

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

СЛЮСАРЄВА АНАСТАСІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616-053.32-02:616-055.26-056.52:616-07

ДИСЕРТАЦІЯ

«Удосконалення алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми, які народилися від матерів з ожирінням»

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ А.В. Слюсарєва

Науковий керівник – **Ковальова Олена Михайлівна**, доктор медичних наук, професор.

Полтава - 2023

АНОТАЦІЯ

Слюсарєва А.В. «Удосконалення алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми, які народились від матерів з ожирінням». – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (галузь знань 22 «Охорона здоров'я»). – Полтавський державний медичний університет, МОЗ України, Полтава, 2023.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню наукового завдання, яке полягало в оптимізації медичної допомоги передчасно народженим дітям, які народились від матерів з ожирінням, шляхом удосконалення алгоритму спостереження на підставі вивчення частоти перинатальних наслідків, які асоціюються зі станом дитини при народженні, особливостей фізичного розвитку та стану здоров'я немовлят упродовж раннього неонатального періоду, а також змін окремих клінічних та метаболічних маркерів.

У XXI столітті ожиріння стало однією з найважливіших проблем охорони здоров'я в багатьох країнах світу, оскільки зростає величезний тягар захворювань, пов'язаних із цим станом. З'являється все більше наукових робіт про поширення ожиріння серед жінок репродуктивного віку, вагітних, дітей та підлітків. Особлива увага в останні роки приділяється поширенню ожиріння у дітей до 2 років, оскільки за даними науковців до 8,1% дітей віком до 2 років страждають на ожиріння.

Нині проведені чисельні багатопланові дослідження, які доводять зв'язок між ожирінням матері та несприятливими наслідками у немовлят, зокрема макросомією, респіраторним дистрес-синдромом порушенням розвитку серцево-судинної системи та нервової системи. Проте вказані стани добре вивчені в когорті доношених немовлят, і недостатньо – у когорті передчасно

народжених немовлят.

Незважаючи на досягнення фундаментальної науки, результати клінічних досліджень і багаторічний практичний досвід, дотепер залишається чимало суперечливих та невирішених питань щодо комплексної дії ожиріння на адаптацію передчасно народжених дітей, в яких більшість метаболічних та патофізіологічних процесів є незрілими. Зокрема нез'ясованими залишаються шляхи виявлення порушення фізичного розвитку серед передчасно народжених немовлят та частоти розвитку в них несприятливих наслідків, зокрема гіпоксичного ураження ЦНС, відсутні чутливі маркери точного передбачення розвитку цього ускладнення та внеску генетичної детермінанти; відсутні алгоритми раннього виявлення порушень фізичного розвитку та спостереження за передчасно народженими немовлятами, які народились від матерів з ожирінням, оскільки в чинних наказах МОЗ відсутні шкали оцінювання фізичного розвитку, що співставляють масу до довжини тіла, і відповідно дозволяють виявляти немовлят із найвищими ризиками та найбільшими відхиленнями у фізичному розвитку; відсутні малоінвазивні скринінгові дослідження щодо ймовірної наявності в них гіпоксичних ускладнень.

Усе вищезазначене обумовило мету дослідження – удосконалення алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми, які народились від матерів з ожирінням, на підставі вивчення частоти несприятливих перинатальних наслідків, особливостей фізичного розвитку, а також змін окремих клінічних та метаболічних маркерів у таких немовлят.

Задля реалізації мети було вивчено сучасні погляди на причинно-наслідкові зв'язки, зокрема генетичні, між наявністю ожиріння в матері та станом здоров'я передчасно народжених дітей; з'ясовано антропометричні дані та особливості захворюваності передчасно народжених немовлят, які народились від жінок з ожирінням; встановлено зв'язки між материнським ожирінням із частотою

розвитку внутрішньоутробної гіпоксії плода та надлишкового росту; вивчено особливості обміну азоту за рівнем нітратів та нітритів у сечі, а також відсоткову кількість немовлят із поліморфним геном; розроблено алгоритм раннього виявлення порушень фізичного розвитку шляхом оцінювання за шкалами ВООЗ, що співвідносять масу до довжини тіла при народженні, а також алгоритм спостереження за такими дітьми.

Дослідження було проведено у два етапи. На *першому етапі* проведено ретроспективне когортне дослідження, в яке включено усіх жінок ($n=15\ 173$), які народжували впродовж 2021-2022 р.р. в акушерських стаціонарах Полтавської області. До основної групи увійшли матері з ожирінням ($n=15\ 15$), а до групи порівняння – матері без ожиріння ($n=13\ 658$). Зі свого боку жінок основної групи залежно від ступеня ожиріння було розподілено на 3 підгрупи. Перша підгрупа – матері ($n=10\ 06$) з ожирінням I ст., друга підгрупа – жінки ($n=377$) з ожирінням II ст. та третя підгрупа – матері жінки ($n=132$) з ожирінням III ст.

На *другому етапі* проведено проспективне дослідження «випадок-контроль», в яке включено 243 передчасно народжені дитини, які лікувались впродовж 2020-2022 рр. у Полтавській обласній клінічній лікарні імені М.В. Скліфосовського. Було сформовано дві групи, до основної групи увійшли 75 передчасно народжених немовлят (гестаційний вік (ГВ) $Me=35$ тижн. ($Q_1=33$ тижн.; $Q_3=36$ тижн.); маса при народженні $Me=2510$ г ($Q_1=2090$ г; $Q_3=3090$ г), а до групи порівняння – 168 їх немовлят (гестаційний вік (ГВ) $Me=33$ тижн. ($Q_1=32$ тижн.; $Q_3=35$ тижн.); маса при народженні ($Me=2035$ г ($Q_1=1585$ г; $Q_3=2350$ г).

Вивчено клініко-антропометричні дані дітей, зокрема стан немовлят при народженні, фізичний розвиток за шкалами Фентона, співставлення маси до довжини тіла та індексу маси тіла ВООЗ із визначенням середніх значень,

перцентилей та показника Z (стандартного відхилення); проаналізовано захворюваність упродовж неонатального періоду; стан гемодинаміки за клінічними та ехокардіографічними показниками, особливості ентерального та парентерального харчування впродовж раннього неонатального періоду, особливості обміну оксиду азоту (за даними рівня нітратів та нітритів у сечі) та внесок поліморфного генотипу 4aa/4ab eNOS у розвиток гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою стандартних методів описової статистики та простого й множинного логістичного регресійного аналізу, зокрема за Пуасоном (розраховували Coef. та його 95% ДІ). Усі результати вважали вірогідними, якщо $p < 0,05$. Прогностичну цінність анамнестичних, метаболічних та інших показників оцінювали за допомогою ROC-кривої, визначаючи площу під нею за допомогою пакета прикладних програм STATA 14.0.

За підсумками епідеміологічного дослідження показано, що ожиріння констатовано у 9,98% матерів, серед них 66% мали ожиріння I ст., 25% – ожиріння II ст. та 9% матерів – ожиріння III ст. На тлі сталої відсоткової кількості жінок з ожирінням і цілому (9,68 % жінок у 2021 році та у 10,3 % жінок у 2022 році), достовірно збільшились відсоткова кількість матерів з II ст. ожиріння на тлі сталих значень відсоткової кількості матерів з I та III ст. Ожиріння матері достовірно асоціюється з розвитком у неї низки перинатальних несприятливих наслідків, зокрема гіпертензійних станів, прееклампсії, гестаційного діабету), і, відповідно, частотою застосування операції кесаревого розтину, тобто станів, які впливають на стан плода, при цьому шанси матері мати вказані стани збільшуються зі ступенем ожиріння.

У жінок з ожирінням, порівняно до жінок без ожиріння, вагітність достовірно частіше закінчувалась внутрішньоутробною загибеллю плода (0,79%

проти 0,43%, $p=0,051$), внутрішньоутробною гіпоксією плода (9,57% проти 7,92%, $p=0,026$) та надлишковим ростом плода (12,8% проти 5,73%, $<0,001$). Шанси вагітної мати внутрішньоутробну загибель плода збільшуються зі ступенем ожиріння жінки (у жінок із I ст. ожиріння ВШ 2,08, а у жінок із III ст. ожиріння – уже 3,54).

Установлено прямий вплив ожиріння матері на розвиток внутрішньоутробної гіпоксії плода, що підтверджується достовірним прямим зв'язком (за множинним регресійним логістичним аналізом) між даними станами (ВШ 1,24, $p=0,025$) поряд із дією інших чинників, а саме, інфекції амніотичної рідини (ВШ 3,46, $p<0,001$) та недостатнього росту плода (ВШ 3,18, $p<0,001$). Доведено також вплив ожиріння матері на розвиток надлишкового росту плода (ВШ 2,16, $<0,001$), поряд із дією інших материнських чинників, а саме анемії під час вагітності (ВШ 1,24, $p=0,007$), надмірного збільшення ваги за вагітність (ВШ 5,73, $p=0,004$), гестаційного набряку та протеїнурії без гіпертензії (ВШ 1,61, $p=0,001$), а також застосуванням інструментальних технологій, зокрема індукції пологів (ВШ 1,57, $p <0,001$), стимуляції пологів (ВШ 1,57, $p <0,001$), застосування операції кесаревого розтину (ВШ 1,91, $<0,001$) та вакуум-екстракції (ВШ 1,61, $p=0,013$). Отже, ожиріння матері прямо через метаболічні зміни та опосередковано через застосування інструментальних технологій впливає на стан передчасно народженої дитини при народженні. При цьому саме внутрішньоутробна гіпоксія плода може бути ятрогенною причиною передчасного народження немовлят.

Подальші наші дослідження показали, що оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині була достовірно більшою у дітей основної групи, ніж у дітей групи порівняння ($6,82\pm 0,12$ балів проти $6,2\pm 0,11$ балів, $p=0,0004$), хоча показники кислотно-лужного стану (рН та ВЕ) при цьому достовірно не відрізнялися, що може свідчити, на нашу думку, про суб'єктивність оцінювання передчасно

народжених немовлят за шкалою Апгар лікарями. Водночас гемодинамічні (клінічні та ехокардіографічні) показники у дітей обстежених груп практично не відрізнялися, крім вищої ЧСС у дітей, які народились від матерів з ожирінням, і середнє значення якої було на межі верхньої межі норми ($159,25 \pm 3,15$ уд. за хв., проти $151,69 \pm 1,10$ уд. за хв., $p=0,036$).

Найчастішою патологією серед немовлят обстежених груп виявилися синдром дихальних розладів (50,0% немовлят основної групи та 34,8% немовлят групи порівняння, $p=0,143$), гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (44,0% та 42,8%, $p=0,868$) та знижена толерантність до ентерального харчування (12,0% та 17,26%, $p=0,297$), тобто стани, у патогенезі яких, згідно з науковими джерелами, відіграє судинний компонент. Тому проаналізовано особливості обміну оксиду азоту за рівнем нітратів та нітритів у сечі й частотою виявлення поліморфного генотипу 4aa/4ab гену eNOS. Наше дослідження виявило відсутність достовірних відмінностей у рівнях нітратів, нітритів у сечі та в розподілі поліморфного варіанта гену eNOS у передчасно народжених немовлят залежно від наявності або відсутності ожиріння в матері

Вивчення особливостей ентерального харчування в дітей обстежених груп продемонструвало досить низький рівень застосування грудного вигодовування у цієї когорти пацієнтів (69,1% немовлят основної групи та 74,9% немовлят групи порівняння, $p=0,226$), високий рівень призначення часткового парентерального харчування (відповідно, 63,2% немовлят та 68,6% немовлят, $p=0,258$), початок ентерального харчування пізніше за першу добу ($1,22 \pm 0,08$ доба проти $1,54 \pm 0,11$ доби, $p=0,032$) та доба переведення немовлята його повний об'єм пізніше за 6 добу ($6,53 \pm 1,26$ доба проти $7,25 \pm 0,44$ доби, $p=0,597$).

Зважаючи на дані, отримані під час виконання першого етапу, щодо частоти розвитку у плодів затримки або надлишкового росту значну увагу приділено оцінюванню фізичного розвитку немовлят. Наразі в Україні діють

стандарти оцінювання передчасно народжених немовлят за шкалою Фентона, яка дозволяє оцінити відповідність окремо маси, довжини тіла та обвіду голови гестаційному вікові і визначити немовлят завеликих або замалих до гестаційного віку. Але ця шкала не дає змогу виявити безпосередньо немовлят із надмірною вагою або із затримкою фізичного розвитку. Підтвердженням є цього відсутність достовірних відмінностей у кількості немовлят із масою завеликою до ГВ (> 90‰) від кількості дітей з довжиною завеликою до ГВ (> 90‰) – відповідно 30,7% проти 36,7%, $p=0,195$), та у кількості немовлят з масою та довжиною, що не відповідають ГВ(<10%) – відповідно 0% проти 4,0%, $p=0,305$.

Наведені показники стали підґрунтям до удосконалення наявного алгоритму спостереження за передчасно народженими немовлятами, які народились від матерів з ожирінням, при цьому основну увагу було приділено саме удосконаленню оцінювання фізичного розвитку шляхом порівняння ефективності застосування двох шкал – шкали ВООЗ співставлення маси до довжини тіла та ІМТ, порівняно зі шкалою Фентона. Дослідження показало, що в групі передчасно народжених немовлят (з довжиною ≥ 45 см) від матерів з ожирінням:

- відсоткова кількість немовлят завеликих до ГВ за шкалою Фентона (30,67%) є достовірно більшою, ніж відсоткова кількість немовлят із надмірною масою (>90‰) за шкалою співставлення маси до довжини (4,92%, $<0,001$); та відсоткова кількість немовлят із надмірною масою (>85‰) оціненої за ІМТ (6,67%, $<0,001$);
- відсутність немовлят замалих до ГВ за шкалою Фентона проти 49,18% немовлят із затримкою розвитку (<10‰) за шкалою співставлення маси до довжини ($<0,001$) та проти 61,33% немовлят із затримкою розвитку (<10‰) за ІМТ ($p<0,001$).

Отже, оцінювання передчасно народжених немовлят тільки за шкалою Фентона має ризики щодо неідентифікації немовлят із затримкою росту, та гіпердіагностиці кількості немовлят із надмірною вагою, унаслідок чого з одного боку можуть неправильно визначатися харчові, зокрема енергетичні потреби дитини, а з іншого – невіднесення дитини до групи ризику щодо розвитку в неї раннього дитячого ожиріння. Подібні дані отримані і при оцінюванні Z показника за трьома шкалами.

Показано, що в немовлят вища перцентиль показника співвідношення маси до довжини за Z-шкалою асоціюється за регресійним аналізом за Пуасоном (після корекції на ГВ) з більшим середнім АТ на першу добу життя (Coef.0,02, $p=0,031$); а нижчий ІМТ асоціюється на рівні достовірності $p<0,1$ зі зниженою толерантністю до ентерального харчування (ВШ 0,84 (95% ДІ 0,69-1,03). При цьому чим менше ІМТ, тим пізніше розпочинається ЕХ (coef за Піросоном -0,066(95% ДІ -0,124- (-0,008), $p=0,25$ (після корекції на ГВ).

Доведено роль обміну оксиду азоту у патогенетичних шляхах розвитку гіпоксичного ураження ЦНС у передчасно народжених дітей внаслідок внутрішньоутробної гіпоксії – стану, який достовірно частіше виявляється у жінок з ожирінням, що було показано в нашому ретроспективному когортному дослідженні. Так, виявлено достовірну більшу відсоткову кількість немовлят з поліморфним генотипами 4aa/4ab у групі немовлят із гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи (ГІУ ЦНС), ніж у немовлят без ГІУ ЦНС (47,83% проти 26,19%, $p=0,006$), а ВШ мати ГІУ ЦНС становить 3,24 (95% ДІ 1,57-6,67), $p=0,001$. У немовлят з ГІУ рівень нітратів та нітритів у сечі був достовірно вищим за їх рівень у передчасно народжених немовлят без ГІУ ЦНС, зокрема рівень нітратів у сечі становив $4,94\pm 0,35$ нмоль/л проти $3,37\pm 0,36$ нмоль/л ($p=0,02$) та рівень нітритів $2,03\pm 0,16$ нмоль/л проти $1,33\pm 0,17$ нмоль/л ($p=0,04$). Прогностичні коефіцієнти визначення нітратів/нітритів у сечі щодо

ідентифікації ГГУ ЦНС становили відповідно 0,35 ($p=0,002$) та 0,72 ($p=0,004$).

Операційні характеристики визначення нітратів та нітритів у сечі виявились досить високими, що свідчить про інформативність даних малоінвазивних методів дослідження. Так, чутливість визначення нітратів становила 81,25%, а визначення нітритів 77,08%; специфічність, відповідно 66,67% та 60,61%, позитивне предиктивне значення – 78,0% та 74%, негативне предиктивне значення – 70,97% та 64,52%, площа під ROC кривою 0,7648 (95% ДІ 0.59-0.80), $p=0,004$ та 0,7551 (95% 0.60-0.83), $p=0,003$. Достовірної різниці між площею над ROC кривою щодо визначення нітратів та площею над ROC кривою щодо визначення нітритів нами не виявлено ($p=0,872$). При цьому визначене референтне значення вмісту нітратів ($\geq 2,73$ нмоль/л), при якому констатовано найвищу чутливість (81,25%) та специфічність (57,58%).

Досі дискусійним залишається питання щодо призначення пробіотиків так званим пізнім передчасно народженим немовлятам. Зважаючи на огляд сучасних рекомендацій, нашу участь у національному дослідженні (2021 р.) щодо визначення ефективності призначення пробіотиків у передчасно народжених немовлят, а також результати наших досліджень щодо поширеності зниженої толерантності до ентерального харчування та кількості немовлят із затримкою фізичного розвитку при оцінюванні за шкалою співставлення маси до довжини та ІМТ, ми вважаємо за потрібне призначати таким передчасно народженим немовлятам пробіотики з метою профілактики розвитку низки ускладнень притаманних передчасно народженим дітям.

Отримані результати дозволили розширити наукові знання щодо впливу материнського ожиріння на перинатальні наслідки та фізичний розвиток і стан здоров'я передчасно народжених немовлят й визначити профіль ключових факторів ризику гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС та роль обміну азоту в його розвитку, підкреслюючи єдність та послідовність комплексної дії анте-

/інтранатальних та постнатальних чинників у розвитку порушень фізичного розвитку передчасно народжених немовлят та гіпоксичного ураження ЦНС.

Стратегія оптимізації допомоги передчасно народженим дітям, які народились від матерів із МС, має бути комплексною і ґрунтуватись на результатах детального анамнестичного, клінічного та метаболічного моніторингу. Тому до алгоритму спостереження за станом передчасно народженої дитини, яка народилась від матерів з ожирінням одразу після народження пропонується включити:

- оцінювання фізичного розвитку передчасно народженої дитини за Z-шкалою ВООЗ співставлення маси до довжини та включення немовлят в групи ризику щодо подальшого розвитку ожиріння в разі значень оцінювання за шкалою $>90\%$ або показника $z > 2,5$, а також щодо розвитку затримки фізичного розвитку - у разі $<10\%$ або та $z < -2,5$;
- контроль АТ упродовж раннього неонатального періоду в немовлят із відхиленнями у фізичному розвитку;
- скринінг нітратів та нітритів у сечі на 1 добу життя;
- визначення поліморфізму генів eNOS у пацієнтів із відхиленнями у фізичному розвитку;
- призначення пробіотиків при зниженій толерантності до ЕХ;
- заходи з підтримки природного вигодовування.

Ініціювати перед МОЗ внесення показників фізичного розвитку з розрахунком ІМТ та Z (стандартного відхилення) до електронних медичних записів.

Ключові слова: Ожиріння, передчасно народжені діти, ускладнення, гіпоксія плода, нітрати та нітроти, ген eNOS, фактори ризику, гемодинаміка, алгоритм спостереження, неонатальний період, неонатальна захворюваність,

фізичний розвиток, гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, ендотеліальна дисфункція, кишкова мікробіота.

SUMMARY

Sliusarieva A.V. «Improvement of the algorithm for monitoring preterm infants born to obese mothers». – Qualification research work on a manuscript basis.

The dissertation for the academic degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 Medicine (branch of knowledge 22 Healthcare). – Poltava State Medical University of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Poltava, 2023.

The dissertation is devoted to addressing the scientific challenge of optimizing medical care for preterm infants born to obese mothers. The central focus involves improving the observation algorithm through the study of the frequency of perinatal outcomes associated with the child's condition at birth. The research also explores the peculiarities of physical development and the health status of infants during the early neonatal period, as well as the changes in certain clinical and metabolic markers.

In the 21st century, obesity has become one of the most important health problems in many countries around the world, as the burden of diseases associated with this condition is growing. There is an increasing number of scientific papers on the prevalence of obesity among women of reproductive age, pregnant women, children, and adolescents. In recent years, special attention has been paid to the prevalence of obesity in children under 2 years of age, as up to 8.1% of these infants are obese, according to researchers.

Numerous multidisciplinary studies have been conducted to date, proving the link between maternal obesity and adverse outcomes in infants, including macrosomia, respiratory distress syndrome, and impaired cardiovascular and nervous system development. However, these conditions have been well studied in the cohort of full-term infants, and not enough in the cohort of preterm infants.

Despite the achievements of fundamental science, the results of clinical trials and many years of practical experience, there are still many controversial and unresolved issues regarding the complex effect of obesity on the adaptation of preterm infants, in whom most metabolic and pathophysiological processes are immature. In particular, the ways of detecting physical development disorders among preterm infants and the frequency of adverse consequences, including hypoxic CNS damage, remain unclear. There are no sensitive markers for accurately predicting the development of this complication and the contribution of genetic determinants. Furthermore, the lack of algorithms for the early detection of physical development disorders and the monitoring of preterm infants born to obese mothers is evident. This is due to the fact that the current orders of the Ministry of Healthcare do not have scales for evaluating physical development, which compare the body weight to length, and accordingly allow identifying infants with the highest risks and the greatest deviations in physical development. Moreover, there are no minimally invasive screening studies regarding the probable presence of hypoxic complications.

The aforementioned considerations have set the direction for the study's objective: enhancing the monitoring algorithm for preterm infants born to obese mothers. This improvement is grounded in an exploration of the frequency of adverse perinatal consequences, the features of physical development, and the changes in specific clinical and metabolic markers within this contingent of neonates.

To achieve this objective, the author studied the current views and opinions on the cause-and-effect relationships, including genetic ones, between maternal obesity and the health status of preterm infants. The study found anthropometric data and morbidity of preterm infants born to obese women and established the links between maternal obesity and the incidence of fetal hypoxia and overweight. The research identified the peculiarities of nitrogen oxide metabolism by the level of nitrates and nitrites in urine, as well as the percentage of infants with a polymorphic gene eNOS.

The author designed an algorithm for the early detection of physical development disorders through the assessment using WHO scales that correlate body weight to body length at birth, as well as an algorithm for monitoring such children.

The research was conducted in two stages. The first stage was a retrospective cohort study that included all women (n=15.173) who gave birth in 2021-2022 at obstetric hospitals in Poltava region. The main group included obese mothers (n=1515), and the comparison group included mothers without obesity (n=13.658). In turn, the women in the main group were divided into 3 subgroups depending on the degree of obesity. The first subgroup consisted of mothers (n=1006) with grade I obesity, the second subgroup consisted of women (n=377) with grade II obesity, and the third subgroup consisted of mothers (n=132) with grade III obesity.

In the second stage, a prospective case-control study was conducted, which included 243 preterm infants who underwent treatment in 2020-2022 at M.V. Sklifosovskyi Poltava Regional Clinical Hospital. Two groups were formed, the main group included 75 preterm infants (gestational age (GA) Me=35 weeks (Q₁=33 weeks; Q₃=36 weeks); birth weight Me=2510 g (Q₁=2090 g; Q₃=3090 g), and the comparison group included 168 preterm infants (gestational age (GA) Me=33 weeks (Q₁=32 weeks; Q₃=35 weeks); birth weight Me=2035 g (Q₁=1585 g; Q₃=2350 g).

The clinical and anthropometric data of children were studied, including the condition of infants at birth, physical development according to Fenton scales, WHO weight-for-length and BMI scales with the determination of mean values, percentiles and z-score (standard deviation), and morbidity during the neonatal period; hemodynamic state according to clinical and echocardiographic parameters, features of enteral and parenteral nutrition during the early neonatal period, features of nitric oxide metabolism (according to the level of nitrates and nitrites in the urine) and the contribution of the polymorphic genotype4aa/4ab of eNOS to the development of hypoxic CNS damage.

