		
– Ig A	0,320 (p=0,011)	*
– Ig M	0,292 (p=0,020)	*
– сумарними Ig	0,266 (p=0,035)	*
<i>Кореляції між СВД і:</i>		
– Ig M	0,348 (p=0,005)	*
– Ig G	0,309 (p=0,014)	*
– сумарними Ig	0,355 (p=0,004)	*
<i>Кореляції між захворюваннями органів травлення й:</i>		
– Ig A	0,364 (p=0,015)	*
– Ig M	0,312 (p=0,039)	*
<i>Кореляція між поєднаною соматичною патологією й:CD22+</i>	0,290 (p=0,041)	*

Примітки: * – відсутність статистично значущої кореляції.

ДОДАТОК Ж.1 (Акти впровадження)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** комплексний метод ранньої діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) та асоційованих з нею імунних дисфункцій у новонароджених на основі перинатальних предикторів.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса:** кафедра педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, вул. Дорогожицька, буд. 9.
3. **Автор впровадження:** Чумак О.Ю., аспірант кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України імені П. Л. Шупика; асистент кафедри акушерства і гінекології та дитячих хвороб (педіатрії) ДЗ «Луганський державний медичний університет» (м. Рівне).
4. **Джерела інформації:**
 - Chumak OYu, Volokha AP. Analysis of correlations of maternal factors with indicators of cellular immunity of newborns from mothers with undifferentiated connective tissue dysplasia // Proceedings of the International scientific conference «Global Innovations and Collaborative Solutions in Contemporary Science». Decemder 15, 2023. Lodz, Poland. Futurity Research Publishing. Pp. 334-338. <https://futurity-publishing.com/wp-content/uploads/2023/12/Chumak-O.-Volokha-A.-2023.pdf>
 - Chumak OYu, Volokha AP. (2024). The level of serum matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in newborns from mothers with undifferentiated connective tissue dysplasia. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1 (97): 64-71. DOI: 10.15574/PP.2024.97.64
 - Chumak OYu, Volokha AP. (2024). Peculiarities of humoral immunity parameters in newborns with markers of undifferentiated connective tissue dysplasia. Modern Pediatrics. Ukraine. 6 (142): 6-14. DOI: 10.15574/SP.2024.6(142).614
5. **Місце і термін впровадження:** ІП, ОДУ'РР, міське пологове відділення сервісу, персонування матері та ризику з 01.2024 р. по 03.2025 р.
Загальна кількість спостережень: 105
6. **Результати впровадження:** оптимізація діагностики НДСТ у новонароджених шляхом інтеграції перинатальних предикторів (анамнестичних, акушерських, клініко-лабораторних); раннє виявлення асоційованих з НДСТ імунних дисфункцій у новонароджених.
7. **Ефективність впровадження:** застосування комплексного методу ранньої діагностики НДСТ та асоційованих з нею імунних дисфункцій у новонароджених скоротило час діагностики до 3 діб, дозволило визначити неонатальні групи ризику протягом перших 72 годин життя, що створило перспективи для подальшої своєчасної превенції.
8. **Зауваження та пропозиції:** рекомендовано для впровадження в ІП, ОДУ'РР, міське пологове відділення сервісу, персонування матері та ризику періоду неонатології.
«31» Березне 2025 р.
Відповідальний за впровадження: Медичний факультет медико-або
посада лікарів неонатологів. Ковальова Т.С.
ПІП