Statistical processing of the data was performed using standard methods of descriptive statistics and simple and multiple logistic regression analysis, including Poisson (Coef. and its 95% CI were calculated). All results were considered significant if $p < 0.05$. The prognostic value of anamnestic, metabolic and other parameters was assessed using the ROC curve, determining the area under it using the STATA 14.0 software package.

The results of the epidemiological study showed that 9.98% of mothers were diagnosed with obesity, of whom 66% had grade I obesity, 25% had grade II obesity, and 9% had grade III obesity. Against the background of a stable percentage of women with obesity in general (9.68% of women in 2021 and 10.3% of women in 2022), the percentage of mothers with grade II obesity increased significantly against the background of stable values of the percentage of mothers with grade I and grade III obesity. Maternal obesity is significantly associated with the development of a number of perinatal adverse outcomes, including hypertension, pre-eclampsia, gestational diabetes, and, accordingly, the frequency of cesarean section, i.e., conditions that affect the fetus, and the chances of a mother having these conditions increase with the degree of obesity.

In obese women, compared with non-obese women, pregnancy significantly more often ended in intrauterine death (0.79% vs. 0.43%, $p=0.051$), fetal hypoxia (9.57% vs. 7.92%, $p=0.026$) and fetal excessive growth (12.8% vs. 5.73%, <0.001). The chances of a pregnant woman having an intrauterine death increase with the degree of obesity (in women with grade I obesity, the OR is 2.08, and in women with grade III obesity, it is already 3.54).

The direct influence of maternal obesity on the development of fetal hypoxia was established, which is confirmed by a significant direct relationship (according to multiple regression logistic analysis) between these conditions (OR 1.24, $p=0.025$) along with the effect of other factors, namely, amniotic fluid infection (OR 3.46,

$p < 0.001$) and fetal poor growth (OR 3.18, $p < 0.001$). Maternal obesity has also been shown to influence the development of fetal excessive growth (OR 2.16, < 0.001), along with the effect of other maternal factors, namely anemia during pregnancy (OR 1.24, $p = 0.007$), excessive weight gain during pregnancy (OR 5.73, $p = 0.004$), gestational edema and proteinuria without hypertension (OR 1.61, $p = 0.001$), as well as the use of instrumental technologies, in particular, induction of labor (OR 1.57, $p < 0.001$), stimulation of labor (OR 1.57, $p < 0.001$), cesarean section (OR 1.91, < 0.001) and vacuum extraction (OR 1.61, $p = 0.013$). Thus, maternal obesity directly through metabolic changes and indirectly through the use of instrumental technologies affects the condition of a preterm infant at birth. At the same time, it is fetal hypoxia that can be an iatrogenic cause of preterm birth.

Our further studies showed that the Apgar score was significantly higher in children of the main group than in children of the comparison group (6.82 ± 0.12 points vs. 6.2 ± 0.11 points, $p = 0.0004$), although the acid-base status (pH and BE) did not differ significantly, which may indicate, in our opinion, the subjectivity of the Apgar score of preterm infants by doctors. At the same time, hemodynamic (clinical and echocardiographic) parameters in children of the study groups virtually did not differ, except for a higher heart rate in children born to obese mothers, and the mean value of which was at the upper limit of the norm (159.25 ± 3.15 beats per minute, vs. 151.69 ± 1.10 beats per minute, $p = 0.036$).

The most frequent pathology among infants in the study groups were respiratory disorders (50.0% of infants in the main group and 34.8% of infants in the comparison group, $p = 0.143$), hypoxic CNS damage (44.0% and 42.8%, $p = 0.868$) and food intolerance (12.0% and 17.26%, $p = 0.297$), i.e., conditions in whose pathogenesis, according to scientific sources, the vascular component plays an important role. Therefore, we analyzed the peculiarities of nitric oxide metabolism by the level of nitrates and nitrites in urine and the frequency of detection of the

polymorphic genotype 4aa/4ab of the eNOS gene. Our study revealed no significant differences in the levels of nitrate and nitrite in urine and in the distribution of the eNOS gene polymorphic variant (4aa|4ab) in preterm infants depending on the presence or absence of maternal obesity

The study of enteral nutrition in children of the study groups demonstrated a rather low level of breastfeeding in this cohort of patients (69.1% of infants in the main group and 74.9% of infants in the comparison group, $p=0.226$), a high level of partial parenteral nutrition (63.2% of infants and 68.6% of infants, respectively, $p=0.258$), the beginning of enteral nutrition later than the first day (1.22 ± 0.08 days vs. 1.54 ± 0.11 days, $p=0.032$) and the day of transferring infants to its full volume later than on day 6 (6.53 ± 1.26 days vs. 7.25 ± 0.44 days, $p=0.597$).

Given the data obtained during the first stage on the incidence of fetal growth retardation or overgrowth, considerable attention is paid to the assessment of infant physical development. Currently, Ukraine has standards for assessing preterm infants using the Fenton scales, which allow for the assessment of weight, length and head circumference for gestational age and the identification of infants who are too large or too small for gestational age. However, this scale does not directly identify overweight infants or those with physical developmental delays. This is confirmed by the absence of significant differences in the number of infants with a weight too large for the GA ($> 90\%$) from the number of children with a length too large for the GA ($> 90\%$) – 30.7% versus 36.7%, respectively, $p=0.195$), and in the number of infants with weight and length that do not correspond to GA ($<10\%$) – 0% vs. 4.0%, respectively, $p=0.305$.

The above became the basis for improving the existing algorithm for monitoring preterm infants born to obese mothers, with the main focus on improving the assessment of physical development by comparing the effectiveness of using two scales – the WHO weight-for-length and BMI scales, compared to the Fenton scale.

The study showed the following features in the group of preterm infants (≥ 45 cm in length) born to obese mothers:

- the percentage of infants too large for gestational age by Fenton's scale (30.67%) was significantly higher than the percentage of overweight infants ($>90\%$) by weight-for-length scale (4.92%, <0.001); and the percentage of overweight infants ($>85\%$) estimated by BMI (6.67%, <0.001);

- the absence of infants too small for gestational age by Fenton's scale versus 49.18% of infants with developmental delay ($<10\%$) by weight-for-length scale (<0.001) and versus 61.33% of infants with developmental delay ($<10\%$) by BMI ($p<0.001$).

Thus, assessment of preterm infants using only the Fenton score has risks of not identifying neonates with growth retardation and overdiagnosing the number of overweight infants, which may result in incorrect nutritional needs, including energy needs, of the child, and, on the other hand, in not classifying the child as a risk group for early childhood obesity. Similar data were obtained when assessing the z-score on three scales.

It has been shown that in infants, the highest percentile of the weight-to-length ratio on the z-score is associated with higher mean blood pressure on the first day of life (Coef.0.02, $p=0.031$) according to Poisson regression analysis (after adjustment for GA); and lower BMI is associated with food intolerance at a level of significance of $p<0.1$ (OR 0.84 (95% CI 0.69-1.03). At the same time, the lower the BMI, the later the onset of endometrial disease – Pearson's coef -0.066 (95% CI -0.124- (-0.008), $p=0.25$ (after adjustment for GA).

The role of nitric oxide exchange in the pathogenetic pathways of hypoxic damage to the central nervous system in preterm infants due to intrauterine hypoxia has been proven, a condition that is significantly more common in obese women, as shown in our retrospective cohort study. Thus, we found a significantly higher

percentage of neonates with the 4aa/4ab polymorphic genotype in the group of infants with hypoxic-ischemic damage than in neonates without it (47.83% vs. 26.19%, $p=0.006$), and the OR for having hypoxic-ischemic damage was 3.24 (95% CI 1.57-6.67), $p=0.001$. In infants with hypoxic-ischemic damage, urinary nitrate and nitrite levels were significantly higher than in preterm infants without hypoxia, in particular, urinary nitrate levels were 4.94 ± 0.35 nmol/l versus 3.37 ± 0.36 nmol/l ($p=0.02$) and nitrite levels were 2.03 ± 0.16 nmol/l versus 1.33 ± 0.17 nmol/l ($p=0.04$). The predictive coefficients of urinary nitrate/nitrite determination for the identification of hypoxic CNS damage were 0.35 ($p=0.002$) and 0.72 ($p=0.004$), respectively.

The operational characteristics of the determination of nitrates and nitrites in urine were quite high, which indicates the informative value of these minimally invasive research methods. Thus, the sensitivity of nitrate determination was 81.25%, and that of nitrite determination was 77.08%; specificity – 66.67% and 60.61%, respectively, positive predictive value – 78.0% and 74%, negative predictive value – 70.97% and 64.52%, area under the ROC curve 0.7648 (95% CI 0.59-0.80), $p=0.004$ and 0.7551 (95% 0.60-0.83), $p=0.003$. We did not find a significant difference between the area under the ROC curve for nitrate determination and the area under the ROC curve for nitrite determination ($p=0.872$). At the same time, a reference value for nitrate content (≥ 2.736 nmol/l) was determined, at which the highest sensitivity (81.25%) and specificity (57.58%) were observed.

The issue of prescribing probiotics to so-called late preterm infants is still controversial. Taking into account the review of current recommendations, our participation in a national study (2021) that determined the effectiveness of probiotics in preterm infants, as well as based on the results of our research on the prevalence of food intolerance and the number of infants with physical developmental delays as measured by the weight-for-length and BMI scales, we consider it necessary to prescribe probiotics to such preterm infants. This approach aims to prevent the

development of a number of complications inherent in preterm infants.

The obtained results have broadened our scientific understanding of the influence of maternal obesity on perinatal outcomes, as well as the physical development and health status of preterm infants. This exploration has enabled the identification of key risk factors for hypoxic CNS damage, emphasizing demonstrating the role of nitrogen oxide metabolism in its development. Our findings underscore the unity and consistency of the complex action of ante-/intrauterine and postnatal factors in physical development disorders in preterm infants and hypoxic CNS damage.

The strategy for optimizing care for preterm infants born to mothers with metabolic syndrome should be comprehensive and based on the results of detailed anamnestic, clinical and metabolic monitoring. Therefore, the algorithm for monitoring the condition of a preterm infant born to obese mothers immediately after birth should include:

- assessment of physical development of a preterm infant according to the WHO weight-for-length z-score and inclusion of neonates in the risk group for further development of obesity in case of a score $>90\%$ or z-score >2.5 , and for development of physical developmental delay in case of $<10\%$ or $z < -2.5$;

- blood pressure control during the early neonatal period in infants with physical developmental disorders;

- determination of glucose

- screening of nitrates and nitrites in urine on the 1st day of life;

- determination of eNOS gene polymorphism in patients with physical developmental disorders;

- prescribing probiotics in case of food intolerance;

- measures to support breastfeeding.

It is necessary to initiate with the Ministry of Healthcare the inclusion of

physical development indicators with the calculation of BMI and z-score (standard deviation) in electronic medical records.

Keywords: Obesity, preterm infants, complications, fetal hypoxia, nitrates and nitrites, eNOS gene, risk factors, hemodynamics, observation algorithm, neonatal period, neonatal morbidity, physical development, hypoxic-ischemic damage of the central nervous system, endothelial dysfunction, intestinal microbiota.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Слюсарєва А.В. Характеристика ліпідного спектру у пізніх недоношених та доношених немовлят, які народились завеликими до гестаційного віку, від матерів з ожирінням. *Вісник ВДНЗУ УМСА Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2020. Т.20, № 2. – С.90 – 95.. (Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку.)

2. Слюсарєва А.В. Асоціації між метаболічними факторами ризику в матері та передчасним народженням завеликої до гестаційного віку дитини. *Вісник ВДНЗУ УМСА Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2021;Т.21, №2 С.82 – 86. (Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку.)

3. Шунько Є.Є., Слюсарєва А.В., Павлишин Г.А., Колоскова О.К., Власова О.В., Олексюк В.М., Банасевич В.В., Гомон Р.О., Васьківська В.П., Носова І.О., Шевчук О.В., Риловникова Т.П. Пробіотики у передчасно народжених дітей. Існуюча практика в Україні та відкриті питання щодо їх застосування. *"Здоров'я дитини"* Т. 16, №8, 2021; С. 19-29. (Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку.)

Статті, що надруковані у виданнях науково-метричної бази Scopus, Web of Science:

4. Слюсарєва А.В., Ковальова О.М., Похилько В.І. Вплив ожиріння на ранні перинатальні наслідки у жінок та захворюваність їх передчасно народжених дітей. *Світ медицини та біології*– 2022. – Том 78, номер 4. – С. 80-84. (Web of Science). *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку.)*

5. Valeriy I. Pokhylko, Olena M. Kovalova, Svitlana M. Tsvirenko, Yuliia I. Cherniavska, Halyna O. Soloiova, Oksana V. Yakovenko, Anastasia V./Sliusarieva/ Electrocardiographic changes in newborns from mothers with metabolic syndrome. *Wiadomości Lekarskie*, VOLUME LXXIV, ISSUE 6, JUNE 2021P.1349-1355. (Scopus). *Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку.)*

6. Kovalova O.M., Cherniavska Yu.I., Pokhylko V.I., Akimov O.Ye., Sliusareva A.V. The effect of eNOS gene polymorphism and nitric oxide metabolism indicators on the neonatal consequences in premature babies born from mothers with metabolic syndrome. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. Т.ХІІІ, №3(49), 2023. (Scopus). *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку.)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Муратова О. В., Климчук Ю. Ю., Слюсарєва А. В. Ефективність застосування системи інфекційного контролю з опцією електронного епідеміологічного моніторингу в зниженні катетер-асоційованих інфекцій серед новонароджених. *Медична наука-2018*. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених. 16 лист. 2018 р. Полтава. С. 22-23.

(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено матеріали до друку.)

Наукові праці, які додатково розкривають зміст дисертації:

8. Знаменська Т.К., Похилько В.І. (0675307770), Ковальова О.М., Соловйова Г.О., Чернявська Ю.І., Слюсарєва А.В. Спосіб діагностики пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей. *Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір*. 10 грудня 2018р. *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено науковий твір до друку.)*

9. Ковальова О.М., Похилько В.І., Артѣмова Н.С., Чернявська Ю.І., Слюсарєва А.В. Внутрішньошлуночкові крововиливи в неонатології: прогнозування виникнення летальних випадків у ПНД. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. – 2019. – Т.IX, № 1 (31). – С.16 – 22. *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку.)*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ	27
ВСТУП	29
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ВПЛИВ ОЖИРІННЯ МАТЕРІ НА СТАН ЗДОРОВ'Я ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ І ЧИННІ ПРАКТИКИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ТАКИМИ ДІТЬМИ В РАННІЙ НЕОНАТАЛЬНИЙ ПЕРІОД	39
1.1. Епідеміологія ожиріння серед вагітних і частота ранніх несприятливих наслідків	39
1.2. Зміни метаболізму вагітної з ожирінням із точки зору впливу на плід	41
1.3. Вплив ожиріння матері на перинатальні наслідки і зміни метаболізму в плода	47
1.4. Вплив ожиріння матері на формування мікробіоти в новонароджених	54
1.5. 1.5. Спостереження і профілактика ускладнень, пов'язаних з ожирінням у матері, у новонароджених та дітей	60
Висновки до розділу 1.....	62
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	63
2.1. Загальна організація і дизайн дослідження	63
2.2. Стандартні клінічні, інструментальні та лабораторні методи дослідження	70
2.3. Спеціальні дослідження.	73
2.4. Статистичні методи і статистичний аналіз отриманих результатів дослідження	76

2.5. Дотримання вимог біоетики	77
РОЗДІЛ 3. ЧАСТОТА РОЗВИТКУ НЕСПРИЯТЛИВИХ ПЕРИНАТАЛЬНИХ НАСЛІДКІВ У МАТЕРІВ З ОЖИРІННЯМ І ЇХНІХ НЕМОВЛЯТ	79
3.1. Частота ускладнень вагітності й пологів, що впливають на стан немовлят, залежно від наявності або відсутності в матері ожиріння	80
3.2. Частота ускладнень зі сторони плода залежно від наявності або відсутності в матері ожиріння	102
3.2.1. Зв'язок між внутрішньоутробною гіпоксією плода і материнськими чинниками	104
3.2.2. Зв'язок між надлишковим ростом плода і материнськими чинниками	109
Висновки до розділу 3	113
РОЗДІЛ 4. ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК І СТАН ЗДОРОВ'Я ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ, ЯКІ НАРОДИЛИСЬ ВІД МАТЕРІВ З ОЖИРІННЯМ	116
4.1. Фізичний розвиток передчасно народжених немовлят залежно від наявності або відсутності ожиріння в матері	116
4.2. Стан здоров'я передчасно народжених немовлят залежно від наявності або відсутності ожиріння в матері	123
Висновки до розділу 4	130
РОЗДІЛ 5. ОБҐРУНТУВАННЯ ВДОСКОНАЛЕНОГО АЛГОРИТМУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИМИ ДІТЬМИ, ЯКІ НАРОДИЛИСЬ ВІД МАТЕРІВ З ОЖИРІННЯМ	134
5.1. Обґрунтування включення в алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми розширеного оцінювання	135

фізичного розвитку немовлят за шкалами ВООЗ	
5.1.1. Порівняльний аналіз ефективності розширеного оцінювання фізичного розвитку немовлят за шкалами ВООЗ у виявленні немовлят із відхиленнями фізичного розвитку	135
5.1.2. Асоціації між показниками, що характеризують фізичний розвиток передчасно народжених немовлят та їхню гемодинаміку впродовж раннього неонатального періоду	142
5.1.3. Зв'язок між порушенням фізичного розвитку та зниженою толерантністю до ентерального харчування у передчасно народжених немовлят	144
5.2. Роль обміну оксиду азоту при гіпоксичних станах і обґрунтування включення скринінгового дослідження нітратів у сечі в алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми	145
Висновки до розділу 5	149
ВИСНОВКИ.....	153
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	157
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	158
Додаток А. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ І ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ	202
Додаток Б. УПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ	205

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, ТЕРМІНІВ

АГ	—	артеріальна гіпотензія
АлТ	—	аланінамінотрансфераза
АсТ	—	аспартатамінотрансфераза
АТ	—	артеріальний тиск
ВООЗ	—	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВШ	—	відношення шансів
ВШК	—	внутрішньошлуночковий крововилив
ВУГ	—	внутрішньоутробна гіпоксія
ГІУ ЦНС	—	гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС
ГВ	—	гестаційний вік
ДІ	—	довірчі інтервали
ДН	—	дихальна недостатність
ДНК	—	дезоксирибонуклеїнова кислота
ІР	—	інсулінорезистентність
ІМТ	—	індекс маси тіла
КДО	—	кінцевий діастолічний об'єм
КДР	—	кінцево-діастолічний розмір
КСР	—	кінцево-систолічний розмір
МКХ	—	Міжнародна класифікація хвороб
НК 025_21	—	Національний класифікатор. — Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. НК 025_21
НК 026_21	—	Національний класифікатор. Класифікатор медичних інтервенцій
РДС	—	респіраторний дистрес-синдром

САТ	—	систоличний артеріальний тиск
СДР	—	синдром дихальних розладів
СМТ	—	співставлення маси до тіла
СРБ	—	С-реактивний білок
ССЗ	—	серцево-судинні захворювання
ССС	—	серцево-судинна система
ТГ	—	тригліцериди
ФР	—	фактори ризику
ЦНС	—	центральна нервова система
УЗД	—	ультразвукова діагностика
ЧСС	—	частота серцевих скорочень
ШВЛ	—	штучна вентиляція легень
AUROC	—	площа під ROC-кривою
Coef.	—	коефіцієнт зв'язку регресійного аналізу Пуассона
B	—	прогностичний коефіцієнт
Endoplasmic reticulum stress (ER stress)	—	ER-стрес
M	—	середнє значення
Me	—	медіана
O ₂	—	кисень
P	—	ймовірність похибки при відхиленні від нульової гіпотези
Q	—	квартиль
Z	—	показник стандартного відхилення

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

У ХХІ столітті ожиріння стало однією з найгостріших проблем охорони здоров'я в багатьох країнах світу [1-3], оскільки зростає величезний тягар захворювань, пов'язаних із цим станом [4]. Оприлюднюється все більше наукових праць про поширення ожиріння серед жінок репродуктивного віку, вагітних [5], дітей і підлітків [6-8]. Особливу увагу останніми роками привертає поширення ожиріння в дітей до 2 років, оскільки, за даними науковців, до 8,1% дітей віком до 2 років страждають на ожиріння [9]. Вчені свідчать, що без швидкого розв'язання такої багатогранної та поширеної проблеми як ожиріння в дітей і підлітків настане неминуча пандемія довічних ускладнень зі здоров'ям через дитячу надмірну вагу й ожиріння [10].

Питання вивчення частоти перинатальних наслідків у матерів з ожирінням останніми роками привертають пильну увагу. І якщо наслідки для матері вивчено добре [11; 12], то наслідки для плода, дитини за умови її передчасного народження залишаються дискусійними. Так, доведено вплив ожиріння матері й на розвиток макросомії плода [13;14], і на затримку розвитку плода [15;16], але недостатньо досліджень, які б аналізували частоту цієї патології у великих епідеміологічних дослідженнях у когорті передчасно народжених немовлят. Саме ці діти потребують пильної уваги негайно після народження, оскільки негативний вплив ожиріння матері поєднується з морфофункціональною незрілістю органів і систем дитини.

Дитяче ожиріння часто не піддається лікуванню, тому ідентифікація немовлят найвищого ризику і застосування ранніх профілактичних заходів визнано ключем до розв'язання глобальної проблеми дитячого ожиріння [17]. Показано, що важливими факторами ризику ожиріння в дітей віком 2 роки є народження дитини завеликою для гестаційного віку [18;19] і швидкість

збільшення ваги у перший рік [20-23]. Тому вчені наголошують на важливості покращення моніторингу, оцінки й контролю темпів росту немовлят, а також на запровадженні іншої стратегії запобігання ожирінню – застосування профілактичних заходів уже з раннього віку [23].

Передчасно народжені немовлята потребують особливої уваги, оскільки в матерів з ожирінням передчасне народження може бути зумовлено ятрогенними причинами внаслідок погіршення стану плода найчастіше гіпоксичного характеру [24;25]. У той же час чинні підходи до виявлення наслідків внутрішньоутробної гіпоксії в передчасно народжених немовлят є недосконалими. Останніми роками з'являється все більше наукових праць, які, з одного боку, демонструють роль оксиду азоту в розвитку ендотеліальної дисфункції [26], оксидативного стресу в плаценті жінок з ожирінням [27], а з іншого – роль оксиду азоту в патогенетичних шляхах таких хвороб як внутрішньошлункові крововиливи [28], некротизуючий ентероколіт [29;30], респіраторний дистрес [31], бронхолегенева дисплазія [32], ранній бактеріальний сепсис [33], проте наукових праць, в яких продемонстровано роль оксиду азоту в розвитку наслідків проявів внутрішньоутробної гіпоксії обмаль. Хоча проблема уражень головного мозку гіпоксичного генезу в передчасно народжених дітей привертає пильну увагу українських вчених [34].

Материнське ожиріння пов'язане зі значними мікробними змінами в біозразках фекальних мікробіомів матері та дитини [35;36], а ранні порушення кишкової мікробіоти – із ожирінням [37;38].

Саме вдосконаленню алгоритму спостереження за передчасно народженими немовлятами, які народились від матерів з ожирінням, і присвячена дана робота.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії

№1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету МОЗ України: Розробити клініко-лабораторні критерії, методи прогнозування та запобігання метаболічним порушенням у дітей раннього віку. Державний реєстраційний номер 0120U102856, роки виконання 2020/2024 рр.

Мета дослідження: удосконалення алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми, які народилися від матерів з ожирінням, шляхом ідентифікації немовлят із найвищим ризиком виникнення порушень здоров'я й обґрунтування доцільності застосування скринінгових неінвазивних лабораторних та інструментальних досліджень.

Завдання дослідження

1. З'ясувати сучасні погляди на причинно-наслідкові зв'язки ожиріння з перинатальними ускладненнями матері й дитини, чинні підходи до оцінювання передчасно народжених немовлят упродовж раннього неонатального періоду з метою ідентифікації немовлят найвищого ризику щодо порушення фізичного розвитку і стану здоров'я немовлят.

2. Визначити частоту виникнення несприятливих перинатальних наслідків, які впливають на стан плода й дитини, в жінок з ожирінням залежно від їхнього індексу маси тіла на основі проведення ретроспективного когортного дослідження.