ДОДАТОК Ж.2



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

КНП «М.О.Р.», Миронівська опора

Заклад, в якому проведено впровадження

Керівник закладу, в якому проведено впровадження

« 28 » березня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** комплексний метод ранньої діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) та асоційованих з нею імунних дисфункцій у новонароджених на основі перинатальних предикторів.
- Заклад, де проведена розробка, адреса:** кафедра педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, вул. Дорогожицька, буд. 9.
- Автор впровадження:** Чумак О.Ю., аспірант кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України імені П. Л. Шупика; асистент кафедри акушерства і гінекології та дитячих хвороб (педіатрії) ДЗ «Луганський державний медичний університет» (м. Рівне).
- Джерела інформації:**
 - Chumak OYu, Volokha AP. Analysis of correlations of maternal factors with indicators of cellular immunity of newborns from mothers with undifferentiated connective tissue dysplasia // Proceedings of the International scientific conference «Global Innovations and Collaborative Solutions in Contemporary Science», Decemder 15, 2023. Lodz, Poland. Futurity Research Publishing. Pp. 334-338. <https://futurity-publishing.com/wp-content/uploads/2023/12/Chumak-O.-Volokha-A.-2023.pdf>
 - Chumak OYu, Volokha AP. (2024). The level of serum matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in newborns from mothers with undifferentiated connective tissue dysplasia. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1 (97): 64-71. DOI: 10.15574/PP.2024.97.64
 - Chumak OYu, Volokha AP. (2024). Peculiarities of humoral immunity parameters in newborns with markers of undifferentiated connective tissue dysplasia. Modern Pediatrics. Ukraine. 6 (142): 6-14. DOI: 10.15574/SP.2024.6(142).614
- Місце і термін впровадження:** КНП «Миронівська опора на багатопрофільна лікарня», Полово-гінекологічний відділення з 01.2024 р. по 03.2025 р.
- Загальна кількість спостережень:** 138
- Результати впровадження:** оптимізація діагностики НДСТ у новонароджених шляхом інтеграції перинатальних предикторів (анамнестичних, акушерських, клініко-лабораторних); раннє виявлення асоційованих з НДСТ імунних дисфункцій у новонароджених.
- Ефективність впровадження:** застосування комплексного методу ранньої діагностики НДСТ та асоційованих з нею імунних дисфункцій у новонароджених скоротило час діагностики до 3 діб, дозволило визначити неонатальні групи ризику протягом перших 72 годин життя, що створило перспективи для подальшої своєчасної превенції.
- Зауваження та пропозиції:** рекомендації для впровадження в практику лікарів-акушерів-гінекологів та лікарів-асистентів-гінекологів

Відповідальний за впровадження:

Забудова полово-гінекологічного відділення

посада

підпис

ПІП

ДОДАТОК Ж.3



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

*ДЗ «Луганський державний медичний університет»**Сектор ДЗ «ЛМУ» прор. Смирнов С.М.*

Керівник закладу, в якому проведено впровадження

« 28 » *Квітня* 20 *25* р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозицій для впровадження:** комплексний метод ранньої діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) та асоційованих з нею імунних дисфункцій у новонароджених на основі перинатальних предикторів.
- Заклад, де проведена розробка, адреса:** кафедра педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, вул. Дорогожицька, буд. 9.
- Автор впровадження:** Чумак О.Ю., аспірант кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України імені П.Л. Шупика; асистент кафедри акушерства і гінекології та дитячих хвороб (педіатрії) ДЗ «Луганський державний медичний університет» (м. Рівне).
- Джерела інформації:**
 - Chumak OYu, Volokha AP. Analysis of correlations of maternal factors with indicators of cellular immunity of newborns from mothers with undifferentiated connective tissue dysplasia // Proceedings of the International scientific conference «Global Innovations and Collaborative Solutions in Contemporary Science». Decemder 15, 2023. Lodz, Poland. Futurity Research Publishing. Pp. 334-338. <https://futurity-publishing.com/wp-content/uploads/2023/12/Chumak-O.-Volokha-A.-2023.pdf>
 - Chumak OYu, Volokha AP. (2024). The level of serum matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in newborns from mothers with undifferentiated connective tissue dysplasia. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1 (97): 64-71. DOI: 10.15574/PP.2024.97.64
 - Chumak OYu, Volokha AP. (2024). Peculiarities of humoral immunity parameters in newborns with markers of undifferentiated connective tissue dysplasia. Modern Pediatrics. Ukraine. 6 (142): 6-14. DOI: 10.15574/SP.2024.6(142).614
- Місце і термін впровадження:** освітній процес здобувачів вищої освіти V-VI pp/н, лікарів-інтернів за спеціальностями «Акушерство і гінекологія», «Педіатрія», «Загальна практика-сімейна медицина» на кафедрі акушерства і гінекології та дитячих хвороб (педіатрії) медико-фармацевтичного факультету ДЗ «Луганський державний медичний університет» (м. Рівне) з 09.2024 р. *прогнозом 2024-2025 навчального року*
Загальна кількість спостережень: *лекційний матеріал та практ. заняття*
- Результати впровадження:** ознайомлення здобувачів вищої освіти й лікарів-інтернів із комплексним методом ранньої діагностики НДСТ та асоційованих з нею імунних дисфункцій у новонароджених на основі перинатальних предикторів під час лекцій, практичних занять, семінарів, засідань студентського наукового гуртка.
- Ефективність впровадження:** покращення знань, набуття практичних навичок здобувачами вищої освіти й лікарями-інтернами щодо ранньої діагностики НДСТ та асоційованих з нею імунних дисфункцій у новонароджених на основі перинатальних предикторів.
- Зауваження та пропозиції:** *рекомендовано продовжити впровадження в наступний процес*
« 28 » *Квітня* 20 *25* р.
Відповідальний за впровадження:

зав.каф. акушерства і гінекології та дитячих хвороб (педіатрії)
посада

підпис

Корнієв Ф.?
ПІП