3. Установити фактори ризику розвитку в плода внутрішньоутробної гіпоксії і надлишкового росту й розробити на цій основі прогностичні моделі виникнення таких станів.

4. Установити основні відхилення у фізичному розвитку передчасно народжених немовлят шляхом порівняльного аналізу застосування трьох шкал ВООЗ: шкали Фентона, співвідношення маси і довжини тіла й індексу маси тіла.

5. Установити найбільш вагомні клінічні стани, що виникають упродовж раннього неонатального періоду в передчасно народжених немовлят,

залежно від наявності ожиріння в матері, та чинники, які впливають на їхній розвиток.

6. Визначити вплив поліморфізму гена eNOS і показників обміну оксиду азоту на розвиток гіпоксично-ішемічного ураження в передчасно народжених дітей від матерів з ожирінням.

7. Обґрунтувати й удосконалити алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми, які народились від матерів з ожирінням.

Об'єкт дослідження: ранні перинатальні несприятливі наслідки й алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми, які народилися від матерів з ожирінням.

Предмет дослідження: фізичний розвиток, ожиріння, захворюваність, гемодинаміка, внутрішньоутробна гіпоксія, знижена толерантність до ентерального харчування, обмін оксиду азоту, поліморфізм гена eNOS, група ризику, прогнозування.

Методи дослідження:

- системний аналіз – для ідентифікації немовлят із групи високого ризику щодо розвитку в них наслідків внутрішньоутробної гіпоксії, порушень гемодинаміки і ймовірного ожиріння в більш старшому віці;
- клінічні – для клінічного обстеження дітей і оцінювання фізичного розвитку;
- лабораторні – для вивчення кислотно-лужного стану крові та обміну оксиду азоту;
- генетичний – для вивчення впливу поліморфізму гена eNOS у матерів на стан здоров'я їхніх дітей;
- інструментальні – для аналізу даних ехокардіографічних досліджень і виявлення відхилень у гемодинаміці;
- медико-статистичний – для аналізу результатів дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів

Уперше в Україні:

- встановлено частоту виникнення найбільш поширених несприятливих наслідків зі сторони плода, що виникають у матерів з ожирінням, порівняно з жінками без ожиріння, зокрема надлишкового росту плода (12,8% проти 5,73%, $p < 0,001$), внутрішньоутробної гіпоксії плода (9,57% проти 7,92%, $p = 0,026$) і внутрішньоутробної загибелі плода (0,79% проти 0,43%, $p = 0,051$); при цьому доведено вплив ожиріння матері (після корекції на дію інших материнських факторів) на розвиток внутрішньоутробної гіпоксії плода (ВШ 1,24, $p = 0,025$) поряд із дією інших чинників – інфекції амніотичної рідини (ВШ 3,46, $p < 0,001$) і недостатнього росту плода (ВШ 3,18, $p < 0,001$), а також вплив ожиріння на розвиток надлишкового росту плода (ВШ 2,16, $p < 0,001$), поряд із дією інших материнських чинників – анемії під час вагітності (ВШ 1,24, $p = 0,007$), надмірного збільшення ваги за вагітність (ВШ 5,73, $p = 0,004$), гестаційного набряку і протеїнурії без гіпертензії (ВШ 1,61, $p = 0,001$);

- визначено переваги застосування Z-шкали ВООЗ щодо зіставлення маси до довжини тіла у виявленні немовлят із найбільшими відхиленнями у фізичному розвитку, оскільки дозволяє ідентифікувати передчасно народжених немовлят із відхиленням показника маса тіла до довжини $z > 2,0$ і $z < -2,0$, зокрема при оцінюванні немовлят за Z-шкалою ВООЗ кількість немовлят із затримкою фізичного розвитку є достовірно більшою, а з надмірною вагою достовірно більшою, ніж при оцінюванні за шкалою Фентона, при цьому вища перцентиль показника z достовірно асоціюється з вищим АТ у першу добу життя та зниженою толерантністю до ентерального харчування;

- з'ясовано, що найпоширенішою патологією серед передчасно народжених немовлят, які народились від жінок з ожирінням, є СДР (50%) і ГІУ ЦНС (44,0%), тобто стани, у патогенезі яких значну роль відіграють

порушення органної гемодинаміки, при цьому доведено роль поліморфізму гена eNOS і порушень обміну азоту у розвитку гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, оскільки підвищення рівня нітратів і нітритів достовірно асоціювалося з розвитком цього стану після корекції на низку інших факторів, а відсоткова кількість немовлят із поліморфним геном була достовірно більшою серед передчасно народжених немовлят із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, ніж серед немовлят без даного стану;

- визначено високі операційні характеристики визначення нітратів та нітритів у сечі, що свідчить про інформативність даних малоінвазивних методів дослідження, достовірної різниці між площею над ROC кривою щодо визначення нітратів та площею над ROC кривою щодо визначення нітритів нами не виявлено ($p=0,872$). При цьому визначене референтне значення вмісту нітратів ($\geq 2,73$ нмоль/л), при якому констатовано найвищу чутливість (81,25%) та специфічність (57,58%).

- обґрунтовано доцільність включення в чинний алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми, які народились від матерів з ожирінням, таких пунктів: на акушерському етапі – скеровування жінки в перинатальний заклад III рівня для родорозрішення, на неонатальному етапі – оцінювання фізичного розвитку передчасно народженої дитини за Z-шкалою ВООЗ і включення її в групу ризику щодо подальшого розвитку ожиріння в разі відхилення $z > 2,5$ і $z < -2,5$; контроль АТ упродовж раннього неонатального періоду в немовлят із відхиленнями у фізичному розвитку, скринінг нітратів і нітритів у сечі й визначення поліморфізму генів eNOS у пацієнтів із відхиленнями у фізичному розвитку.

Набули подальшого розвитку знання щодо:

- фізичного розвитку немовлят, особливостей ранньої адаптації немовлят, які народились від матерів з ожирінням;

- особливостей гемодинаміки за клінічними й ехокардіографічними даними в передчасно народжених немовлят залежно від наявності ожиріння в матері;
- особливостей ентерального і часткового парентерального харчування немовлят, які народились від матерів з ожирінням.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що вони стали підґрунтям для:

- розроблення алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми, які народились від матерів з ожирінням;
- розроблення прогностичних моделей щодо розвитку внутрішньоутробної гіпоксії плода та надлишкового росту плода у передчасно народжених немовлят;
- розроблення алгоритму оцінювання фізичного розвитку передчасно народжених немовлят за шкалами ВООЗ, які співставляють масу до довжини;
- обґрунтування алгоритму генетичних досліджень із метою визначення поліморфізму гена eNOS у передчасно народжених немовлят.

Упровадження отриманих результатів здійснено

- у діяльність акушерських стаціонарів і дитячих лікарень (Центр спеціалізованої педіатричної допомоги КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» (акт упровадження від 28.09.22 р., 28.12.22 р.), Перинатальний центр КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» (акт упровадження від 20.09.22 р., 20.12.22 р.), КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2 Чернівецької міської ради» (акт упровадження від 20.09.22 р., 20.01.23 р.), КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства» (акт упровадження від 20.09.22 р., 20.01.23 р.).

- при внесенні змін до навчальної програми з підготовки спеціалістів на до- та післядипломному етапах на кафедрі педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету (витяг з протоколу №1 від 28.08.2023 р.).

– **Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням і особисто виконаною науковою працею авторки. Авторкою самостійно проведено літературний пошук і опрацьовано дані іноземної та вітчизняної літератури з цієї тематики, обґрунтовано актуальність обраної теми, визначено мету і завдання дослідження, розроблено його програму, обрано адекватні методи дослідження, визначено предмет дослідження, розроблено спеціальні анкети для збору інформації, виконано викопіювання первинної документації, сформовано групи дітей, забезпечено організацію і проведення клінічного, лабораторного й генетичного обстеження немовлят, проведено статистичну обробку одержаних даних із використанням пакету ліцензованих прикладних програм STATA версії 14 для Windows («StataCorp», Техас, США) і MSExcelXP, проведено їх систематизацію й аналіз, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки і практичні рекомендації. У дисертації використано власні наукові публікації, у т.ч. написані у співавторстві, в яких дисертантці належать ідея публікації, отримання й обробка результатів, підготовка публікації до друку. Співавтори робіт (науковий керівник, співробітники кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету, завідувач і лікарі неонатальних відділень Перинатального центру Полтавської обласної клінічної лікарні імені М.В. Скліфосовського, співробітники Інституту педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України) забезпечували консультативну, методологічну й організаційну допомогу у виконанні дослідження.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень і основні положення роботи оприлюднено на науково-практичних конференціях: Всеукраїнська науково-практична конференція «Медична наука 2018» (Полтава, 16 листопада 2018 р.); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), присвячена 75-річчю кафедри педіатрії №2 НМУ (м. Львів, 18 – 20 вересня 2019 р.); науково-практична конференція з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні», секція «Неонатологія. Неонатальна хірургія. Спадкові захворювання обміну» (м. Чернівці, 21-22 лютого 2019 р.); VII Міжнародний конгрес неонатологів України «Досягнення і виклики у виходженні недоношених дітей в Україні» (м.Київ, 26-27 вересня 2019 р.); науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні педіатричні питання громадського здоров'я» (м. Полтава, 31 жовтня – 1 листопада 2019 р.); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена Міжнародному дню передчасно народженої дитини «Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика» (м. Полтава, 29-30 листопада 2019 р.); Перший міжнародний україно-німецький симпозиум з громадського здоров'я "Громадське здоров'я в соціальному і освітньому просторі – виклики сьогодення і перспективи розвитку" (м.Тернопіль, 25-26 вересня 2019 р.); Всеукраїнська науково-практична он-лайн конференція з міжнародною участю «II Полтавські перинатальні читання ім. М.Н.Максимовича-Амбодика», присвячена 100-річчю Української медичної стоматологічної академії, «Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я України: проблеми і перспективи» (м. Полтава, 27 – 28 листопада 2020 р.); науково-практична конференція з міжнародною участю IV Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика «Здоров'я жінки та дитини: нові виклики сьогодення та можливості»,

присвячена 10-річчю роботи Перинатального центру КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В.Скляфосовського Полтавської обласної ради» (18 -19 листопада 2022 р.); науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті», присвячена пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резніка (27-29 квітня м.Одеса); Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» пам'яті проф.О.В. Катрушова (Полтава, 19 травня 2023); 7-й Педіатричний конгрес з міжнародною участю «Здоров'я дитини» (20-21 жовтня 2023 р.); науково-практична конференція з міжнародною участю V Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення» (17-18.11.2023 р.), м. Полтава.

Публікації. Результати дисертаційної роботи відображені в 5 наукових працях, із них 3 статті у фахових виданнях України, 2 – у виданні, що індексується в Scopus, 1 – у виданні, що входить до наукометричної бази Web of Science, 4 – в інформаційних листах, 8 – публікації в матеріалах наукових конференцій в Україні.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 201 сторінках машинописного тексту, з яких 134 сторінки займає основний текст. Робота складається з трьох розділів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури. Список використаних джерел літератури містить 319 найменування (43 сторінок), з яких 24 – кирилицею, 295 – латиницею). Роботу ілюстровано 35 таблицями і 14 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ВПЛИВ ОЖИРІННЯ МАТЕРІ НА СТАН ЗДОРОВ'Я ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ І ЧИННІ ПРАКТИКИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ТАКИМИ ДІТЬМИ В РАННІЙ НЕОНАТАЛЬНИЙ ПЕРІОД

1.1. Епідеміологія ожиріння серед вагітних і частота ранніх несприятливих наслідків

Ожиріння стало однією з найгостріших проблем охорони здоров'я ХХІ століття. Починаючи з 1980 року, поширеність ожиріння подвоїлася в понад сімдесяти країнах і постійно зростає в більшості країн із різними рівнями соціально-економічного розвитку [39]. Вважають, що за останні 30 років надмірна вага й ожиріння досягли вже масштабів епідемії [40]. Сучасні оцінки показують, що до 2038 року приблизно 38% населення світу буде страждати на ожиріння [41]. Паралельно зі збільшенням ожиріння серед загальної популяції зросла також поширеність ожиріння серед вагітних [40;42]. Науковці США свідчать, що понад 50% жінок, які народили у 2014 році, мали індекс маси тіла (ІМТ) до вагітності, який класифікували як надмірну вагу (25,6%) або ожиріння (24,8%) [43]. За даними європейських учених, у 2014 році понад 50% жінок репродуктивного віку в Європі мали надлишкову вагу або ожиріння [44].

За останні 30 років збільшилася поширеність ожиріння і серед дітей та підлітків. За даними ВООЗ, понад 340 мільйонів дітей і підлітків віком від 5 до 19 років мали надлишкову вагу або ожиріння з поширеністю 18% у цій віковій групі [45].

Ожиріння під час вагітності має коротко- і довготермінові наслідки і для матері, і для нащадків. Багатьма дослідженнями доведено вплив ожиріння на *перинатальні наслідки для матері*, зокрема ризик розвитку:

- ускладнень вагітності, зокрема гіпертензивних станів під час вагітності, у тому числі преєклампсії [40;46], гестаційної гіпертензії [40;47], гестаційного діабету [40;46];
- ускладнень пологів, що призводить до застосування інструментальних втручань, які своєю чергою можуть негативно вплинути на стан плода, зокрема операцій кесаревого розтину (КР) [46;48], індукції пологів [49-51], при цьому частота застосування індукції пологів підвищується зі збільшенням категорії ІМТ жінки [51;52]. Крім того, жінки з ожирінням потребують більш тривалої індукції пологів, що включає ширші й частіші застосування і методів дозрівання шийки матки, і синтетичного окситоцину [53];
- післяпологової кровотечі [40];
- інфекції та тромбоемболії [24;54];
- ятрогенних передчасних пологів, піддаючи новонародженого додатковим ризикам, пов'язаним із самою недоношеністю [24;54].

В останньому метааналізі доведено вплив ожиріння матері на спектр ускладнень вагітності – від труднощів із завагітнінням і почастищення спонтанних абортів до вроджених вад, гіпертонічних розладів, гестаційного цукрового діабету, мертвонародження, макросомії й навіть затримки розвитку плода [12].

У віддаленій перспективі породіллі з ожирінням частіше страждають на гіпертонію, захворювання серцево-судинної системи, діабет і депресії [15;55].

1.2. Зміни метаболізму вагітної з ожирінням із точки зору впливу на плід

Загрозливі цифри щодо поширеності ожиріння стали підґрунтям для проведення клінічних і експериментальних досліджень із метою з'ясування ключових патофізіологічних процесів, які відбуваються в плаценті вагітної при ожирінні.

Зв'язок між здоров'ям матері й розвитком плода відбувається через плаценту, яка контролює багато аспектів внутрішньоутробного середовища, зокрема доставку кисню, транспортування поживних речовин, виробництво гормонів і транспортування їх до плода [56]. Тому плацента відіграє ключову роль у «біологічному програмуванні» розвитку плода-дитини, феномені, за яким ранній розвиток визначає сприйнятливість окремого індивідуума до захворювань у дорослому віці [57]. Дослідження показують, що ожиріння в матері змінює функції та структуру плаценти, що своєю чергою впливає на ріст і розвиток плода.

Плацентарний метаболізм глюкози. Глюкоза – це основне джерело енергії і для плаценти, і для плода. Оскільки плід має обмежену здатність до глікоконнеогенезу, він майже повністю залежить від передачі глюкози від матері, що визначається плацентарним метаболізмом глюкози і щільністю транспортера [58]. Транспортування глюкози до плода відбувається шляхом полегшеного транспортування за градієнтом концентрації, в основному за допомогою сімейства транспортерів глюкози (GLUT), експресія яких змінюється при ожирінні матері, і ці зміни відображають тенденції росту плода й маси при народженні [59;60]. Підвищена біодоступність глюкози в матково-плацентарному кровообігу призводить до глікозилювання білків і ліпідів, а кінцеві продукти прогресуючого глікозилювання (AGE) накопичуються в плаценті з ожирінням [61;62].

Збільшення доступності глюкози також сприяє накопиченню глікогену в плаценті [63]. Такі зміни описані при прееклампсії, затримці росту плода [63], гестаційному діабеті або ожирінні [63;64]. Деякі вчені висунули гіпотезу, що накопичення глікогену збільшує доступний пул глюкози для плода, сприяючи тим самим макросомії плода у вагітних з ожирінням [64].

Оприлюднено докази того, що ожиріння матері пов'язане з підвищеним аеробним гліколізом і порушенням мітохондрій, що призводить до ацидозу плода й несприятливих перинатальних наслідків у цих жінок [65;66].

Ожиріння під час вагітності також посилює метаболічну дисрегуляцію в плаценті. Останні біоінформаційні методи, такі як загальногеномний транскриптомний аналіз, протеоміка й епігенетика, пояснили вплив ожиріння матері на плацентарний ліпідний метаболізм [67-69].

У середовищі, що викликає ожиріння, надлишок поживних речовин призводить до анаболізму й накопичення ліпідів. Ці метаболічні наслідки впливають не лише на адипоцити, а й на широкий спектр тканин і органів, включаючи скелетні м'язи, печінку, підшлункову залозу й мозок [70]. Дослідження показують зміну механізмів транспортування ліпідів у плаценту з ожирінням, наприклад, за рахунок експресії транспортних білків жирних кислот, що має несприятливі наслідки для метаболізму матері та плода [61;71-74]. Останні досягнення в галузі біоінформатики висвітлили механізми накопичення ліпідів у плаценті під час ожиріння в матері, зокрема експресію транспортера жирних кислот [75-78], активність ліпопротеїнліпази [71;73] і зміни мітохондріального метаболізму [79].

Зміни здатності плаценти транспортувати поживні речовини й гормони є патофізіологічним механізмом, що призводить до прискореної траєкторії росту плода й макросомії [80]. Гіпотеза Педерсена, висунута в 1920-х роках, стверджувала, що гіперглікемія матері призводить до гіперглікемії плода,

гіпертрофії острівцевих клітин плода й гіперсекреції інсуліну плода. Проте згодом було визнано, що надлишок інших метаболітів, таких як жирні кислоти й амінокислоти, може діяти як стимулятор секреції інсуліну і сприяти прискореному росту плода [81]. Натепер також визнано, що глюкокортикоїди є життєво важливими для росту плода і що рівень циркулюючого кортизолу залежить від ожиріння матері [82-84].

Запалення. Ожиріння пов'язане зі станом хронічного запалення низького ступеня, що називається «метазапаленням» [85-87]. Фізіологічні шляхи запалення вирішальні для здорового перебігу вагітності, оскільки вони опосередковують такі процеси як імплантація, розвиток плаценти і пологи [86]. Навпаки, індуковане ожирінням метазапалення пов'язане з аномальними змінами на клітинному й гуморальному рівнях і, як вважають, сприяє виникненню ускладнень вагітності [86;88-90]. Материнське ожиріння пов'язане з підвищенням рівня запальних маркерів і в материнській плазмі, і в плаценті, у т.ч. інтерлейкіну 6 (IL-6), інтерлейкіну 8 (IL-8), інтерлейкіну 1 β (IL-1 β) і моноцитарного хемотаксичного білка-1 (MCP-1) [85;91]. Цей профіль цитокінів зумовлений кількома запальними шляхами, включаючи активацію рецепторів для кінцевих продуктів прогресуючої глікації (RAGE) AGE [92] і активацію Toll-подібного рецептора 4 (TLR4) NEFA [91].

Окислювальний стрес. Реактивні види кисню є життєво важливими сигнальними молекулами окисно-відновних шляхів, включаючи аутофагію, клітинну диференціацію і запальні реакції [93]. Крім того, взаємодіючи з оксидом азоту (NO), реактивні види кисню сприяють фізіологічному окислювальному тону судин, що може впливати на матково-плацентарний кровообіг і таким чином – на ріст і розвиток плода під час здорового перебігу вагітності [94-96]. Однак надлишок реактивних видів кисню і/або зниження загальної антиоксидантної здатності може порушити клітинний і тканинний

гомеостаз, сприяючи окислювальному стресу, ушкоджуючи білки, ліпіди й нуклеїнові кислоти. Відомо, що плацентарний оксидативний стрес сприяє багатьом ускладненням вагітності [97; 98], а ожиріння під час вагітності саме по собі виснажує плацентарний антиоксидантний захист [27]. Характерно, що зниження ферментативних антиоксидантів у плаценті людини з ожирінням асоціюється зі статевим диморфізмом, і плаценти плодів чоловічої й жіночої статі страждають непропорційно [27;99]. Ці висновки узгоджуються зі спостереженням про те, що плоди чоловічої статі піддаються вищому ризику несприятливих наслідків вагітності, ніж плоди жіночої статі, і підтверджують нещодавній консенсус про обов'язкову стратифікацію за статтю при проведенні досліджень [100;101]. Окислювальний стрес під час вагітності може бути викликаний хронічним запаленням, яке спостерігається при ожирінні [102].

У тканинах із високою метаболічною активністю, таких як плацента, мітохондрії є одним із основних джерел окисного стресу, посилюючи виробництво реактивних видів кисню під час окисного фосфорилування [103]. Однак сам мітохондріальний ланцюг транспортування електронів вразливий до окисного ушкодження, що призводить до мітохондріальної дисфункції. У дослідженні Mandò С. зі співавторами було виявлено підвищення вмісту мітохондрій у плацентах жінок із ожирінням, і це було інтерпретовано як компенсаторний механізм для боротьби з мітохондріальною дисфункцією [104]. Навпаки, кілька інших досліджень повідомляли про зменшення кількості та зниження вмісту мітохондрій, а також зниження експресії всіх комплексів мітохондріального ланцюга транспортування електронів і, отже, знижений уміст АТФ [105] у плаценті під час вагітності з ожирінням [79;106].

Запалення, зміни в метаболізмі й окислювальний стрес є не тільки ключовими механізмами, залученими до виникнення несприятливих наслідків вагітності з ожирінням, а й потужними індукторами стресу ендоплазматичного

ретикулума (ER-стресу) [107], який привернув посилену увагу в акушерській науці через його потенційну роль у дисфункції плаценти під час ускладнених вагітностей, включаючи розвиток затримки росту плода і в патогенезі преєклампсії [108-111].

Отже, плаценту визнано основною причиною розвитку несприятливих наслідків для матері та плода при ожирінні [112].

Роль обміну азоту. Синтез оксиду азоту (NO) має вирішальне значення для функції ендотелію і ґрунтується на тонкому балансі між активністю ендотеліальної й індуцибельної NO-синтази (eNOS та iNOS відповідно) і поглинанням NO супероксид-аніонами [27]. Деякі механізми впливу метаболічного синдрому в матерів на розвиток відповідних порушень у новонароджених відомі, серед них – порушення синтезу NO, ендотеліальна дисфункція, окислювальний стрес [113; 114]. Зокрема в експериментальних роботах доведено вплив ліпідів на біодоступність NO, окисно-відновний гомеостаз і функцію мітохондрій [115]. Високі сироваткові концентрації глюкози викликають дисфункцію ендотелію судин, що призводить до зниженої активації ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) і збільшення активних форм кисню, що пояснює знижений синтез і біодоступність NO і збільшення споживання NO [116]. А в роботі Grasemann С. доведено вплив внутрішньоутробного впливу материнської гіперглікемії та дієти з високим вмістом жирів на зміни легеневого метаболізму L-аргініну/NO в нащадків [117].

У дослідженнях виявлено ознаки ER-стресу в плацентах матерів із ожирінням, пов'язаного зі зниженою активацією eNOS і порушенням біодоступності NO [118]. У роботі вітчизняних учених доведено роль ендотеліальної дисфункції в розвитку ускладнень серед вагітних з ожирінням [119;120].

Оксид азоту є кінцевим продуктом перетворення L-аргініну конститутивними і неконститутивними ізоформами NOS. Натеper відомо 3 ізоформи NOS: нейрональна, або нейральна (nNOS), ендотеліальна (eNOS) та індукцибельна (iNOS). nNOS і eNOS є конституційними типами ферментів і забезпечують синтез оксиду азоту в нормальних умовах; iNOS активується у відповідь на патогенні подразники й виробляє значно вищі рівні NO, відіграючи важливу роль у запаленні тканин і захисті організму [121]. Зміни експресії різних ізоформ NOS, відсутність або гіперпродукція NO призводять до дисбалансу активних форм азоту і кисню. Зниження рівня нітратів і нітритів унаслідок дефіциту NO потенційно свідчить про ішемію судин і вазоспазм [122]. Ендотеліальна дисфункція, що проявляється втратою нейроваскулярних протективних функцій NO, може суттєво сприяти розвитку когнітивних розладів [123].

Ген *eNOS* локалізований у 7 хромосомі й кодує білок, що складається з 1203 амінокислот. В екзонах та інтронах гена *eNOS* виявлено кілька поліморфних ділянок, серед яких найбільш вивчений міні-сателітний повтор в інтроні 4 (*eNOS 4a/4b* поліморфізм) [124]. Міні-сателіт 4a/4b у 4-му інтроні гена *eNOS* налічує 2 алелі, які складаються з 4 або 5 тандемних повторів розміром 27 пар нуклеотидів. Алель 4a гена *eNOS* включає чотири повтори і коротший алеля 4b на 27 пар нуклеотидів. У європейській популяції алель 4b гена *eNOS* трапляється набагато частіше, ніж алель із 4 повторами. Нормальний варіант містить 5 повторів (позначається як 4b), мутантний варіант містить 4 повтори (4a). Вплив варіанта 4a пов'язаний із порушенням експресії гена *NOS3*, що призводить до зменшення вироблення NO.

Отже, несприятливий вплив ожиріння на здоров'я матері та плода опосередковується складною взаємодією метаболічних, запальних і окислювальних стресових сигналів у плаценті.

1.3. Вплив ожиріння матері на перинатальні наслідки і зміни метаболізму в плода

Переважає більшість експериментальних досліджень демонструють, що основними наслідками ожиріння матері стають такі:

- надмірний ріст плода [6;64;125-128];
- зміни формування серцево-судинної системи (ССС) у потомства [129;130];
- зниження щільності кісткової тканини й порушення регуляції трабекулярної архітектури у потомства [131];
- погіршення кардіометаболічного стану потомства у тварин [132];
- зміни розвитку нервової системи в плода, зокрема зміни гіпокампа [133];
- затримка розвитку й рання смертність у перші кілька днів життя [134];
- порушення ліпідного профілю з аномальним складом жирних кислот в аорті [135;136], печінці [137], викликаючи стеатоз печінки і фіброз нирок [138-140];
- посилення постнатального ожиріння, спричиненого вигодовуванням [141].

Вплив програмування розвитку через материнське ожиріння відрізняється залежно від статі нащадків у моделях гризунів. Потомство чоловічої статі порівняно з нащадками жіночої статі демонструє більшу масу тіла, масу заочеревинного жиру, масу печінки, рівень лептину в плазмі й порушення толерантності до глюкози [142;143]. Крім того, нащадки чоловічої статі мають зменшену кількість острівців і секрецію на 21 день постнатального періоду порівняно з потомством жіночої статі [144].

З'ясування впливу генетичної схильності, постнатального середовища і внутрішньоутробного програмування на результати потомства є проблематичним у дослідженнях на людях. Популяційні дослідження свідчать,

що дорослі нащадки матерів з ожирінням мають вищий ризик передчасної смерті, головним чином через серцево-судинні захворювання [145]. Показано, що більш висока маса тіла матері до вагітності пов'язана з більшим ожирінням у дітей і розподілом жиру [146;147]. Збільшення ваги під час вагітності є критичним параметром для здоров'я матері, пов'язаним із підвищеним ризиком макросомії, прееклампсії й ожиріння в матері після пологів [148]. Показано, що подальше збільшення маси тіла під час вагітності є незалежним предиктором загального ожиріння й розподілу жиру в організмі нащадків у дитинстві [149;150]. Ожиріння пов'язане з вищим артеріальним тиском, порушенням чутливості до інсуліну і несприятливими ліпідними профілями [151-154]. Епігенетична регуляція генів, зокрема змінений статус метилювання ядерного рецептора RXRA, пов'язана з ожирінням матері й дитячим ожирінням [155].

Материнське ожиріння під час вагітності пов'язане з меншою товщиною кори головного мозку новонародженого в кількох ділянках лобної частки, важливих для мови і виконавчих функцій [157].

Структура й функція серця відрізняються в плодів і дітей жінок з ожирінням і без нього. Деякі з цих розбіжностей були наявні у внутрішньоутробному житті, зберігалися в дитинстві й узгоджуються з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань [157].

Отже, багатогранні комплексні патофізіологічні процеси, що відбуваються у жінки з ожирінням, призводять до того, що плоди вагітних із ожирінням піддаються вищому ризику розвитку:

- вроджених вад розвитку [46;158];
- макросомії [13;14];
- затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), яка виявляється приблизно у 5-7% вагітних з ожирінням і може бути пов'язана з

- дисфункцією плацентарних судин, наприклад, у контексті прееклампсії [15;16];
- метаболічних і серцево-судинних захворювань [145;159];
 - неонатальної травми, паралічу Ерба внаслідок дистогії плеча [11];
 - внутрішньоутробної смерті [11;15;40;46], особливо в жінок із супутнім діабетом [160];
- розвитку синдрому дефіциту уваги/гіперактивності (СДУГ) і розладів спектра аутизму (РАС) у нащадків [161-163].

Проте недостатньо вивченими залишаються особливості фізичного розвитку передчасно народжених немовлят, які народились від матерів з ожирінням. Фізичний ріст дітей є загально визнаним показником подальшого здоров'я і благополуччя [164]. Натепер доведено різноспрямований вплив ожиріння матері на ріст плода, причому у вагітних з ожирінням можуть народжуватися діти і з недостатнім, і з надмірним ростом [165]. Оцінці фізичного розвитку присвячені праці й вітчизняних учених [166;167]. Науковці вважають, що саме антропометричні показники при народженні є непрямыми посередниками зв'язку між надмірною вагою/ожирінням матері до вагітності й надмірною вагою/ожирінням у нащадків у дитинстві [165].

Наразі в Україні відповідно до наказу МОЗ України 04.04.2005 № 152 «Протокол медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною» рекомендовано оцінювати фізичний розвиток передчасно народжених немовлят за графіками Фентона. Американська академія педіатрії та Центри з контролю і профілактики захворювань (CDC) нині рекомендують використовувати інший показник – співвідношення маси тіла і довжини для оцінки надмірної ваги в дітей віком до 2 років [169;170]. Цей показник також є домінуючим стандартом, який використовується в усьому світі [171]. Однак перцентильні криві цього показника не можуть застосовуватися в дітей більш старшого віку. Тому

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує використовувати графіки індексу маси тіла (ІМТ) для дітей від 0 до 5 років, що долає обмеження показника співвідношення маси тіла і довжини [172].

Зважаючи на наявність кількох стандартів ВООЗ щодо росту передчасно народжених дітей, лікарі-практики і дослідники тепер мають можливість вибору діаграм росту й антропометричних показників для оцінювання фізичного розвитку немовлят. Тому важливо зрозуміти, як вони порівнюються між собою, аби практикуючі лікарі віддавали перевагу використанню шкали, яка точніше характеризує фізичний розвиток дитини і може використовуватися впродовж пізніших періодів.

Натепер відомо мало досліджень, які б порівнювали ці антропометричні показники з точки зору їх зв'язку з ожирінням і кардіометаболічним ризиком у подальшому житті. У роботі Rifas-Shiman зі співавторами повідомлено, що показники співвідношення маси і довжини й ІМТ для надмірної ваги впродовж перших 2 років життя забезпечили аналогічні оцінки ризику ожиріння через 5 років [173]. Roy SM і співавтори [174] констатували, що високий ІМТ у віці від 2 до 6 місяців був сильніше пов'язаний з ожирінням через 2 роки, ніж високий показник співвідношення маси і довжини.

У праці Aris IM показано, що вибір показника співвідношення маси і довжини або ІМТ у дітей молодше 2 років суттєво не впливає на здатність оцінювати майбутнє ожиріння і кардіометаболічні результати [175]. Більш ранні дослідження [174;176] виявили високу відповідність між співвідношенням маси і довжини й ІМТ після 6-місячного віку, указуючи на те, що будь-який із цих показників може бути прийнятним для оцінки ризику подальших наслідків для здоров'я в більш пізньому дитинстві. Однак ІМТ може бути кращим за співвідношення маси і довжини з інших причин. Вимірювання ІМТ в однієї дитини має більшу послідовність і наступність у часі, ніж вимірювання

співвідношення маси і довжини, яке рекомендується визначати до 2 років [174], що свідчить про вищу надійність ІМТ порівняно з показником співвідношення маси і довжини.

Досі маємо мало досліджень, які б вивчали значення ІМТ у новонароджених, розрахованого на основі довжини тіла, або зв'язку ІМТ з іншими ранніми несприятливими неонатальними наслідками. Через це ІМТ нині не рекомендовано для клінічного використання в дітей віком до 2 років. Однак останні дослідження показали, що ІМТ може бути відповідним показником ожиріння в немовлят із народження і впродовж перших 2-х років життя [177-179], а також може визначити ризики окремої дитини щодо розвитку в неї ожиріння [180-182] і кардіометаболічний ризик [175;183;184] у більш пізньому дитинстві.

У сучасніших дослідженнях показано відсутність жодних доказів того, що zІМТ і zСМД у дитинстві відрізнялися за своєю здатністю передбачати ожиріння й кардіометаболічні показники в дитинстві. Це надає підтримку виключному використанню zВМІ для моніторингу росту і скринінгу надмірної ваги й ожиріння від народження до 18 років [185].

ІМТ є кращим показником ожиріння в ранньому дитинстві порівняно із СМД [175]. Наші висновки підтверджують перевагу використання ІМТ для оцінки росту і стану харчування в дитинстві.

Чинні світові рекомендації пропонують використання ІМТ для скринінгу росту й ожиріння після 2-річного віку. Але застосування того самого показника для дітей до 2 років спростить клінічну практику. Таким чином, якби ІМТ замінив показник співвідношення маси і довжини для оцінки стану ваги в дітей молодше 2 років, це могло б покращити моніторинг поздовжніх моделей росту від дитинства до дорослого віку без необхідності переходу між різними показниками росту після 2 років.

Новіші дослідження доводять важливість оцінки складу тіла, яка на відміну від традиційних вимірювань, таких як антропометрія чи індекс маси тіла, забезпечує більш точні вимірювання жиру й сухої маси. Крім того, залежно від техніки вони можуть дати уявлення про регіональний склад тіла, мінеральну щільність кісткової тканини й буру жирову тканину [186]. Нові дані також свідчать про те, що склад тіла в дитинстві передбачає наслідки розвитку нервової системи, особливо в недоношених дітей із високим ризиком порушень розвитку нервової системи [186].

Отже, чинні в Україні стандарти оцінювання фізичного розвитку немовлят відрізняються від практик розвинених країн світу, зокрема:

- галузеві стандарти рекомендують застосувати графіки Фентона, які не дозволяють оцінити масу тіла у зв'язку з довжиною;

- застосування кількох оціночних шкал у немовлят, дітей і підлітків, що знижує ефективність ідентифікації дітей із найвищим ризиком виникнення ожиріння в дітей і відповідно несвоєчасної діагностики цього стану.

Саме раннє виявлення дітей із групи ризику і своєчасне застосування профілактичних заходів дозволять запобігти виникненню цілої низки неінфекційних захворювань у дітей, оскільки в подальшому житті нащадки матерів із ожирінням частіше страждають на ожиріння з цукровим діабетом 2 типу, кардіометаболічні захворювання [145;146;187], ішемічну хворобу серця, інсульт, серцево-судинні захворювання [145;159], неалкогольну жирову хворобу печінки [188-190], дитячу астму, діабет 1 типу (за відсутності діабету в батьків) і можуть демонструвати гірші когнітивні здібності, ніж діти, народжені матерями без ожиріння [55;191-193].

Вчені намагаються виявити найбільш ранні й вагомні фактори, за якими дитину можна зарахувати до групи ризику. І в цьому аспекті саме оцінювання фізичного розвитку може стати тим важливим критерієм ідентифікації немовлят

найвищого ризику. Тому останніми роками і привертають увагу дослідження, спрямовані на виявлення зв'язку між антропометричними показниками й кардіометаболічними захворюваннями.

Збільшення маси й довжини тіла немовляти і зміни ІМТ важливі для визначення ризику для кардіометаболічного здоров'я протягом усього життя [190;194]. Прискорене збільшення ІМТ у ранньому й пізньому дитинстві асоціювалося з вищими в 1,4–1,5 рази шансами підвищення систолічного АТ [195]. Постійний вплив вищого АТ, починаючи з раннього дитинства, може призвести до більш високого ризику серцево-судинних захворювань [196].

В австралійському дослідженні, що включало 2 покоління, повідомлено про асоціації між ожирінням матерів, прибавкою ваги за вагітність і ожирінням та кардіометаболічною дисфункцією в нащадків [190]. В останньому метааналізі показано, що вищий ІМТ матері та прибавка ваги за вагітність асоціюються із систолічним АТ у нащадків [197]. У той же час залишається нез'ясованим вплив маси при народженні на АТ у дитинстві [198;199]. Про особливості серцево-судинної адаптації в новонароджених від матерів із метаболічним синдромом указано і в інших працях [200].

Разом із оцінюванням фізичного розвитку вчені намагаються винайти чутливі біохімічні маркери, які здатні прогнозувати виникнення в більш старшому дитячому віці кардіометаболічних ускладнень. Проводились дослідження щодо підвищеного рівня тригліцеридів, низького рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), високочутливого С-реактивного білка (hs-CRP) [201]. У дослідженні Leibowitz KL зі співавторами [202] виявлено майже 16-кратне збільшення hs-CRP, без підвищення інших маркерів запалення (фактора некрозу пухлини-альфа, інтерлейкіну-6 і адипонектину) у нащадків матерів з ожирінням порівняно з нащадками матерів без ожиріння.

Розуміння природного перебігу ожиріння в грудному віці та дитинстві може допомогти визначити фактори ризику ожиріння або періоди підвищеної сприйнятливості. Попередні дослідження показали, що більш ранній розвиток ожиріння, перетин основних центилів ваги протягом перших 2 років життя і траєкторії швидкого набору ваги в дитинстві й ІМТ пов'язані зі збільшенням ожиріння в дитячому й дорослому віці та з ризиком ожиріння [203].

1.4. Вплив ожиріння матері на формування мікробіоти в новонароджених

Добре відомо, що материнське оточення впливає на здоров'я потомства. Мікробіота кишечника новонароджених сильно залежить від здоров'я матері й умов вагітності та бере участь у програмуванні розвитку новонароджених [204-206]. Ранні порушення дитячої мікробіоти пов'язані з багатьма запальними, імуноопосередкованими, алергічними й дисметаболічними захворюваннями в подальшому житті [204;207;208]. Дитяче ожиріння, неалкогольні захворювання печінки, аномальний розвиток серця наявні серед інших станів, які асоціюються з дисбактеріозом матері/новонародженого [209;210]. Проте все ще є невизначеність щодо колонізації потомства мікробіоти, її модальності, часу впливу мікробів на плід/новонародженого [211-214].

Материнське ожиріння пов'язане зі значними мікробними змінами в біозразках фекальних мікробіомів матері й дитини, включаючи збільшення *Bacteroidetes*, *Firmicutes* і *Actinobacteria* phyla і зменшення *Bifidobacteria* [35]. За даними наукових джерел, тяжкі преєклампсія й еклампсія, тобто стани, які частіше виникають у жінок з ожирінням, є незалежними факторами ризику дитячої шлунково-кишкової захворюваності нащадків [215], а гестаційний діабет – змін у мікробіомі кишечника в дітей [216].

Епідеміологічні дослідження вказують на зв'язок між ранніми порушеннями кишкової мікробіоти внаслідок уживання антибіотиків або

кесаревого розтину з пізнішими дитячими захворюваннями, включаючи алергію [217-219], ожиріння [37;38] і синдром дефіциту уваги з гіперактивністю [220].

Кілька постнатальних факторів впливають на розвиток кишкової мікробіоти і можуть програмувати кишковий дисбактеріоз. Було показано, що спосіб пологів, тобто вагінальний або кесарів розтин, впливає на неонатальний мікробіом [212;221;222]. Немовлята, народжені шляхом кесаревого розтину, мають меншу кишкову мікробну різноманітність, знижену колонізацію біфідобактеріями, бактероїдами й лактобактеріями і зазвичай мають підвищену шкірну мікробіоту, таку як стрептококи і стафілококи, у перші тижні після народження [222]. Цікаво, що розбіжності, пов'язані зі способом пологів, стають менш очевидними зі зрілістю, ймовірно, через те, що інші фактори, такі як післяпологова дієта, впливають на мікробіоту кишечника [212].

Дозрівання мікробіоти шлунково-кишкового тракту й кишечника – це тривалий і складний процес, який починається внутрішньоутробно і триває після народження. Натепер немає стандартизованого визначення складу «здорової» мікробіоти ШКТ на різних стадіях розвитку, і основні фактори, які сприяють становленню мікробіоти ШКТ у ранньому віці, залишаються невідомими [223]. Вважають, що форування мікробіома шлунково-кишкового тракту починається внутрішньоутробно [224-226], і було виявлено, що внутрішньоутробний меконій [227] містить бактерії, виявлені в амніотичній рідині [228]. Вважалось, що кишечник є стерильним до народження [229-231]. Однак ця догма була піддана сумніву, коли кілька досліджень виявили бактерії, бактеріальну ДНК або бактеріальні продукти в меконіумі [232-234], амніотичній рідині [224;235] і плаценті [224;236]. Однак докази культур живих бактерій зі зразків плаценти й амніотичної рідини залишаються обмеженими [224]. Незважаючи на це, результати досліджень підвищують імовірність того, що на внутрішньоутробний розвиток кишечника людини, який готує захисний бар'єр,

необхідний для ентерального годування після народження, впливає розвиток специфічної мікробіоти, який починається внутрішньоутробно [224].

Для того, щоб мікробіом впливав на внутрішньоутробний розвиток шлунково-кишкового тракту, має діяти механізм, що забезпечує відбір і вплив відповідної мікробної популяції або факторів. Очевидним середовищем для такої системи є амніотична рідина, яка омиває плід, що розвивається. Амніотична рідина також містить гормони й регулятори росту [237], імуномодуючі білки і мікробні компоненти [224].

Виділено кілька важливих взаємопов'язаних та індивідуальних факторів, які відіграють важливу роль у формуванні змінного мікробного складу ШКТ людини. Ці фактори охоплюють вік [228;239], дієту [240], генетику господаря [240;241], використання антибіотиків [239-241], спосіб народження [240;241], тип вигодовування (наприклад, грудне молоко або молочна суміш) [240] і середовище народження немовлят (наприклад, реанімація) [240].

Спосіб народження також визначає мікробну популяцію, якій піддаються немовлята під час пологів. Немовлята, які народилися шляхом вагінальних пологів, мають мікробіоту, подібну до мікробіоти їхніх матерів, порівняно з іншими матерями [223;229]. Навпаки, чіткого збігу між мікробіотою матерів і дітей, народжених за допомогою кесаревого розтину, не спостерігалось [223;229].

Вважають, що кесарів розтин є однією з причин руйнування мікробів на ранньому етапі життя, і це порушення мікробної колонізації в дитинстві впливає на взаємодію мікробів і господаря, що може призвести до віддалених метаболічних наслідків у господаря [222;242;243].

Не всі дослідження виявили зв'язок між способом пологів (вагінальний або кесарів розтин), успадкуванням і розвитком мікробіоти ШКТ. У дослідженні Stewart CJ зі співавторами спосіб народження не був істотно

пов'язаний зі складом мікробіома недоношених немовлят [244]. Підсумовуючи, дослідження показують, що немовлята, народжені за допомогою кесаревого розтину, зазвичай мають меншу кількість анаеробів (наприклад, Bacteroidetes); менш різноманітну мікробіоту [50;229]; уповільнену мікробну колонізацію [233]. Тому такі немовлята частіше мають atopічні захворювання і метаболічні розлади [243], ніж немовлята, народжені шляхом самостійних вагінальних пологів.

Молоко стає першою їжею, яка потрапляє в шлунково-кишковий тракт після пологів, і вважають, що склад молока безпосередньо впливає на формування ранньої мікробіоти шлунково-кишкового тракту [245;246]. Цей вплив може відбуватися через забезпечення необхідними поживними речовинами для розмноження бактерій [245], імуномодуючі молекули [247] і мікроби, які здатні колонізувати немовля [248]. Імовірність того, що тип годування сприяє ранньому постнатальному розвитку шлунково-кишкової флори, підтверджується спостережуваною подібністю між мікробним складом молозива і меконієм немовлят, яких годували груддю з першої години після народження [224]. Методи, засновані на культуральному вигодовуванні, виявили різноманітніші мікробіоми в немовлят на штучному вигодовуванні порівняно з немовлятами на грудному вигодовуванні [249;250].

У сукупності немовлята на штучному вигодовуванні зазвичай мають відносно стабільні й різноманітні мікробні спільноти шлунково-кишкового тракту, які містять вищий рівень факультативних анаеробів порівняно з немовлятами на грудному вигодовуванні [249;251]. Зразки фекалій немовлят на грудному вигодовуванні менш складні, містять більшу кількість аеробних організмів і демонструють виразніші зміни в мікробному складі протягом першого року після народження [249; 252].

Різниця в рівнях кисню в шлунково-кишковому тракті є між немовлятами, народженими доношеними і недоношеними [253]. Однак натепер недостатньо доказів на підтримку рівня кисню як фактора, що сприяє розбіжностям у формуванні кишкової мікробіоти в недоношених немовлят. Залишається ймовірним, що спостережувані розбіжності в рівнях кисню в шлунково-кишковому тракті недоношених і доношених немовлят можуть бути пов'язані з медичною практикою у відділенні інтенсивної терапії. Ці розбіжності включають використання безперервного позитивного тиску в дихальних шляхах, що може призвести до збільшення об'єму повітря в шлунково-кишковому тракті недоношених і спричинити затримку у встановленні специфічних для стадії коменсальних бактерій. Отже, залишається ймовірність того, що рівень кисню в шлунково-кишковому тракті сприяє ускладненням здоров'я недоношених немовлят через механізм, який підвищує рівень факультативних анаеробів у передчасно народженому кишечнику [254].

Зв'язок між розвитком кишкової мікробіоти й генотипом і фенотипом хазяїна привертає все більше уваги, оскільки технологічний прогрес у незалежних від культури методах (наприклад, геномних, транскриптомних, протеомних і метаболомних) полегшив виявлення ширшої різноманітності мікробів [249]. Ці дослідження продемонстрували, що склад кишкової мікробіоти в кожного немовляти є ідіосинкратичним зі значними міжіндивідуальними варіаціями, які помітні з першого дня після народження [225;255;256]. Через характер розвитку шлунково-кишкового тракту ці мікробні специфічні ефекти, імовірно, пов'язані з впливом на процеси розвитку, які відбуваються і внутрішньоутробно, і постнатально [205].

У нащадків жінок з ожирінням зафіксовано меншу кількість бактерій, які продукують жирні кислоти, і нижчий рівень масляної кислоти у фекаліях [257].

При цьому такі специфічні бактерії як *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* і *Streptococcus pneumoniae* корелюють із важливими ознаками фенотипу ожиріння [258].

Роль мікробіоти в розвитку некротизуючого ентероколіту (НЕК) широко досліджувалася протягом останніх десятиліть [259-261], у результаті чого було запропоновано низку втручань, які сприяють формуванню більш стійкої та менш патогенної кишкової мікробіоти. Ці втручання передбачають послаблення впливу антимікробних препаратів, застосування кращих методів годування і призначення пробіотиків передчасно народженим дітям [262-265].

Натепер є докази того, що саме пробіотики можуть запобігти виникненню тяжких ускладнень, таких як НЕК, сепсис і навіть смерть [266-268]. Водночас варто враховувати всі ризики й переваги пробіотиків при їх призначенні найбільш вразливій категорії пацієнтів – передчасно народженим дітям.

Але практика призначення пробіотиків відрізняється в різних країнах. У Туреччині кожному новонародженому з дуже низькою масою тіла призначають пробіотик до моменту виписки з лікарні [269], у Новій Зеландії рекомендують рутинне призначення пробіотика передчасно народженим немовлятам менше 32 тижнів вагітності або масою тіла менше 1800 г, замалим до гестаційного віку, новонародженим з аномальним пуповинним кровообігом (за даними доплерометрії) [270]. У Польщі з метою запобігання патологічній колонізації шлунково-кишкового тракту рекомендовано рутинне призначення пробіотиків [271]. Результати ретроспективного 10-річного спостереження у Великобританії показали ефективність рутинного використання мультикомпонентних пробіотиків із *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* для запобігання розвитку НЕК і пізнього сепсису в передчасно народжених немовлят менше 32 тижнів гестації у ВІТН [272]. Рутинне застосування пробіотиків для новонароджених групи високого ризику, передчасно народжених менше 32 тижнів гестації у ВІТН

Північної Америки, Канади продемонстрували високу ефективність щодо зниження частоти НЕК у цих пацієнтів [273;274].

Проте застосування пробіотиків зазвичай не є повсякденною рутинною практикою в різних ВІТН, навіть у межах однієї країни: для прикладу, у США [275] і Німеччині [276] пробіотики призначають від 14% до 58% відділень.

Відкритим залишається питання щодо часу першого призначення пробіотиків. Відповідно до рекомендацій у деяких відділеннях інтенсивної терапії в США перше годування малюка, за згодою батьків, поєднується з пробіотиками (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*) [274]. Клінічна практика раннього призначення пробіотиків із мінімальним трофічним харчуванням, із грудним молоком у ВІТН свідчить про ефективність такої суплементації щодо зниження частоти й інтенсивності патологічної колонізації кишечника патогенною флорою, запобігання розвитку НЕК у новонароджених із дуже низькою масою тіла [277;278]. Грудне молоко і пробіотики посилюють бар'єрні властивості слизової оболонки, формують нормальну мікробіоту кишечника, колонізацію коменсальними бактеріями, що модифікують експресію генів, активізуючи імунологічні реакції, імуностимуляцію, імуномодуляцію, забезпечують моторику, нейротрансмісію [279].

Деякі експерти пропонують перед прийняттям рішення щодо рутинного призначення пробіотика у ВІТН підвищувати якість пробіотика з точки зору оцінювання бажаного ефекту пробіотиків на виникнення НЕК і оцінювання їхньої безпечності [260]. Зокрема у праці Vermeulen MJ зі співавторами зазначено, що всі центри, які використовують пробіотики для лікування передчасно народжених дітей, мають перевіряти безпечність продукції на додаток до звітів виробників про її якість [280].

1.5. Спостереження і профілактика ускладнень, пов'язаних з ожирінням у матері, у новонароджених та дітей

Ожиріння під час вагітності є суттєвим фактором материнської та перинатальної захворюваності з постійно зростаючим глобальним поширенням серед жінок репродуктивного віку, тому розробка єдиних міжнародних протоколів для ефективного лікування жінок із ожирінням вкрай важлива для безпечного керівництва клінічною практикою і подальшого покращення результатів вагітності [7].

Нові стратегії первинної профілактики ожиріння в ранньому дитячому віці охоплюють досягнення здорової ваги матері до вагітності, широке запровадження грудного вигодовування протягом перших 6 місяців життя, ретельний моніторинг і втручання в разі надмірного збільшення ваги протягом перших 2 років життя, зменшення споживання доданих цукрів, таких як соки, серед дітей, покращуючи якість дієти і доступність для дітей, а також зменшуючи вплив екологічних факторів ожиріння [281]. Результати свідчать про те, що комбіновані заходи, розпочаті на ранніх термінах вагітності, можуть зменшити ожиріння в нащадків у перший рік життя [8].

Вивчення стану здоров'я новонароджених завжди привертало посилену увагу [282; 283]. Базові стратегії, які нині застосовують для передчасно народжених немовлят, такі:

- виходжування передчасно народжених [284-286];
- діагностика метаболічних порушень [287;288];
- підтримка виключно грудного вигодовування дітей від матерів із ожирінням [289];
- нутритивна підтримка [290] і належне харчування, яке має забезпечувати досягнення оптимальних показників фізичного розвитку [291].

Ожиріння в матері пов'язане зі змінами в метаболомі жіночого молока. Хоча лише підгрупа метаболітів корелює з вагою матері й дитини, вони вказують на потенційні, залежні від молока механізми передачі ожиріння від матері до дитини [292].

Доведено сприятливий ефект грудного вигодовування проти ожиріння, розвиток якого значно посилювався, якщо діти ніколи не були на грудному вигодовуванні або були на грудному вигодовуванні протягом короткого періоду [293]. Виключно грудне вигодовування протягом 3 місяців є потенційним захистом від високого відсотка маси жиру у віці 4 років [294].

Сучасні вчені наголошують на важливості міжгалузевої та міждисциплінарної співпраці для впровадження спільних дій щодо запобігання ожирінню в матерів [29]. Подальша боротьба з ожирінням у ранньому віці може підвищити ефективність заходів зі зниження ваги в дорослому віці [296].

Висновки до розділу 1

Отже, численні дослідження свідчать про поширеність ожиріння серед вагітних і дітей, частоту розвитку перинатальних станів, які впливають на плід і доношену новонароджену дитину, при цьому епідеміологічних досліджень щодо з'ясування кількості перинатальних ускладнень серед матерів та їхніх дітей в Україні раніше не проводили. В експериментальних і клінічних дослідженнях з'ясовано основні патогенетичні шляхи впливу ожиріння на плід, які доводять віддалений вплив ожиріння вагітної на здоров'я в дорослому віці, навіть через покоління. Особливу увагу вчені звертають на так зване раннє ожиріння (до 2 років життя). Є прогалини в оцінюванні фізичного розвитку немовлят, оскільки в Україні відсутні стандарти з рекомендаціями щодо визначення дітей із надмірною вагою при народженні. Дискусійними залишаються питання щодо визначеності гіпоксичних уражень головного мозку передчасно народжених немовлят, які найбільше підлягають дії

внутрішньоутробної гіпоксії, зумовленій і станом плода, і застосуванням до нього інструментальних технологій ведення пологів. Найбільш вразливими в цьому аспекті є передчасно народжені діти, які народились від матерів з ожирінням. Зважаючи на вищенаведене, удосконалення алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми жінок з ожирінням, є актуальним і клінічно затребуваним.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна організація і дизайн дослідження

Для досягнення головної мети дослідження розроблено спеціальну програму з використанням системного аналізу, системного підходу й комплексу клінічних, лабораторних, інструментальних і генетичних досліджень, якою передбачалося виконання поставлених завдань із застосуванням відповідного методологічного інструментарію, що забезпечило можливість отримання достатньо повної інформації для оцінювання стану об'єкта дослідження.

Методологія і методика дослідження будувалися на засадах Консенсусу з біо- і медичної етики [297] і принципах доказової медицини.

Перший етап дослідження передбачав вивчення сучасного погляду на вплив ожиріння матері на перинатальні наслідки в матерів та їхніх дітей, особливості ранньої адаптації та стан здоров'я їхніх дітей, з акцентом на клінічних, ехокардіографічних, метаболічних, дисбіотичних і генетичних порушеннях. Ключовими словами для пошуку необхідної літератури було обрано такі: фізичний розвиток, ожиріння, гемодинаміка, внутрішньоутробна гіпоксія, гіпоксичне ураження ЦНС, знижена толерантність до ентерального харчування, обмін оксиду азоту, поліморфізм гена eNOS, група ризику, прогнозування, спостереження.

Другий етап програми охоплював вибір напрямку, визначення мети й завдання, об'єкта і предмета дослідження, обґрунтування його методів і обсягу. При виборі напрямку дослідження й визначенні мети за основу взято результати аналізу медичної літератури і наукових розробок останніх років із біомедичної статистики.

Інформаційну базу дослідження сформовано зі спеціально розроблених анкет, які заповнювали шляхом викопіювання даних із первинних документів: «Історії пологів» (ф. № 96/о), «Обмінної карти пологового будинку, пологового відділення лікарні» (ф. № 113/о), «Карти розвитку новонародженого» (ф. № 097/о), «Історії розвитку дитини» (ф. 112/о), звіту електронної системи охорони здоров'я (ЕСОЗ) у рамках пакета «Медична допомога при пологах» за 2121/2022 рр. закладів акушерських стаціонарів Полтавської області.

Метою *третього етапу* дослідження стало вивчення частоти ускладнень вагітності й пологів, які, за даними наукових джерел, найбільше впливають на розвиток плода і стан дитини при народженні. Одержані дані стали підґрунтям для розроблення вдосконаленого алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми. Для досягнення мети цього етапу проведено ретроспективне когортне дослідження, в яке включено всіх жінок ($n=15\ 173$), які народили впродовж 2021/2022 років у акушерських стаціонарах Полтавської області. Було сформовано дві групи: основну, в яку ввійшли вагітні з ожирінням ($n=1515$), і групу порівняння, в яку ввійшли жінки без ожиріння ($n=13\ 658$). Основну групу було розподілено на 3 підгрупи.

Першу підгрупу склали жінки ($n=1006$) із ожирінням I ст. ($IMT \geq 30$ кг/м² до $\leq 34,99$ кг/м²), зокрема з такими діагнозами:

- ожиріння, зумовлене вживанням лікарських засобів (код за НК 025_21 – E66.11);
- ожиріння, без додаткового визначення (код за НК 025_21 – E66.91).

Другу підгрупу склали жінки ($n=377$) із ожирінням II ст. ($IMT \geq 35$ кг/м² до $\leq 39,99$ кг/м²), зокрема з такими діагнозами:

- ожиріння, зумовлене вживанням лікарських засобів (код за НК 025_21 – E66.12);
- ожиріння, без додаткового визначення (код за НК 025_21 – E66.92).

Третю підгрупу склали жінки (n=132) із ожирінням III ст. (ІМТ \geq 40 кг/м²), зокрема з такими діагнозами:

- ожиріння, зумовлене вживанням лікарських засобів (код за НК 025_21 – E66.13);
- ожиріння, без додаткового визначення (код за НК 025_21 – E66.93).

Досліджували частоту таких перинатальних наслідків, які найбільше впливають на стан плода новонароджених:

- гіпертензійні стани, куди нами включено попередню гіпертензію, що ускладнює вагітність, пологи й післяпологовий період (код за НК 025_21 – O10), гіпертензивну (гіпертонічну) хворобу серця (код за НК 025_21 – I11) і вторинну гіпертензію (код за НК 025_21 – I15), а також преєклампсію, куди включено преєклампсію на фоні хронічної гіпертензії (код за НК 025_21 – O11) і преєклампсію (код за НК 025_21 – O14). Додатково було проаналізовано гестаційний [зумовлений вагітністю] набряк і протеїнурію без гіпертензії (код за НК 025_21 – O12);
- соматичні стани: цукровий діабет під час вагітності (код за НК 025_21 – O24), печінкові розлади під час вагітності, пологів і в післяпологовий період (код за НК 025_21 – O26.6), хвороба нирок під час вагітності, пологів і в післяпологовий період (код за НК 025_21 – O26.81) та інфекції сечостатевого тракту під час вагітності (код за НК 025_21 – O23);
- ускладнення пологів: інфекція амніотичної порожнини й оболонок плода (код за НК 025_21 – O41.1), передчасний розрив плідних оболонок (код за НК 025_21 – O42) і передчасне відшарування плаценти [відторгнення плаценти] (код за НК 025_21 – O45), первинну слабкість пологів (код за НК 025_21 – O62.0), вторинну слабкість пологів (код за НК 025_21 – O62.1) та інші види слабкості пологів (код за НК 025_21 – O62.2),

- затяжні пологи (код за НК 025_21 – О63), пологи й розродження, ускладнені кровотечею під час пологів (код за НК 025_21 – О67);
- індукція: медикаментозна індукція пологів, окситоцин (код за НК 026_21 – 90465-00), медикаментозна індукція пологів, простагландин (код за НК 026_21 – 90465-01), інша медикаментозна індукція пологів (код за НК 026_21 – 90465-02), інша хірургічна індукція пологів (код за НК 026_21 – 90465-04) і медикаментозна й хірургічна індукція пологів (код за НК 026_21 – 90465-05);
 - стимуляція пологів: медикаментозна індукція пологів, окситоцин (код за НК 026_21 – 90465-00), медикаментозна індукція пологів, простагландин (код за НК 026_21 – 90465-01), інша медикаментозна індукція пологів (код за НК 026_21 – 90465-02), інша хірургічна індукція пологів (код за НК 026_21 – 90465-04), медикаментозна й хірургічна індукція пологів (код за НК 026_21 – 90465-05);
 - розродження з накладанням акушерських щипців (код за НК 026_21 – 90468);
 - розродження за допомогою вакуум-екстракції (код за НК 026_21 – 90469);
 - термін пологів;
 - внутрішньоутробна загибель плода – діагноз «Медична допомога матері при внутрішньоутробній загибелі плода» (код за НК 025_21 – О36.4);
 - внутрішньоутробна гіпоксія плода – щонайменше один діагноз із таких: «Пологи та розродження, ускладнені стресом [дистресом] плода» (код за НК 025_21 – О68) і «Медична допомога матері при симптомах внутрішньоутробної гіпоксії плода» (код за НК 025_21 – О36.3);
 - недостатній розвиток плода – діагноз «Медична допомога матері при недостатньому рості плода» (код за НК 025_21 – О36.5);

- надлишковий ріст плода – щонайменше один діагноз із таких: «Медична допомога матері при надлишковому рості плода» (код за НК 025_21 – O36.6), «Медична допомога матері при диспропорції внаслідок незвично великого плода» (код за НК 025_21 – O33.5) і «Пологи та розродження, утруднені внаслідок незвичайно великого плода» (код за НК 025_21 – O66.2).

Також під час виконання третього етапу ідентифіковано материнські фактори ризику, які достовірно асоціюються з розвитком внутрішньоутробної гіпоксії плода й надмірним ростом плода – найчастішими станами, що розвиваються в матерів із ожирінням.

Метою *четвертого етапу* стало оцінювання фізичного розвитку передчасно народжених немовлят і стану їхнього здоров'я впродовж раннього неонатального періоду. Для досягнення мети проведено проспективне дослідження «випадок-контроль», в яке включено 243 передчасно народжені дитини, які лікувалися в Полтавській обласній клінічній лікарні імені М.В. Скліфосовського. Було сформовано дві групи: в основну групу ввійшли немовлята, народжені матерями з ожирінням (n=75), у групу порівняння – немовлята матерів без ожиріння (n=168).

Фізичний розвиток оцінювали за графіками Фентона і за Z-шкалою ВООЗ. Антропометричні дані дітей при народженні було накладено на графіки Фентона. Криві Фентона включають 3, 10, 50, 90, 97 перцентилі ваги, довжини, окружності голови, які нанесені на сітку. У зоні від 10 до 90 перцентилі розміщені середні показники фізичного розвитку. У зонах від 10% до 3% і від 90% до 97% знаходяться величини, що свідчать про розвиток нижче або вище середнього. Величини, які знаходяться нижче 3% і вище 97%, – це зони дуже низьких і високих показників. Серед немовлят обстежених груп визначали

відсоткову кількість немовлят із масою тіла й довжиною при народженні, окружністю голови вище 90‰, 97‰ і нижче 10‰, 3‰.

При оцінюванні фізичного розвитку немовлят за Z-шкалою ВООЗ [172] розраховували відсоткову кількість немовлят із показником Z (стандартне відхилення): $Z \geq 2,0$; $Z \geq 2,5$; $Z \geq 3,0$ і $Z \leq 2,0$; $Z \leq 2,5$; $Z \leq 3,0$.

Таким чином, з'ясували справжню кількість передчасно народжених немовлят із відхиленнями фізичного розвитку шляхом оцінювання немовлят за двома шкалами.

Стан здоров'я й особливості ранньої адаптації передчасно народжених немовлят визначали за такими показниками:

- стан передчасно народжених немовлят відразу після народження визначали за оцінкою за шкалою Апгар на 1-5 хвилини, потребою у проведенні заходів первинної реанімації новонароджених;
- стан здоров'я передчасно народжених немовлят визначали за наслідками, у патогенезі розвитку яких важливу роль відіграє судинний компонент, зокрема синдром дихальних розладів (СДР), внутрішньоутробну або інтранатальну гіпоксію і знижену толерантність до ЕХ;
- стан гемодинаміки за клінічними показниками (ЧСС, АТ, погодинний діурез) і ехокардіографічними показниками;
- особливості ентерального і парентерального харчування;
- визначення обміну оксиду азоту за рівнів нітратів і нітритів у сечі;
- визначення поліморфізму rs61722009 гена eNOS із метою врахування можливих генетично детермінованих коливань концентрації NO.

У групу дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС включено дітей:

- у матерів яких було діагностовано внутрішньоутробну гіпоксію плода,
- які мали оцінку за шкалою Апгар менше за 7 балів на 5 хвилині,

- у яких дитячим неврологом було діагностичні клінічні та нейросонографічні ознаки гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС.

Знижену толерантність до ЕХ визначали за критеріями викладеними у наказі МОЗ «Ентеральне харчування недоношених немовлят» (наказ МОЗ № 870 від 05.05.2021 року).

Перелік обстежень та кількість дітей представлено в табл.2.1.

Таблиця 2.1 – Кількість обстежених дітей і спектр досліджень, які проводилися під час виконання 4 етапу дослідження

Показники	Кількість немовлят
Оцінка фізичного розвитку:	243
• За шкалою Фентона (перцентилі, Z – стандартне відхилення)	148
• За шкалою співставлення маси до довжини тіла (абсолютні дані, перцентилі, Z-відхилення)	148
• Індекс маси тіла - абсолютні дані, перцентилі, Z-відхилення	
Визначення несприятливих наслідків	243
Визначення газів крові відразу після народження	243
Загальноклінічні показники	243
Визначення нітратів та нітритів в сечі	81
Визначення поліморфізму 4aа/4ab гену eNOS	153
Визначення гемодинаміки за ехокардіографічними показниками	243
Визначення особливостей ентерального та	243

парентерального харчування	
----------------------------	--

На *п'ятому етапі* обґрунтовано доцільність удосконалення алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми від матерів з ожирінням. Для цього проведено:

- оцінку фізичного розвитку передчасно народжених немовлят за ІМТ і Z-шкалою співвідношення маси і довжини тіла за стандартами ВООЗ, а також з'ясування чинників, які найбільше асоціюються з відхиленнями ІМТ і співвідношення маси й довжини тіла від нормативних значень ВООЗ. ІМТ для новонароджених Z-шкали і перцентилі ІМТ розраховували за стандартами ВООЗ [172]. Перцентилі ІМТ використовували для класифікації недостатньої ваги <5-го перцентиля, надмірної ваги ≥ 80 -го і <95-го перцентиля й ожиріння ≥ 95 -го перцентиля [172];

- визначення немовлят, які мають вищі ризики гіпоксичного ураження ЦНС, шляхом ідентифікації материнських і дитячих чинників, що достовірно асоціюються з розвитком даного стану в передчасно народжених немовлят. Для цього проаналізовано анамнестичні, клінічні, гемодинамічні, метаболічні, у т.ч. обмін оксиду азоту, генетичні чинники.

2.2. Стандартні клінічні, інструментальні та лабораторні методи дослідження

Методичною основою наукової роботи був комплекс сучасних методів дослідження, адекватних меті та поставленим завданням: системного аналізу, бібліосемантичний, епідеміологічний, статистичний, клінічний, генетичний, лабораторно-інструментальний (рис. 2.1).

Системний аналіз як метод системного підходу застосовували на всіх етапах дослідження і використовували під час виконання роботи для розв'язання прикладних, практичних завдань, для вивчення наукових джерел, розробки програми та її етапів, вибору методів дослідження, аналізу всіх аспектів впливу ожиріння матері на фізичний розвиток і стан здоров'я передчасно народжених немовлят, а також обґрунтування включення в удосконалений алгоритм окремих нових пунктів, що стосуються фізичного розвитку й неінвазивних методів обстеження.

Бібліосемантичний метод використовували для дослідження сучасного погляду на причини, патогенез, прогнозування й запобігання розвитку порушень стану здоров'я немовлят, які народились від матерів з ожирінням, шляхом вивчення наукових літературних джерел і електронних баз даних.

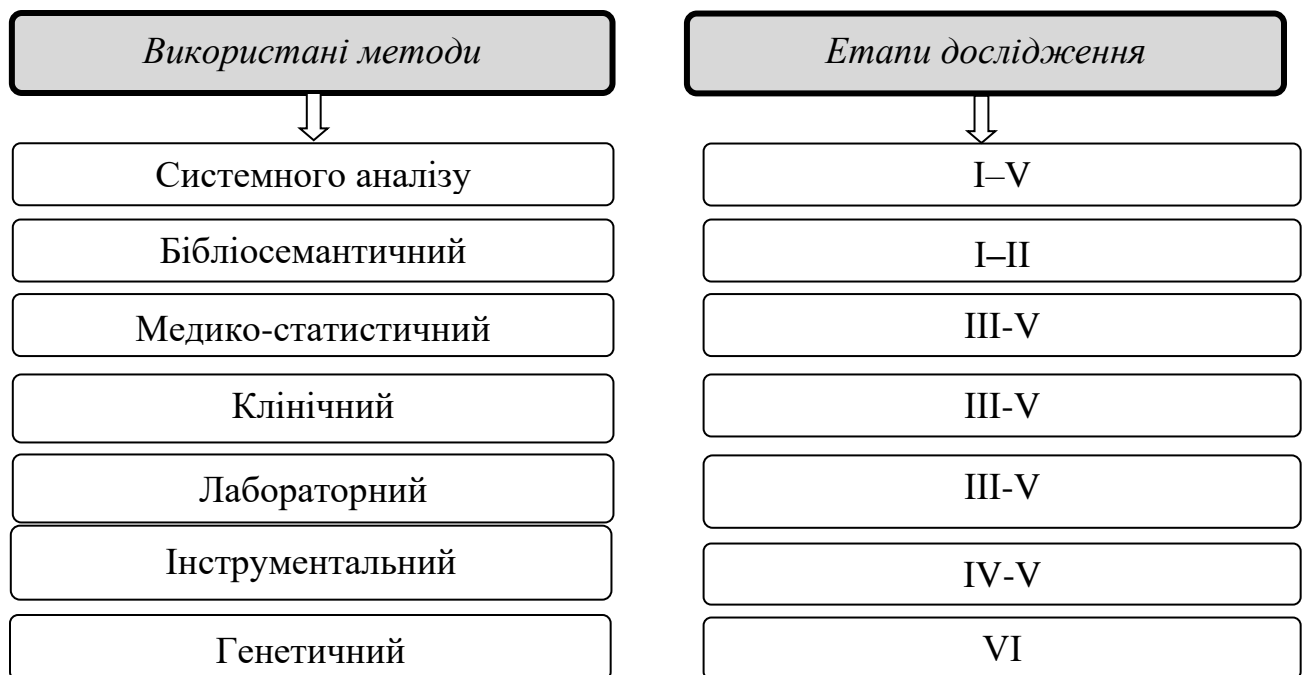


Рисунок 2.1 – Методична база дослідження

Епідеміологічний метод використовували для вивчення зв'язку між

материнськими факторами ризику й відхиленнями у фізичному розвитку, стані здоров'я, гіпоксичних уражень новонароджених і зниженої толерантності до ентерального харчування в передчасно народжених дітей.

Клінічні методи використовували на обстеженні дітей для з'ясування стану здоров'я передчасно народжених дітей, стану гемодинаміки, особливостей ентерального й парентерального харчування.

Артеріальний тиск вимірювали тричі, для аналізу використовували його середнє значення.

Клініко-антропометричні обстеження проводили для оцінювання фізичного розвитку немовлят. *Антропометричні дослідження* проводили в усіх дітей через дві години після народження згідно з наказом МОЗ України 04.04.2005 № 152 «Протокол медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною», зокрема вимірювали масу дитини, довжину й окружність голови. Завеликими до ГВ (код за МКХ-10 P08.1) вважалися діти, які мали масу більше за 90 перцентиль відповідно до таблиць ВООЗ [172]. Індекс маси тіла обчислювали за формулою: маса тіла (кг) / зріст (м²). Нормою вважали індекс 12,2 – 14,8 відповідно до стандартів ВООЗ [172]. Шкала оцінювання ВООЗ маса до гестаційного віку, Z- шкалу [298].

Для вимірювання ваги дітей використовували ваги для новонароджених, для вимірювання довжини дітей використовували калібровану дошку для довжини.

Біохімічні аналізи: на 3 добу в новонароджених брали кров об'ємом 3 мл для визначення досліджуваних показників. Ліпідограма включала визначення таких показників: 1) загальний холестерин (ЗХ); 2) ліпопротеїди високої щільності (ЛПВГ); 3) ліпопротеїди низької щільності (ЛПНГ); 4) тригліцериди (ТГ); 5) коефіцієнт атерогенності (КА).

Рівні загального холестерину, ліпопротеїнів дуже низької щільності та тригліцеридів визначали ферментативним методом на аналізаторі «Humareader» (фірма «Human», Німеччина). Уміст ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) обчислювали за формулою W.T. Friedewald у ммоль / л:

$$\text{ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ЛПВЩ} + \text{ТГ} / 2,22).$$

Концентрацію холестерину в складі ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) визначали за значенням співвідношення ТГ / 2,22.

Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою А.М. Климова:

$$\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}.$$

Активність АЛТ і АСТ визначали УФ кінетичним методом; рівень загального білірубину й загального білка – колориметричним методом («ERBA Lachema», Чехія).

2.3. Спеціальні дослідження. Вивчення поліморфізму гену *eNOS*

Визначення нітратів у сечі. Концентрацію низькомолекулярних нітрозотіолів визначали шляхом розрахунку різниці концентрації нітритів (NO_2^-) до і після окиснення нітрозотіолових комплексів (S-NO) до нітритів розчином хлориду ртуті (HgCl_2). Для дослідження брали аліквоту сечі об'ємом 0,2 мл [299]. Концентрацію нітритів визначали шляхом визначення вмісту діазосполук, що утворюються в реакції з сульфаніловою кислотою, а потім проводили реакцію з α -нафтиламіном (реактив Грісса-Ілосвая), у результаті чого утворювалися червоні похідні (азобарвники) [300]. Концентрацію нітратів визначали за підвищенням концентрації нітритів після відновлення нітратів до нітритів сірчистим гідразинном. Для визначення концентрації нітратів і нітритів використовували аліквоти сечі по 0,2 мл.

Генетичні методи включали дослідження поліморфізму rs61722009 гена eNOS. Матеріалом для проведення цього дослідження слугувала периферична кров новонароджених. Забір крові проводився в об'ємі 0,25 мл, зразки крові в новонароджених відбирали у стерильні пробірки закритої системи «Моноветт». Після отримання матеріал зберігали при температурі -20°C до початку проведення генетичного дослідження.

Виділення ДНК із сухих плям крові проводили за допомогою комерційного набору «Quick-DNA Mini Prep Plus Kit» («Zymo Research», США) за протоколом «Solid Tissues».

Для визначення поліморфізму rs61722009 гена eNOS із метою врахування можливих генетично детермінованих коливань концентрації NO. У повторі 27 bp інтрона 4 гена eNOS ідентифіковано два алелі, більший із яких, eNOS-4b, має 5 із 27 bp тандемних повторів (GAAGTCTAGACCTGCTGC(A/G)GGGGTGAG), а менший, eNOS -4a, має чотири повтори і знижує синтез оксиду азоту [300]. Зразки ДНК із отриманого матеріалу виділяли за допомогою комерційного набору реактивів «Quick-DNA Universal Kit», потім проводили молекулярно-генетичне дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для визначення поліморфних варіантів генів *eNOS* також проводили полімеразну ланцюгову реакцію з подальшим рестрикційним аналізом продуктів реакції ампліфікації. Детекцію продуктів полімеразної ланцюгової реакції та рестрикційного аналізу проводили в агарозному гелі. Продукти ампліфікації ділянок гена *eNOS* підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеази рестрикції *Alw261*. Ампліфіковані фрагменти розподіляли з використанням горизонтального електрофорезу в 1,5 % агарозному гелі із забарвленням бромистим етидієм.

Рестрикційні фрагменти візуалізували у 2% агарозному гелі (агароза «CSL-AG500», «Cleaver Scientific Ltd», Великобританія, буфер «10xTBE

Electrophoresis Buffer», «Thermo Scientific», США) із додаванням етидію броміду як барвника. Довжини рестрикційних фрагментів оцінювали за допомогою порівняння з маркером молекулярної ваги «Gene Ruler 100 bp DNA Ladder» («Thermo Scientific», США).

Зображення гелів фіксували за допомогою системи гель-документації «Micro DOC System with UV Transilluminator Clear View» («Clever Scientific Ltd», Велика Британія). Результати інтерпретували шляхом візуальної оцінки наявності або відсутності фрагментів із відповідною молекулярною вагою.

Інструментальні методи включали вивчення ехокардіоскопії, доплерографії судин серця. Системну гемодинаміку вивчали шляхом дослідження насосної, скоротливої здатності серця, перед- і постнавантаження на апаратах «LOGIQ Book XP» («General Electric Co.», Німеччина) і «Mindray DP 6600» (Китай). За допомогою ЕхоКГ вивчали морфометричні показники серця і магістральних судин. На базі одержаних ехометричних величин обчислювали кінцево-діастолічний (КДО) і кінцево-систоличний (КСО) об'єми лівого шлуночка (у мл) за формулами L.E.Teichholz (1976). Основні показники центральної гемодинаміки – ударний об'єм (УО), ударний індекс (УІ), хвилинний об'єм серця (ХОС), серцевий індекс (СІ), фракція викиду (ФВ), індекс ударної роботи ЛШ (ІУРЛШ) – визначали за формулами, які пропонують посібники з ехокардіографії [302;303]. Для можливості порівняння даних про функціональний стан серця в дітей різного гестаційного віку з різною масою і довжиною тіла при народженні ряд параметрів центральної гемодинаміки було представлено у вигляді індексів, що подають величини в перерахунку на 1 м² поверхні тіла (ППТ): ударний індекс (УІ) = УО/ППТ, систолічний індекс (СІ) = СО/ППТ, де ППТ – площа поверхні тіла, визначена за формулою Mosteller P.D. (1987) [304]. Для характеристики гемодинаміки в новонароджених дітей

обчислювали показники: загального периферичного судинного опору (ЗПСО, дин/с×см⁻⁵) за формулою:

$$\text{ЗПСО} = (79,92 \times \text{СрАТ}) / \text{ХОС} ,$$

де СрАТ – середній артеріальний тиск, що фіксувався при апаратному моніторингу дитини або обчислювався за формулою

$$\text{СрАТ} = \text{ДАТ} + 1/3 \times (\text{САТ} - \text{ДАТ}),$$

де САТ – систолічний артеріальний тиск (мм рт.ст.), ДАТ – діастолічний артеріальний тиск (мм рт.ст.).

Стан серцевої гемодинаміки оцінювали на ультразвуковому апараті "LOGIQ Book XP" у режимі «сірої шкали», кольорової та спектральної доплерометрії за загальноприйнятою методикою [305].

2.4. Статистичні методи і статистичний аналіз отриманих результатів дослідження

Для обробки кількісних величин використовували традиційні методи параметричної та непараметричної статистики; для аналізу якісних ознак, що виражалися в основному у відсотках, було застосовано непараметричні методи. За допомогою методів параметричної статистики перевіряли нормальність розподілу кількісних ознак із використанням критерію Колмогорова-Смирнова; рівність генеральних дисперсій із використанням критерію Фішера.

За нормального розподілу даних використовували основні статистичні характеристики, а саме: середнє значення (М) для визначення центральної тенденції; стандартну похибку середнього значення (m) для точності оцінки середньої, довірчий інтервал (ДІ) для визначення 95% інтервалу середньої.

Гіпотези щодо рівності генеральних середніх перевіряли з використанням двостороннього t-критерію Стьюдента. Визначення t-критерію дозволило знайти ймовірність того, що середні значення кількісних ознак, розраховані для

різних груп, належать до однієї й тієї ж сукупності. Якщо ця вірогідність становить $p < 0,05$, то ці вибірки належать до двох різних сукупностей, оскільки їхні середні значення достовірно відрізняються. Навпаки, якщо знайдена ймовірність вища за $0,05$, то ці вибірки належать до однієї сукупності, оскільки немає достовірної різниці між їхніми середніми значеннями.

За ненормального розподілу центральну тенденцію визначали за допомогою медіани (Me) і квартиля (Q).

Порівняння відносних, або виражених у відсотках, величин виконували за допомогою критерію χ^2 (хі-квадрат); порівняння кількісних показників із ненормальним розподіленням при непов'язаних вибірках – за допомогою критерію Манна-Уїтні (критерій U).

Для ідентифікації факторів ризику, що достовірно асоціюються з розвитком певних станів, спочатку було виконано простий логістичний регресійний аналіз. Після ідентифікації достовірних факторів ризику розробляли прогностичні моделі за допомогою множинного логістичного аналізу з подальшим оцінюванням операційних характеристик зазначених моделей і виявлення з них моделі з найвищим коефіцієнтом C (площею над ROC-кривою) за допомогою пакету прикладних програм STATA 14.0. Зв'язки між лічильними перемінними визначали за допомогою множинного регресійного аналізу за Пуассоном.

Отже, розроблена програма дослідження, обраний методичний інструментарій і обсяги забезпечили розв'язання поставлених завдань, отримання достовірних результатів, покладених в основу наукового дослідження щодо вдосконалення алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми від матерів з ожирінням.

2.5. Дотримання вимог біоетики

Усі дослідження виконано з дотриманням прав безпеки пацієнтів, зі збереженням морально-етичних норм, прав і канонів людської гідності відповідно до основних положень GCP (1996 р.) Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участі людини (1964/2000 рр.) і наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690, що підтверджено біоетичною комісією ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (протокол №170 від 24.01.2019 р.).

РОЗДІЛ 3

ЧАСТОТА РОЗВИТКУ НЕСПРИЯТЛИВИХ ПЕРИНАТАЛЬНИХ НАСЛІДКІВ У МАТЕРІВ З ОЖИРІННЯМ І ЇХНІХ НЕМОВЛЯТ

Серед усіх жінок, які народили у 2021/2022 рр., ожиріння констатовано в 9,98%. Серед матерів з ожирінням більше половини мали I ст. ожиріння, 25% матерів – II ст. і 9% матерів – III ст. ожиріння (рис.3.1).

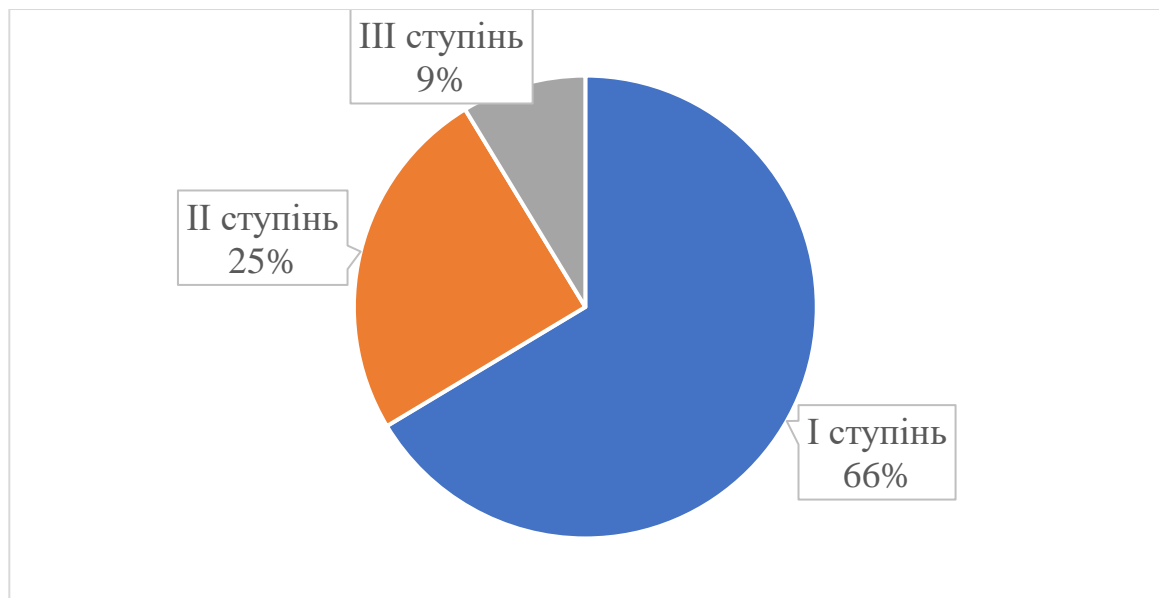


Рис. 3.1. Структура матерів за ступенем ожиріння

Якщо аналізувати динаміку кількості вагітних з ожирінням, то в цілому відсоткова кількість таких жінок була сталою і становила 9,68 % жінок у 2021 році та 10,3 % жінок у 2022 році. При цьому дещо змінилася структура ступенів ожиріння серед вагітних, зокрема достовірно збільшилися відсоткова кількість жінок із II ст. ожиріння на тлі сталих значень відсоткової кількості жінок із I і III ст. ожиріння (табл.3.1).

Аналіз віку роділь залежно від наявності або відсутності в них ожиріння показав, що вік жінок з ожирінням був достовірно вищим віку жінок без ожиріння (табл.3.2).

Таблиця 3.1. Динаміка відсоткової кількості матерів із різними ступенями ожиріння за 2021/2022 рр.

Ступінь ожиріння	Кількість матерів з ожирінням		р
	2021 р. n=7688	2022 р. n=7485	
Усього, у т.ч.	744 (9,68)	771 (10,3)	0,201
I ступінь	510 (6,63)	496 (6,63)	0,986
II ступінь	169 (2,20)	208 (2,78)	0,022
III ступінь	65 (0,85)	67 (0,90)	0,742

Таблиця 3.2. Середній вік матерів обстежених груп

	Матері з ожирінням n=1515	Матері без ожиріння n=13658	р
Вік (роки), M±m	30,31±0,151	28,71± 0,048	<0,001
I ступінь	30,08±0,179	28,78 ±0,047	<0,001
II ступінь	30,36 ±0,297	28,83± 0,467	<0,001
III ступінь	31,80 ±0,500	28,84 ±0,46	<0,001

Отже, кількість вагітних з ожирінням серед жінок Полтавської області має тенденцію до збільшення з достовірним збільшенням кількості жінок з ожирінням II ст.

3.1. Частота ускладнень вагітності й пологів, що впливають на стан немовлят, залежно від наявності або відсутності ожиріння в матері

Метою даного підрозділу стало вивчення частоти ускладнень вагітності та пологів, які, за даними наукових джерел, найбільше впливають на розвиток

плода і стан пацієнта при народженні. Тому нами проаналізовано частоту виявлення в жінки гіпертензійних станів, куди було включено попередню гіпертензію, що ускладнює вагітність, пологи й післяпологовий період, гіпертензивну (гіпертонічну) хворобу серця і вторинну гіпертензію, а також прееклампсію, куди включено прееклампсію на фоні хронічної гіпертензії (код за НК 025_21 – O11) і прееклампсію (код за НК 025_21 – O14). Додатково було проаналізовано гестаційний набряк і протеїнурію без гіпертензії (код за НК 025_21 – O12). Як свідчать дані, представлені на **рис. 3.2**, у жінок з ожирінням достовірно частіше, ніж у жінок без ожиріння, діагностували гіпертензійні стани (гестаційна гіпертензія, прееклампсія) і гестаційний набряк та протеїнурію без гіпертензії.

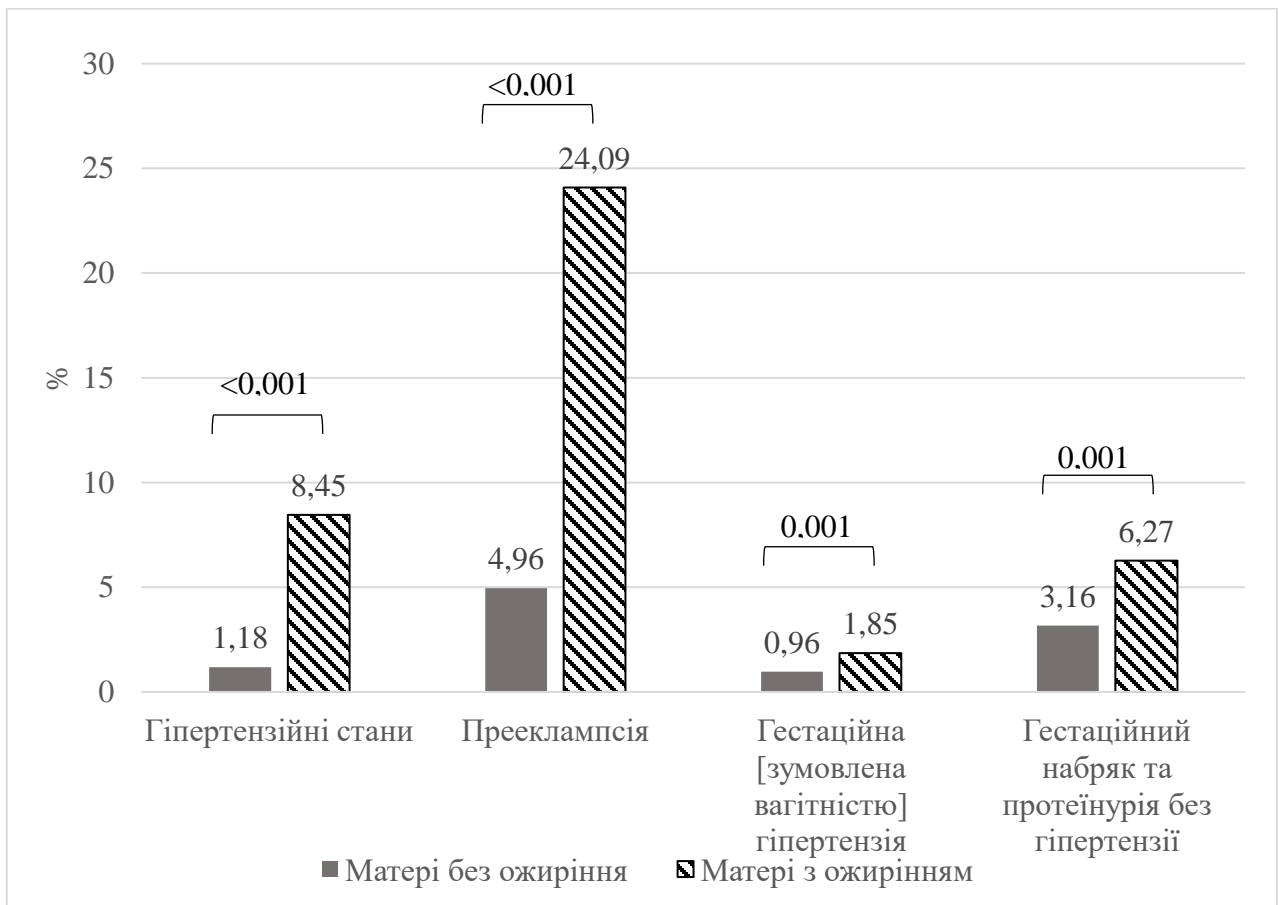


Рис. 3.2. Відсоткова кількість матерів, які мали гіпертензійні стани під час вагітності

За нашими даними, вищий ІМТ і відповідно вищий ступінь ожиріння в жінок значно підвищують їхні ризики мати гіпертензивні розлади. Так, якщо в жінок із І ст. ожиріння відношення шансів мати вказану патологію становить 5,6, у жінок із II ст. – 10,23, то в жінок із III ст. – уже 16,3 (табл. 3.3). У випадку, коли жінка не мала артеріальної гіпертензії до вагітності, її шанси мати гестаційну гіпертензію підвищуються безпосередньо при II ст. ожиріння, а при I ст. – ні.

Подібний зв'язок констатовано і між ожирінням та преєклампсією, зокрема в жінок з ожирінням I ст. ВШ мати зазначений стан становлять 4,99, у жінок з ожирінням II ст. – уже 7,74, а в жінок III ст. – 11,76.

Щодо гестаційного набряку і протеїнурії без гіпертензії, то нами не виявлено такого зв'язку, тобто вищий ступінь ожиріння не підвищує шанси жінки мати вказаний стан.

Таблиця 3.3. Зв'язок між ожирінням і гіпертензивними станами в матерів

Захворювання	Од. вимірювання	Матері без ожиріння n=13658	Матері з ожирінням		
			I ст. n=1006	II ст. n=377	III ст. n=132
Гіпертензійні стани	абс.(%)	161 (1,18)	63 (6,26)	41 (10,88)	24 (18,18)
	ВШ (95 % ДІ)	-	5,60 (4,08- 7,60)	10,23 (6,95-14,76)	16,30 (9,44- 26,96)
	p*	-	<0,001	<0,001	<0,001
Гестаційна гіпертензія	абс.(%)	131 (0,96)	13 (1,29)	13 (3,45)	2 (1,52)
	ВШ (95 % ДІ)	-	1,35 (0,69- 2,40)	3,68 (1,89-6,60)	1,59 (0,18- 5,96)

	p*	-	0,301	<0,001	0,515
Прееклампсія	абс.(%)	673 (4,96)	207 (20,58)	108 (28,65)	50 (37,88)
	ВШ (95 % ДІ)	-	4,99 (4,19- 5,95)	7,74 (6,05-9,85)	11,76 (8,03-17,07)
	p*	-	<0,001	<0,001	<0,001
Гестаційний набряк і протеїнурія без гіпертензії	абс.(%)	431 (3,16)	62 (6,16)	26 (6,9)	7 (5,30)
	ВШ (95 % ДІ)	-	2,01 (1,51- 2,66)	2,27 (1,45-3,43)	1,71 (0,67- 3,67)
	p*	-	<0,001	<0,001	0,165

* відносно матерів без ожиріння.

Порівняльний аналіз інших соматичних станів показав, що в жінок з ожирінням достовірно частіше, ніж у жінок без ожиріння, діагностувався цукровий діабет під час вагітності (код за НК 025_21 – O24), проте частота виявлення діагнозів «Печінкові розлади під час вагітності, пологів та в післяпологовий період» (код за НК 025_21 – O26.6), «Хвороба нирок під час вагітності, пологів і в післяпологовий період» (код за НК 025_21– O26.81) та «Інфекції сечостатевого тракту під час вагітності» (код за НК 025_21– O23) достовірно не відрізнялися (рис.3.3).

Слід зазначити, що зв'язок між гестаційним діабетом і ожирінням посилюється з підвищенням ступеня ожиріння (табл.3.4). Так, якщо в жінок I ст. ВШ становить 2,15, у жінок із II ст. – 5,83, то в жінок із III ст. – уже 11,36. Також у матерів виявлено достовірний зв'язок між ожирінням III ст. та інфекціями сечостатевого тракту під час вагітності.

Іншими станами, які потенційно впливають на перебіг пологів і стан новонародженого, є інфекція амніотичної порожнини й оболонки плода (код за НК 025_21 – O41.1), передчасний розрив плідних оболонок (код за НК 025_21 – O42) і передчасне відшарування плаценти [відторгнення плаценти] (код за НК 025_21 – O45).

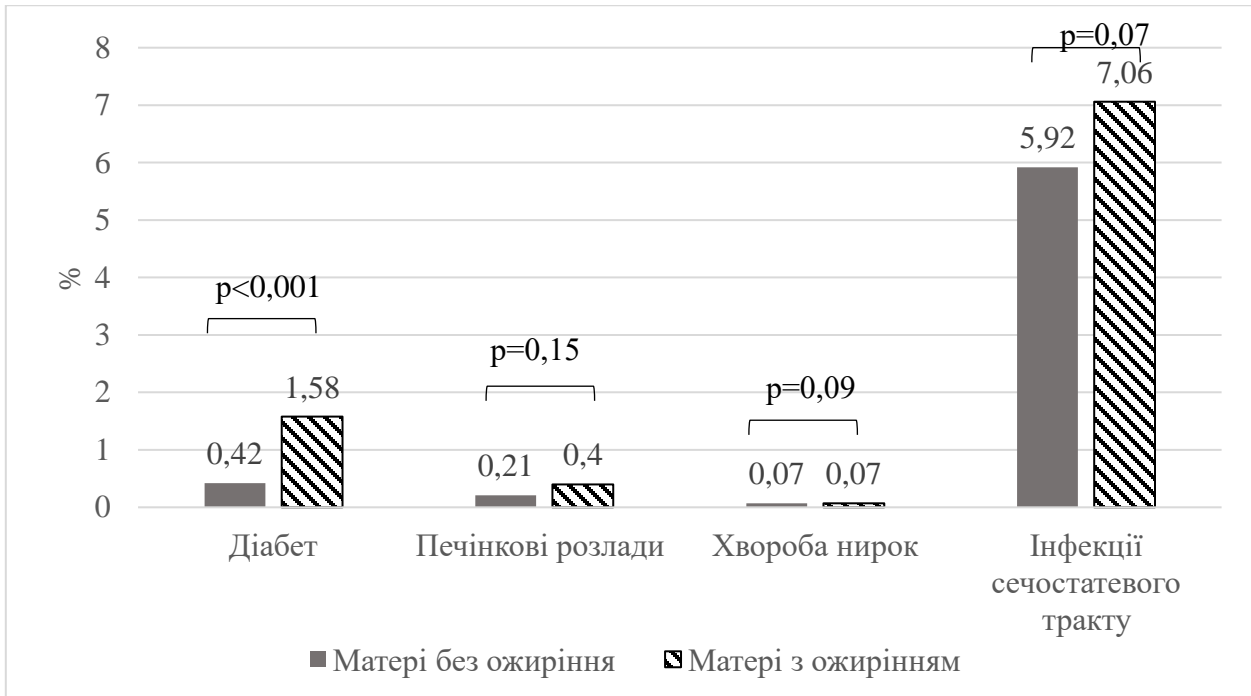


Рис. 3.3. Відсоткова кількість матерів, які мали загострення соматичних станів під час вагітності

Таблиця 3.4. Зв'язок між ожирінням і розвитком станів під час вагітності, що потенційно впливають на плід

Захворювання	Од.вимірювання	Матері без ожиріння n=13658	Матері з ожирінням		
			I ст. n=1006	II ст. n=377	III ст. n=132
Гестаційний діабет	абс.(%)	57 (0,42)	9 (0,89)	9 (2,39)	6 (4,55)
	ВШ (95% ДІ)		2,15 (0,93-	5,83 (2,52-	11,36 (3,92-

			4,39)	11,98)	26,93)
	p*		0,029	<0,001	<0,001
Печінкові розлади	абс.(%)	29 (0,21)	3 (0,30)	2 (0,53)	1 (0,76)
	ВШ (95% ДІ)		1,41 (0,27- 4,54)	2,5 (0,29- 9,96)	3,58 (0,08- 21,9)
	p*		0,573	0,194	0,181
Інфекції сечостатевого тракту	абс.(%)	809 (5,9)	67 (6,66)	27 (7,16)	13 (9,85)
	ВШ (95% ДІ)		1,13 (0,86- 1,46)	1,22 (0,79- 1,83)	1,73 (0,89- 3,09)
	p*		0,341	0,316	0,058

* відносно матерів без ожиріння.

За нашими даними, передчасний розрив плідних оболонок у жінок з ожирінням виявлявся достовірно частіше, ніж у жінок без ожиріння (рис. 3.4).

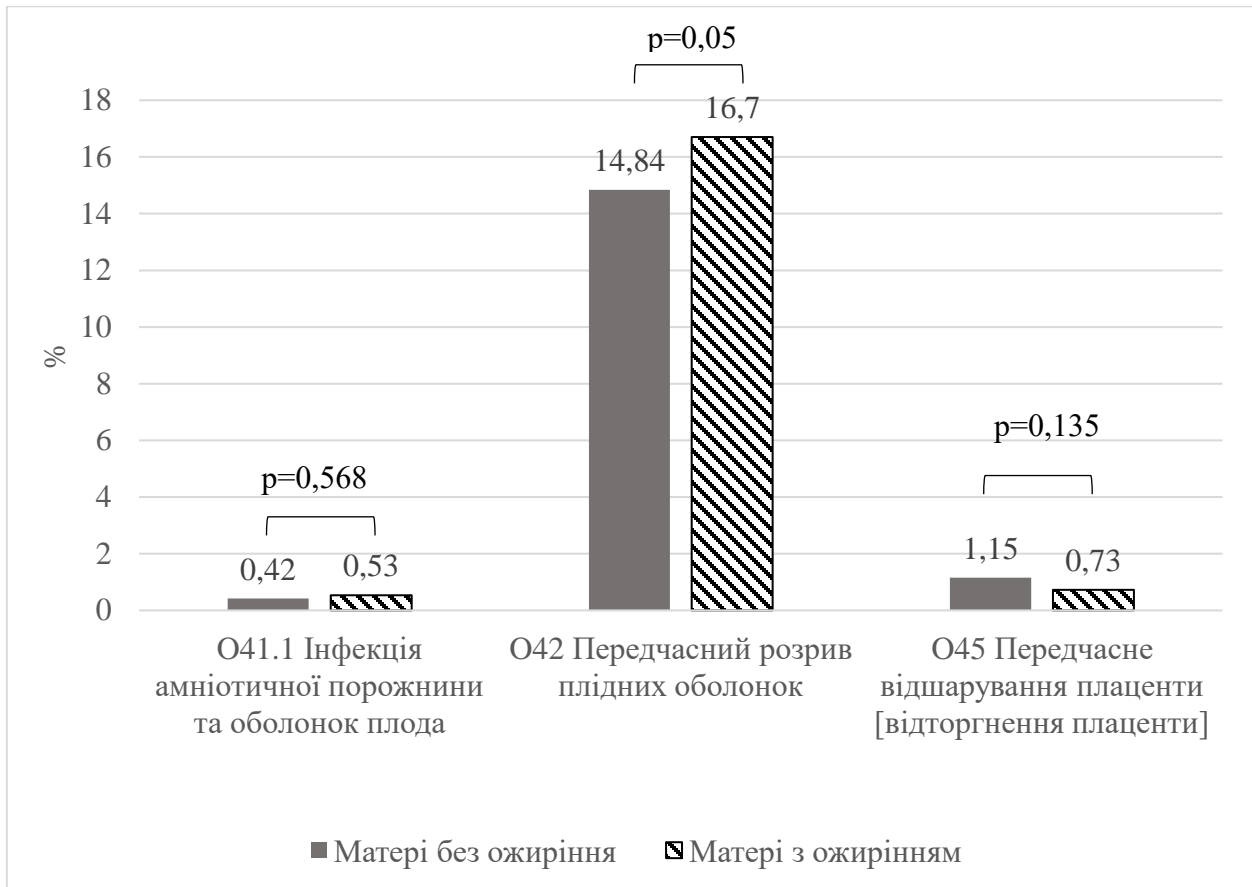


Рис.3.4. Відсоткова кількість матерів, які мали стани, пов'язані з ускладненнями пологів, серед жінок обстежених груп

Як свідчать результати дослідження, наявність у жінки ожиріння III ст. достовірно підвищує її шанси мати передчасний розрив плідних оболонок (табл. 3.5). Щодо інфекції амніотичної порожнини й оболонок плода, передчасного відшарування плаценти [відторгнення плаценти], то такого зв'язку нами не виявлено.

Таблиця 3.5. Зв'язок між ступенем ожиріння й ускладненнями пологів

Захворювання	Од.вимірювання	Матері без ожиріння n=13658	Матері з ожирінням		
			I ст. n=1006	II ст. n=377	III ст. n=132
Інфекція	абс.(%)	58 (0,42)	7 (0,7)	1 (0,27)	0

амніотичної порожнини й оболонок плода	ВШ (95% ДІ)		1,64 (0,63- 3,62)	0,62 (0,01- 3,63)	-
	p*		0,211	0,637	-
Передчасний розрив плідних оболонок	абс.(%)	2027 (14,84)	155 (15,41)	64 (16,98)	34 (25,76)
	ВШ (95% ДІ)		1,04 (0,87- 1,25)	1,17 (0,87- 1,55)	1,99 (1,30- 2,98)
	p*		0,626	0,251	0,0005
Передчасне відшарування плаценти [відторгнення плаценти]	абс.(%)	157 (1,15)	10 (0,99)	1 (0,27)	0
	ВШ (95% ДІ)		0,86 (0,4-1,63)	0,23 (0,005- 1,30)	-
	p*		0,654	0,108	-

* відносно матерів без ожиріння.

Як відомо, слабкість пологів може призводити до застосування інтервенцій з індукції та стимуляції пологів, при цьому без ретельного моніторингу за станом плода ці інтервенції можуть призводити до внутрішньоутробної гіпоксії плода з подальшим розвитком негативних наслідків. Тому нами проаналізовано частоту виникнення слабкості пологів у жінок з ожирінням і без ожиріння. Аналізували такі діагнози: «Первинна слабкість пологів» (код за НК 025_21 – O62.0), «Вторинна слабкість пологів» O62.1) та «Інші види слабкості пологів» (код за НК 025_21 – O62.2). Також ми вивчили частоту виникнення «Затяжних пологів» (код за НК 025_21 – O63) і «Пологи та розродження, ускладнені кровотечею під час пологів» (код за НК

025_21 – О67). Як свідчать дані, представлені на рис.3.5, слабкість пологів і зтяжні пологи достовірно частіше виникали в жінок з ожирінням, ніж у жінок без ожиріння. Достовірних розбіжностей у частоті виникнення пологів і розроджень, ускладнених кровотечею під час пологів, нами не отримано.

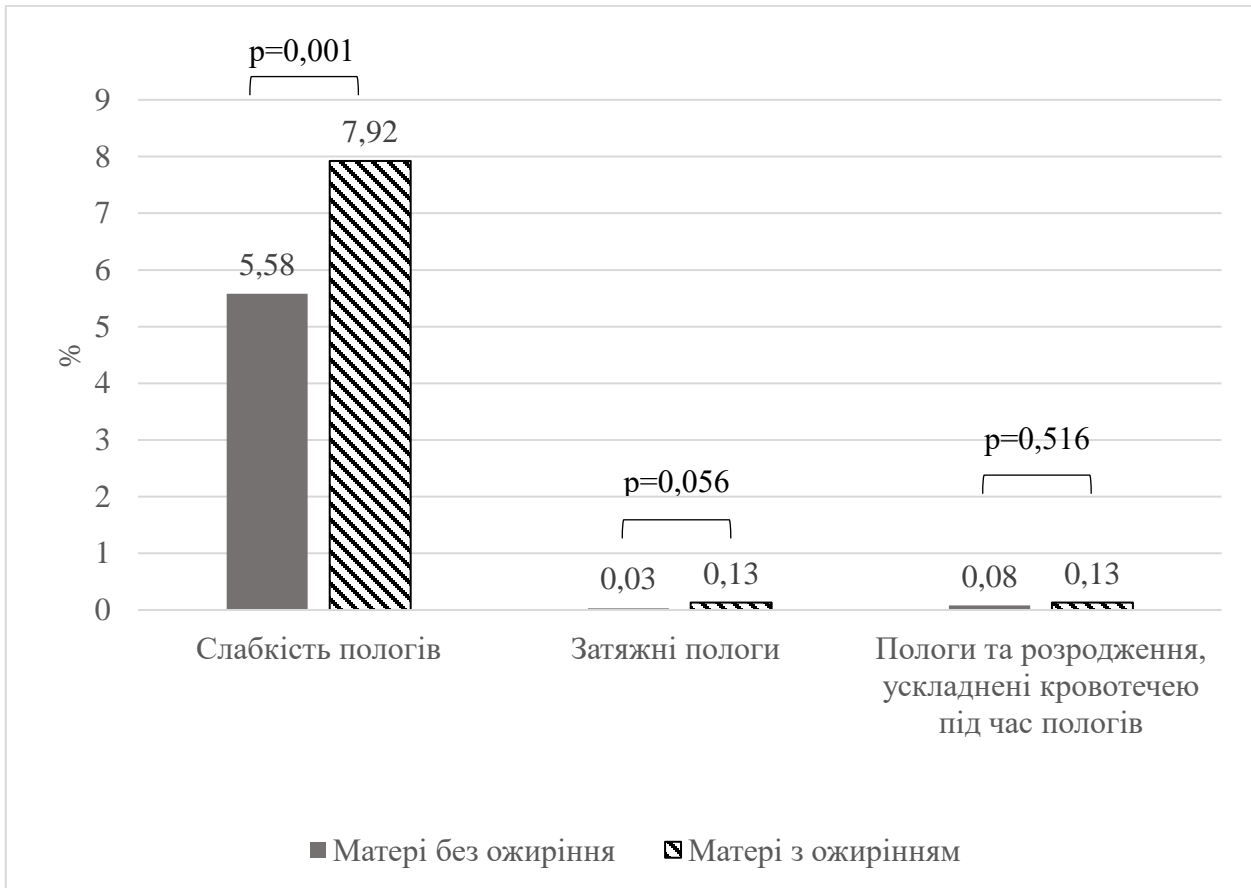


Рис. 3.5. Частота виникнення слабкості пологів і зтяжних пологів у матерів обстежених груп

Слід зазначити, що вищий ступінь ожиріння підвищує шанси жінки мати слабкість пологів. Так, ВШ у матерів з ожирінням I ст. становить 1,42, у матерів з ожирінням II ст. – 1,62 (табл. 3.4). Що стосується жінок III ступеня, то зв'язку між ожирінням і слабкістю пологів нами не виявлено, що ми пояснюємо вагомою часткою операцій кесаревого розтину в жінок цієї категорії.

Детальніший аналіз первинної та вторинної слабкості показав, що шанси матері мати первинну слабкість у жінок з ожирінням I ст. становлять 1,58, а в

жінок з ожирінням II ст. майже вдвічі вищі, ніж у жінок без ожиріння. Подібний зв'язок, але дещо менший, зафіксовано для розвитку вторинної слабкості в матерів з ожирінням I ст. і відсутність у жінок із II ст. і з III ст. ожиріння (табл.3.6).

Таблиця 3.6. Зв'язок між ступенем ожиріння в матерів і особливостями акушерського анамнезу

Захворювання	Од.вимірювання	Матері без ожиріння n=13658	Матері з ожирінням		
			I ст. n=1006	II ст. n=377	III ст. n=132
Слабкість пологів	абс.(%)	762 (5,58)	78 (7,75)	33 (8,75)	9 (6,82)
	ВШ (95 % ДІ)		1,42 (1,1-1,82)	1,62 (1,09-2,34)	1,24 (0,55-2,44)
	p*		0,0042	0,008	0,537
Первинна слабкість	абс.(%)	208 (1,52)	24 (2,39)	11 (2,92)	2 (1,52)
	ВШ (95 % ДІ)		1,58 (0,98-2,43)	1,82 (0,9-3,40)	0,99 (0,11-3,71)
	p*		0,034	0,047	0,994
Вторинна слабкість	абс.(%)	547 (4,0)	54 (5,37)	22 (5,84)	7 (5,30)
	ВШ (95 % ДІ)		1,35 (1,00-1,81)	1,48 (0,91-2,31)	1,34 (0,53-2,87)

	p*		0,035	0,075	0,449
--	----	--	-------	-------	-------

* відносно жінок без ожиріння.

Безперечно, більш часте виникнення слабкості пологів сприяє частішому застосуванню медикаментозних і хірургічних інтервенцій для ініціації та стимуляції пологів.

Як свідчать результати дослідження, у матерів з ожирінням достовірно частіше, ніж у матерів без ожиріння, застосовували індукцію пологів, у той же час відсоткова кількість жінок, яким проводили стимуляцію пологів, в обстежених групах була майже однаковою (рис.3.6). Подібне співвідношення стосується і частоти застосування інструментальних втручань при пологах, зокрема щипців і вакууму.

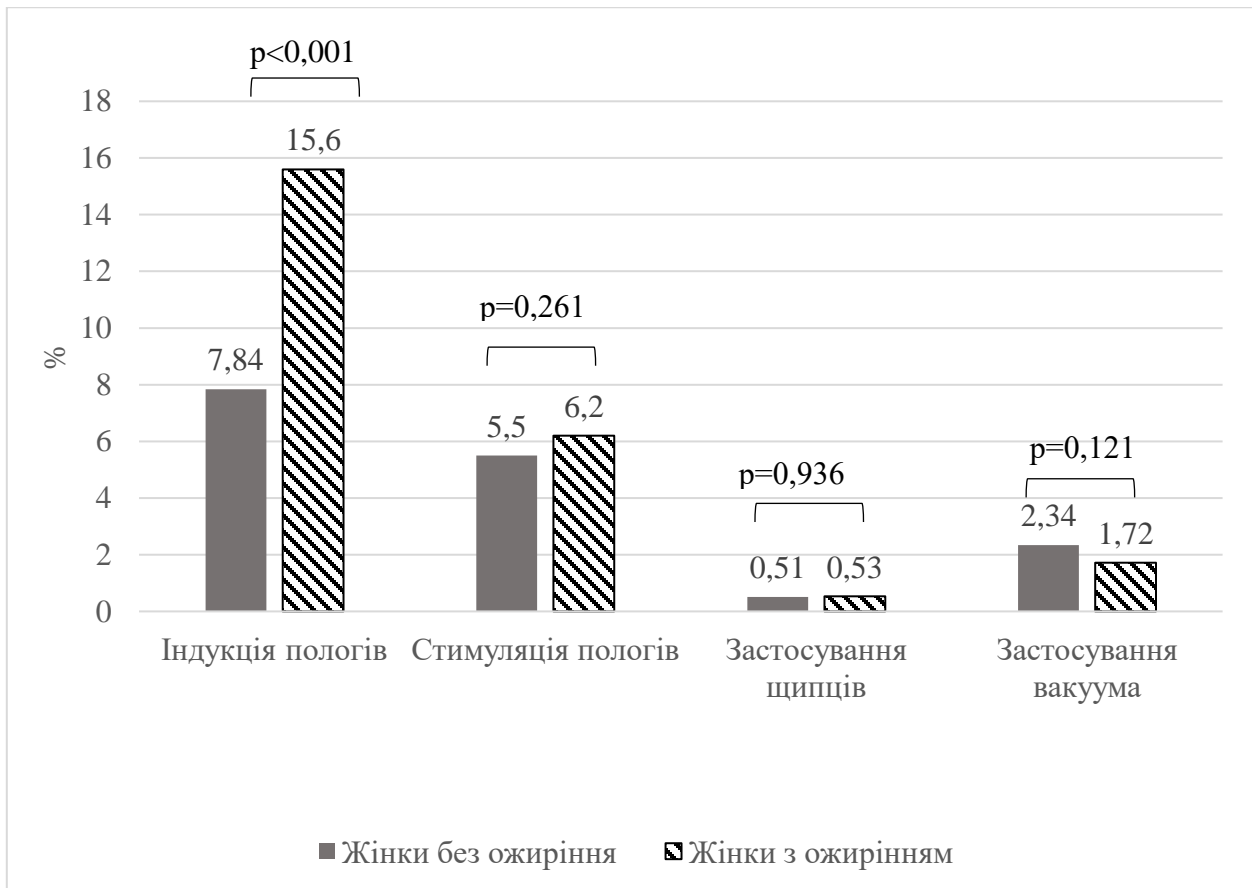


Рис. 3.6. Відсоткова кількість матерів, для яких застосовували допоміжні технології при пологах, у жінок обстежених груп

Більш детальний аналіз показав, що наявність ожиріння будь-якого ступеня майже у два рази підвищує шанси проведення в жінки індукції пологів (табл.3.7). Подібний зв'язок виявлено і для медикаментозної, і для поєднаної (медикаментозної та хірургічної) індукції. Так, доведено достовірний зв'язок між:

- застосуванням окситоцину з метою індукції та наявністю в жінок I і II ступенів ожиріння;
- застосуванням простагландину з метою індукції та наявністю в жінок I ст. ожиріння;
- застосуванням іншої медикаментозної індукції пологів і наявністю в жінок I і II ступенів ожиріння;
- застосуванням медикаментозної та хірургічної індукції пологів і наявністю в жінок I, II і III ступенів ожиріння.

Але слід зазначити, що наявність у жінки будь-якого ступеня ожиріння достовірно асоціюється із застосуванням медикаментозної та хірургічної індукції пологів.

Таблиця 3.7. Зв'язок між ступенем ожиріння і застосуванням індукції пологів

Захворювання	Од.вимірювання	Матері без ожиріння n=13658	Матері з ожирінням		
			I ст. n=1006	II ст. n=377	III ст. n=132
Індукція пологів (усі види)	абс.(%)	1071 (7,84)	155 (15,4)	62 (16,44)	19 (14,39)
	ВШ (95% ДІ)		2,15 (1,78- 2,58)	2,31 (1,72- 3,07)	1,97 (1,14- 3,24)

	p*		<0,001	<0,001	0,005
Медикаментозна індукція пологів, окситоцин	абс.(%)	183 (1,34)	25 (2,49)	11 (2,92)	3 (2,27)
	ВШ (95% ДІ)		1,87 (1,17- 2,88)	2,21 (1,07- 4,01)	1,71 (0,34- 5,19)
	p*		0,003	0,009	0,355
Медикаментозна індукція пологів, простагландин	абс.(%)	63 (0,46)	16 (1,59)	2 (0,53)	2 (1,52)
	ВШ (95% ДІ)		3,49 (1,87- 6,14)	1,15 (0,13- 4,36)	3,32 (0,38- 12,78)
	p*		0,0	0,845	0,078
Інша медикаментозна індукція пологів	абс.(%)	478 (3,5)	61 (6,06)	26 (6,9)	7 (5,3)
	ВШ (95% ДІ)		1,78 (1,32- 2,35)	2,041 (1,3- 3,08)	1,54 (0,6-3,3)
	p*		<0,001	0,0005	0,263
Медикаментозна і хірургічна індукція пологів	абс.(%)	347 (2,54)	52 (5,17)	23 (6,1)	7 (5,3)
	ВШ (95% ДІ)		2,09 (1,52- 2,83)	2,49 (1,54- 3,86)	2,14 (0,84- 4,6)
	p*		<0,001	<0,001	0,045

* відносно матерів без ожиріння.

Для вивчення зв'язку між ступенем ожиріння і видом стимуляції пологів ми проаналізували частоту застосування: медикаментозної стимуляції після початку пологів (код за НК 026_21 – 90466-00), хірургічної стимуляції після початку пологів (код за НК 026_21 –90466-01) і одночасного застосування медикаментозної й хірургічної стимуляції після початку пологів (код за НК 026_21 –90466-02). Нами не отримано достовірних розбіжностей у частоті застосування інтервенцій зі стимуляції пологів незалежно від ступеня ожиріння порівняно з жінками без ожиріння (табл.3.8). Щодо окремих видів стимуляції пологів, то слід звернути увагу на дещо вищу частоту і відповідно вищі шанси застосування хірургічної стимуляції в жінок із II і III ст., при цьому ВШ у жінок III ст. є найвищим. Проте ми звертаємо увагу на рівень достовірності, який становить $<0,1$.

Таблиця 3.8. Зв'язок між ступенем ожиріння і застосуванням стимуляції після початку пологів

Захворювання	Од.вимірювання	Матері без ожиріння n=13658	Матері з ожирінням		
			I ст. n=1006	II ст. n=377	III ст. n=132
Стимуляція пологів (усі види)	абс.(%)	752 (5,51)	60 (6,34)	26 (6,89)	8 (6,06)
	ВШ (95 % ДІ)		1,09 (0,81-1,43)	1,27 (0,81-1,91)	1,11 (0,46-2,26)
	p*		0,539	0,244	0,78
Медикаментозна стимуляція після початку пологів	абс.(%)	473 (3,46)	37 (3,68)	14 (3,71)	3 (2,27)
	ВШ		1,064	1,07	0,64

	(95 % ДІ)		(0,73- 1,49)	(0,57- 1,84)	(0,13- 1,94)
	p*		0,719	0,793	0,455
Хірургічна стимуляція пологів	абс.(%)	233 (1,71)	21 (2,09)	11 (2,92)	5 (3,79)
	ВШ (95 % ДІ)		1,23 (0,74- 1,93)	1,73 (0,84- 3,19)	2,27 (0,72- 5,51)
	p*		0,371	0,075	0,067
Медикаментозна і хірургічна стимуляція	абс.(%)	46 (0,34)	2 (0,2)	1 (0,27)	0
	ВШ (95 % ДІ)		0,58 (0,06- 2,26)	0,79 (0,02- 4,63)	-
	p*		0,456	0,812	-

* відносно жінок без ожиріння.

Відсоткова кількість розроджень із накладанням акушерських щипців у жінок без ожиріння достовірно не відрізнялась від жінок з ожирінням, незалежно від ступеня ожиріння в жінки (табл.3.9).

Щодо розродження за допомогою вакуум-екстракції, то в жінок без ожиріння і в жінок з ожирінням I ст. частота застосування цієї інтервенції була майже однаковою, при цьому в жінок з ожирінням II ст. частота розродження за допомогою вакуум-екстракції була навіть достовірно нижчою, ніж у жінок без ожиріння.

Таблиця 3.9. Зв'язок між ступенем ожиріння і частотою інструментальних пологів у матерів обстежених груп

Інтервенції	Од.вимірювання	Матері без	Матері з ожирінням		
			I ст.	II ст.	III ст.

		ожиріння n=13658	n=1006	n=377	n=132
Накладання щипців	абс.(%)	70 (0,51)	4 (0,4)	4 (1,06)	0
	ВШ (95 % ДІ)		0,77 (0,2-2,07)	2,08 (0,54- 5,61)	-
	p*		0,619	0,147	-
Вакуум- екстракція	абс.(%)	320 (2,34)	22 (2,19)	2 (0,53)	2 (1,52)
	ВШ (95 % ДІ)		0,93 (0,57- 1,44)	0,22 (0,03- 0,81)	0,64 (0,07- 2,38)
	p*		0,751	0,020	0,530

* відносно матері без ожиріння.

Натепер уже добре відомий вплив операції КР на стан адаптації новонародженого. З одного боку, операція КР може бути операцією, що рятує життя плода при виникненні в нього загрозливих для життя станів. А з іншого – за умови проведення цієї операції без показань можна підвищити ризики виникнення несприятливих наслідків і в матері, і в дитини. Саме проведення екстреного КР може бути маркером розвитку загрозливої ситуації у плода.

Як свідчать результати нашого дослідження, представлені на рис. 3.7, операція КР достовірно частіше виконується жінкам з ожирінням, ніж жінкам без ожиріння, при цьому ВШ становить 2,17 (95% ДІ 1,94-2,43). Подібні закономірності стосуються проведення операції кесаревого розтину і за плановими, і за ургентними показаннями. Повторні операції КР також достовірно частіше виконували жінкам з ожирінням, ніж жінкам без ожиріння.

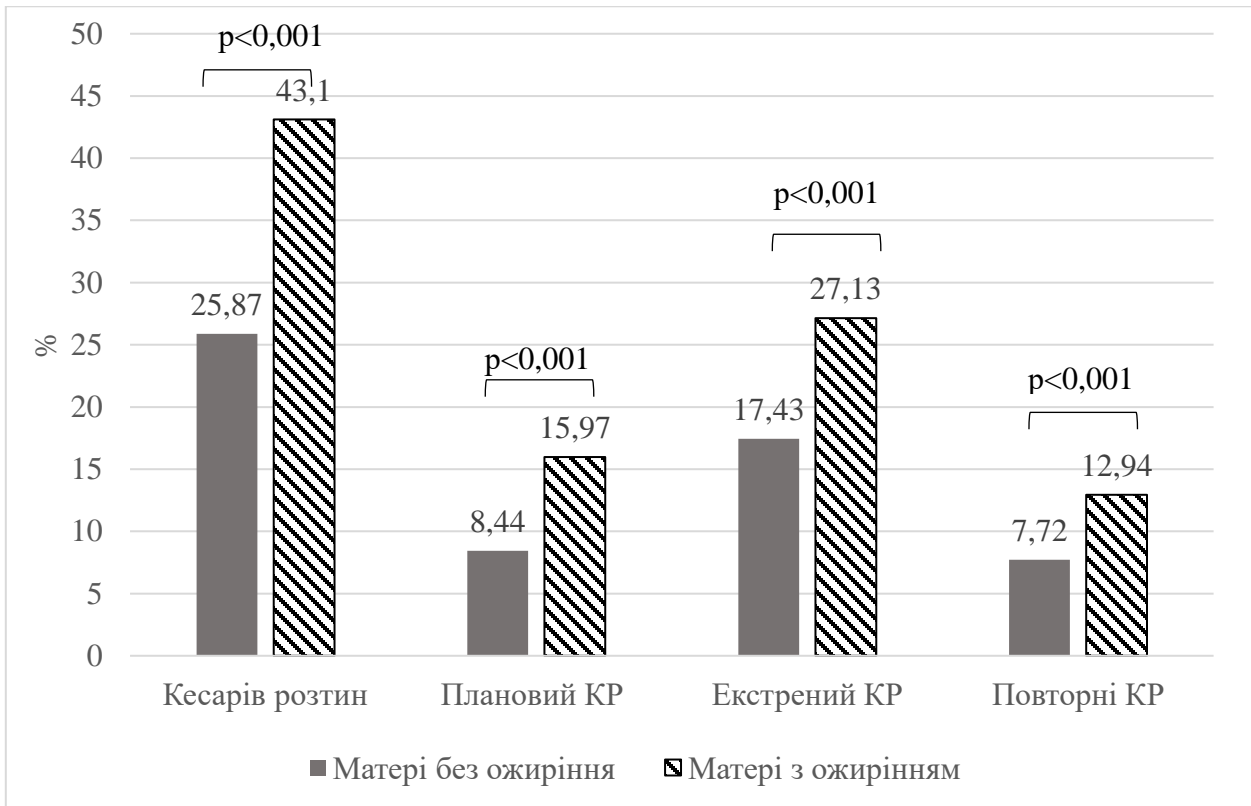


Рис.3.7. Відсоткова кількість операцій КР серед матерів обстежених груп

При цьому відношення шансів мати операцію КР за плановими показаннями в жінок з ожирінням становить 2,07 (95 % ДІ 1,77-2,40), $p < 0,001$; за ургентними показаннями – 1,76 (95 % ДІ 1,55-1,99), $p < 0,001$, а повторну операцію КР – 1,77 (95 % ДІ 1,50-2,09), $p < 0,001$. Отже, наявність ожиріння у вагітної вдвічі підвищує її шанси мати операцію КР.

Більш детальний аналіз показав, що з підвищенням ступеня ожиріння у вагітних їхні шанси мати КР підвищуються (табл.3.10). Так, якщо в жінок із I ст. ВШ мати плановий КР становить 1,9, у жінок із II ст. – 2,22, то в жінок із III ст. – уже 2,91. Відношення шансів мати КР за екстреними показаннями становить відповідно 1,61, 2,0 і 2,37, а ВШ мати повторний КР – 1,64, 1,86 і 2,52.

Таблиця 3.10. Зв'язок між ступенем ожиріння і частотою операцій кесаревого розтину в жінок обстежених груп

Захворювання	Од.вимірювання	Матері без ожиріння n=13658	Матері з ожирінням		
			I ст. n=1006	II ст. n=377	III ст. n=132
Кесарів розтин	абс.(%)	3533 (25,87)	405 (40,26)	176 (46,68)	72 (54,55)
	ВШ (95% ДІ)		1,93 (1,69- 2,21)	2,51 (2,03- 3,09)	3,44 (2,4- 4,94)
	p*		<0,001	<0,001	<0,001
Плановий КР	абс.(%)	1153 (8,44)	150 (14,91)	64 (16,98)	28 (21,21)
	ВШ (95% ДІ)		1,9 (1,57- 2,92)	2,22 (1,66- 2,93)	2,91 (1,84- 4,49)
	p*		<0,001	<0,001	<0,001
Екстрений КР	абс.(%)	2380 (17,43)	255 (25,35)	112 (29,71)	44 (33,33)
	ВШ (95% ДІ)		1,61 (1,38- 1,87)	2,0 (1,58- 2,52)	2,37 (1,6-3,45)
	p*		<0,001	<0,001	<0,001
Повторні КР	абс.(%)	1055 (7,72)	122 (12,13)	51 (13,53)	23 (17,42)
	ВШ		1,64	1,86	2,52

	(95% ДІ)		(1,34- 2,02)	(1,35- 2,53)	(1,52- 3,99)
	p*		<0,001	<0,001	<0,001

Безперечно, передчасне народження – це стан, що впливає не тільки на ранню адаптацію новонародженої дитини, а й на віддалені несприятливі наслідки, що може реалізуватися в більш старшому віці.

За нашими даними, жінки з ожирінням достовірно частіше народжували дітей передчасно, ніж жінки без ожиріння (рис.3.8), при цьому відношення шансів мати передчасні пологи для жінок з ожирінням становлять 1,21 (95 ДІ 1,04-1,41), $p=0,015$. Якщо аналізувати вплив ожиріння на термін пологів або родорозрішення, то жінки з ожирінням достовірно частіше народжували в термін 26-33 тижнів, ніж жінки без ожиріння (2,38% проти 1,51%). Щодо народження немовлят у термін 34-37 тижнів, то відсоткова кількість жінок з ожирінням, які народили в цей термін, становить 11,88%, а жінок без ожиріння – 10,46%. Нами не зафіксовано достовірного зв'язку між певним ступенем ожиріння й передчасними пологами або родорозрішенням, тобто наявність у вагітної ожиріння I ст. є фактором ризику передчасного народження дитини.

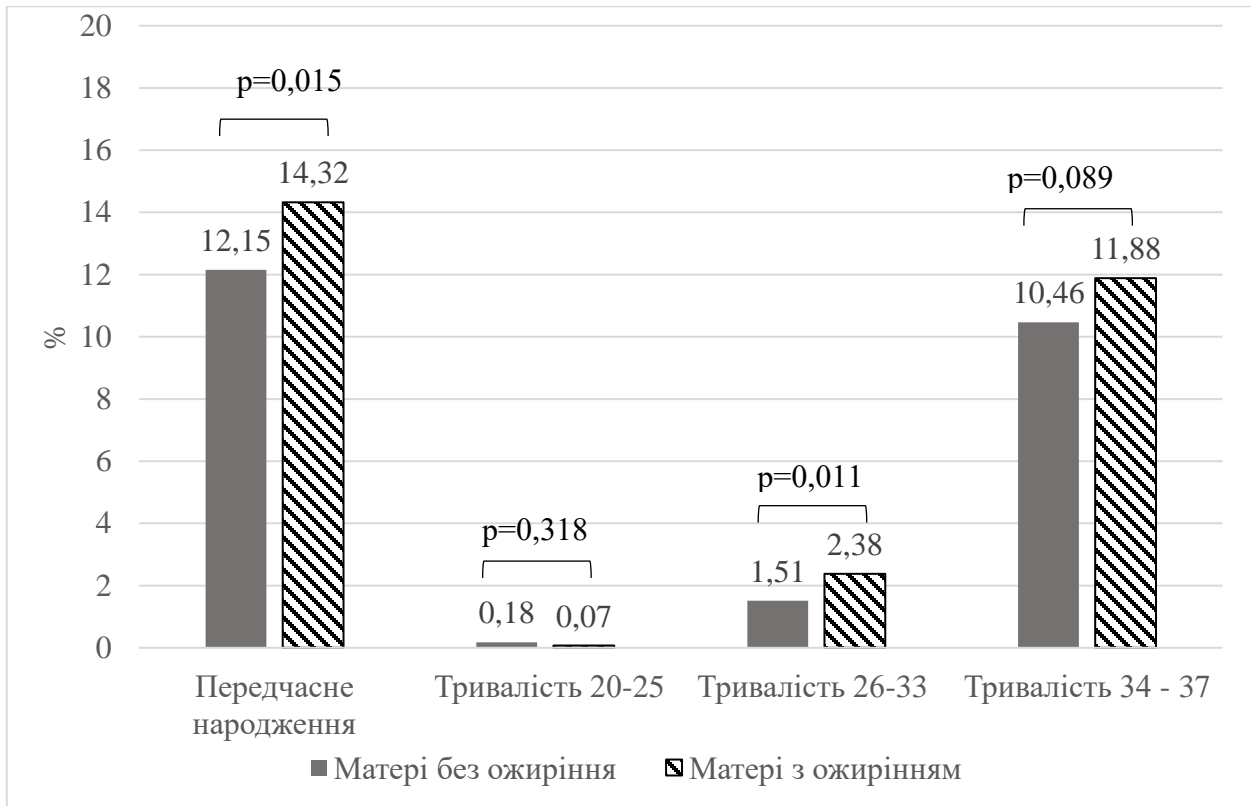


Рис.3.8. Відсоткова кількість матерів, які народили передчасно

Якщо аналізувати вплив різних ступенів ожиріння на термін пологів або родорозрішення, то саме жінки з I ст. ожиріння мають вищі шанси народити в термін вагітності 26-33 тижні, ніж жінки без ожиріння (табл.3.11). Зв'язку між ступенем ожиріння і терміном вагітності при народженні нами не виявлено, що зумовлено, на нашу думку, малою вибіркою жінок з ожирінням II і III ст., які народили передчасно.

Таблиця 3.11. Зв'язок між ступенем ожиріння і терміном гестації при пологах або родорозрішенні в жінок обстежених груп

Захворювання	Од.вимірювання	Матері без ожиріння n=13658	Матері з ожирінням		
			I ст. n=1006	II ст. n=377	III ст. n=132
Передчасне	абс.(%)	1659 (12,15)	142	54	21

народження			(14,12)	(14,32)	(15,91)
	ВШ (95 % ДІ)		1,19 (0,98- 1,43)	1,21 (0,88- 1,62)	1,36 (0,81-2,2)
	p*		0,066	0,202	0,188
Тривалість вагітності 22- 25 тижнів, у т.ч.	абс.(%)	24 (0,18)	1 (0,1)	0	0
	ВШ (95 % ДІ)		0,56 (0,01- 3,47)	-	-
	p*		0,571	-	-
у термін вагітності 26-33 тиж.	абс.(%)	206 (1,51)	29 (2,88)	5 (1,33)	2 (1,52)
	ВШ (95% ДІ)		1,94 (1,26- 2,88)	0,88 (0,28- 2,09)	1,00 (0,12- 3,75)
	p*		0,0008	0,774	0,995
у термін вагітності 34 – 37 тиж.	абс.(%)	1429 (10,46)	112 (11,13)	49 (13,0)	19 (14,39)
	ВШ (95% ДІ)		1,07 (0,86- 1,32)	1,28 (0,92- 1,74)	1,44 (0,83- 2,36)
	p*		0,503	0,114	0,142

* відносно матерів без ожиріння.

Отже, наявність ожиріння в матері достовірно підвищує її шанси мати ускладнення, які безпосередньо впливають на стан плода і новонародженого, зокрема виникнення гіпертензійних станів, у тому числі преєклампсії, гестаційного діабету, слабкості пологів, а також необхідності застосування індукції пологів і операції кесаревого розтину за плановими й ургентними

показаннями. При цьому вищевказані стани сприяють передчасному народженню немовлят.

3.2. Частота ускладнень зі сторони плода залежно від наявності або відсутності ожиріння в матері

Метою цього підрозділу стало з'ясування частоти розвитку ускладнень зі сторони плода залежно від наявності або відсутності ожиріння в матері. Ми вивчали частоту виникнення:

- внутрішньоутробної загибелі плода – діагноз «Медична допомога матері при внутрішньоутробній загибелі плода» (код за НК 025_21 – О36.4);
- внутрішньоутробної гіпоксії плода – щонайменше один діагноз із таких: «Пологи та розродження, ускладнені стресом [дистресом] плода» (код за НК 025_21 – О68) і «Медична допомога матері при симптомах внутрішньоутробної гіпоксії плода» (код за НК 025_21 – О36.3);
- недостатнього розвитку плода – діагноз «Медична допомога матері при недостатньому рості плода» (код за НК 025_21 – О36.5);
- надлишкового росту плода – щонайменше один діагноз із таких «Медична допомога матері при надлишковому рості плода» (код за НК 025_21 – О36.6), «Медична допомога матері при диспропорції внаслідок незвично великого плода» (код за НК 025_21 – О33.5) і «Пологи та розродження, утруднені внаслідок незвичайно великого плода» (код за НК 025_21 – О66.2).

Як свідчать дані, представлені на рис. 3.9, у жінок з ожирінням достовірно частіше вагітність закінчувалася внутрішньоутробною загибеллю плода, внутрішньоутробною гіпоксією плода й надлишковою вагою плода. Так, внутрішньоутробна загибель плода констатували в 0,79% жінок з ожирінням

проти 0,43% у жінок без ожиріння, при цьому шанси жінки з ожирінням мати таке ускладнення становлять 1,84 (95 % ДІ 0,99-3,43), $p=0,055$. Слід зазначити, що в жінок із I ст. ожиріння ВШ мати внутрішньоутробну загибель плода становлять 2,08, а в жінок із III ст. ожиріння – уже 3,54, тобто з підвищенням ступеня ожиріння підвищуються шанси жінок мати цей несприятливий наслідок вагітності.

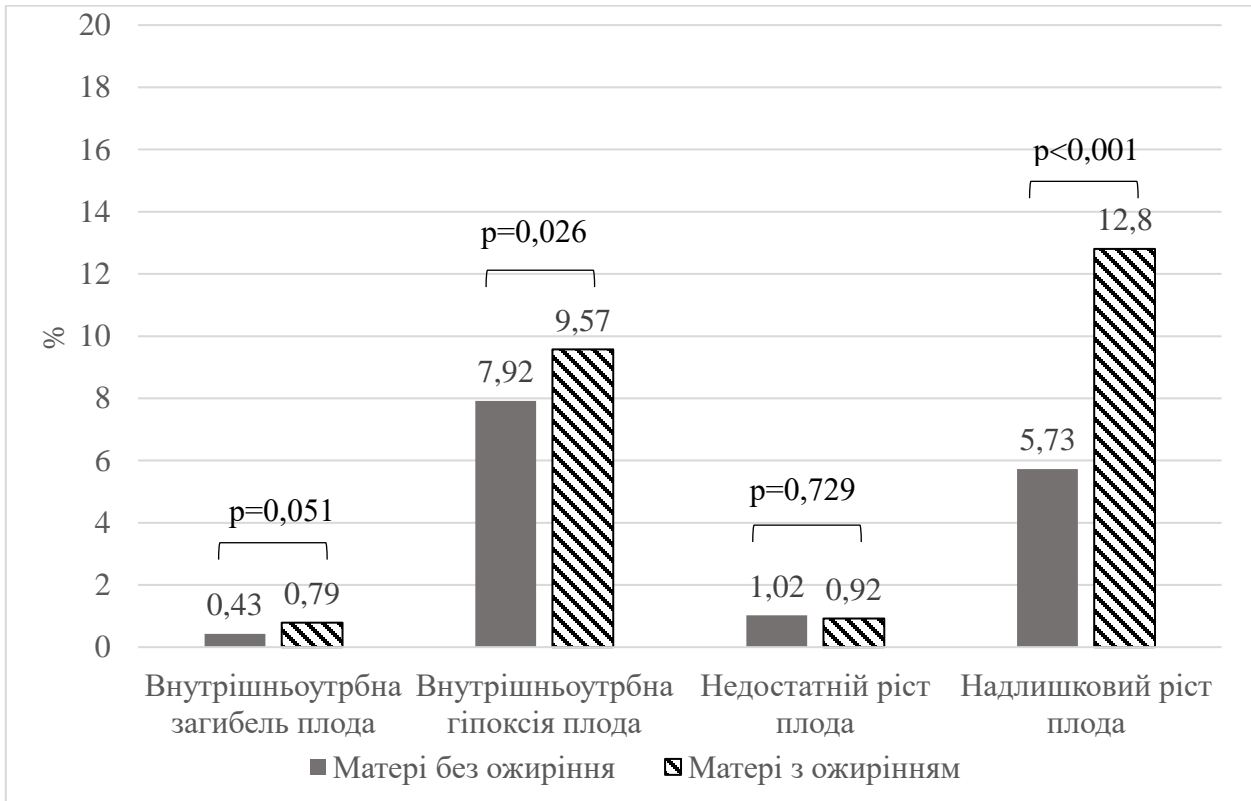


Рис. 3.9. Відсоткова кількість матерів із виникненням ускладнень зі сторони плода

На відміну від внутрішньоутробної загибелі плода частота виникнення недостатнього росту плода у вагітних з ожирінням і вагітних без ожиріння була майже однаковою, відповідно 0,92 % і 1,02 %, при цьому даний стан не залежав від ступеня ожиріння вагітної (табл. 3.12).

Таблиця 3.12. Відсоткова кількість жінок з несприятливими наслідками зі сторони плода

Захворювання	Од.вимірювання	Матері без ожиріння n=13658	Матері з ожирінням		
			I ст. n=1006	II ст. n=377	III ст. n=132
Внутрішньоутробна загибель плода	абс.(%)	59 (0,43)	9 (0,89)	1 (0,27)	2 (1,52)
	ВШ (95% ДІ)		2,08 (0,90-4,24)	0,61 (0,01-3,57)	3,54 (0,41-13,64)
	p*		0,037	0,624	0,06
Недостатній ріст плода	абс.(%)	139 (1,02)	11 (1,09)	3 (0,8)	0
	ВШ (95 % ДІ)	-	1,07 (0,52-1,99)	0,78 (0,16-2,34)	-
	p*	-	0,818	0,671	-

* відносно матерів без ожиріння.

Отже, у матерів з ожирінням достовірно частіше, ніж у матерів без ожиріння, зафіксовано частоту виникнення внутрішньоутробної загибелі плода, внутрішньоутробної гіпоксії плода і надлишкового росту плода.

3.2.1. Зв'язок між внутрішньоутробною гіпоксією плода і материнськими чинниками

Як було показано на **рис. 3.9**, внутрішньоутробна гіпоксія плода достовірно частіше виникає в жінок з ожирінням (9,57 % проти 7,92 %), при цьому відношення шансів становить 1,23 (95 % ДІ 1,02-1,47), $p=0,026$. Якщо ж аналізувати цей показник залежно від ступеня ожиріння в матері, то достовірні

розбіжності в частоті виникнення внутрішньоутробної гіпоксії плода отримано в жінок із II ст. ожиріння, при цьому ВШ становить 1,45, $p=0,023$ (табл.3.13).

Таблиця 3.13. Зв'язок між ступенем ожиріння і частотою виникнення несприятливих наслідків у плодів у жінок із різним ступенем ожиріння

Захворювання	Од.вимірювання	Матері без ожиріння n=13658	Матері з ожирінням		
			I ст.	II ст.	III ст.
Внутрішньоутробна гіпоксія плода	абс.(%)	1082 (7,92)	92 (9,15)	42 (11,14)	11 (8,33)
	ВШ (95% ДІ)		1,17 (0,93- 1,46)	1,45 (1,02- 2,03)	1,06 (0,5- 1,96)
	p^*		0,1677	0,023	0,862

Зважаючи на таку поширеність внутрішньоутробної гіпоксії плода серед вагітних і потребу в доведенні зв'язку між ожирінням матері й розвитком даного стану, проведено спочатку простий логістичний регресійний аналіз, під час якого ідентифіковано материнські чинники, що достовірно асоціюються з розвитком внутрішньоутробної гіпоксії в плода. Далі проведено множинний логістичний регресійний аналіз, під час якого враховано дію конфаундінгів, які можуть вплинути на завершальні результати нашого дослідження.

Простий логістичний регресійний аналіз виявив прямий достовірний зв'язок між внутрішньоутробною гіпоксією плода й ожирінням жінки (1,23 95% ДІ (1,02-1,47), $p=0,026$) (табл.3.14). Крім того, нами ідентифіковано материнські чинники й ускладнення зі сторони плода, які достовірно асоціюються з розвитком внутрішньоутробної гіпоксії плода, зокрема:

- ускладнення вагітності (пreekлампсія, інфекція амніотичної рідини й передчасне відшарування плаценти);
- ускладнення пологів (слабкість пологової діяльності, індукція і стимуляція пологів, кровотеча під час пологів, накладання щипців, вакуум-екстракція, операція кесаревого розтину, рубець на матці й передчасні пологи);
- ускладнення зі сторони плода (надлишкова вага, недостатність росту плода і дисточія плечиків).

Якщо розглядати зв'язок між внутрішньоутробною гіпоксією плода й ускладненнями пологів, то накладання щипців, вакуум-екстракція, операція кесаревого розтину за ургентними показаннями виконувалися саме внаслідок стану плода – дистресу плода, натомість індукція, стимуляція пологів, пологова кровотеча й передчасні пологи є станами, які самі по собі можуть призвести до гіпоксії плода. Також, за нашими даними, і надмірна вага плода, і його недостатній ріст також асоціюються з розвитком гіпоксії плода.

Слід звернути увагу на зворотний достовірний зв'язок, який ми отримали, зокрема між гіпоксією плода і віком матері, а також між гіпоксією плода й розривом промежини.

Таблиця 3.14. Асоціації між внутрішньоутробною гіпоксією плода і материнськими чинниками за даними простого логістичного регресійного аналізу

	ВУГ, так n=1227	ВУГ, ні n=13946	ВШ (95% ДІ)	p
Вік жінки, роки (M±m)	27,7±0,16	28,9±0,05	0,96 (0,95-0,97)	<0,001
Ожиріння (так, ні)	145 (11,8)	1370 (9,8)	1,23 (1,02-1,47)	0,026

<i>Ускладнення вагітності (так, ні)</i>				
Прееклампсія	133 (10,8)	905 (6,5)	1,75 (1,44-2,12)	<0,001
Інфекція амніотичної рідини	16 (1,3)	50 (0,4)	3,67 (2,08-6,46)	<0,001
Передчасне відшарування	26 (2,1)	142 (1,0)	2,1 (1,38-3,21)	0,001
<i>Ускладнення пологів (так, ні)</i>				
Слабкість пологової діяльності	148 (12,1)	734 (5,3)	2,47 (2,05-2,97)	<0,001
Індукція пологів	167 (13,6)	1140 (8,2)	1,77 (1,49-2,11)	<0,001
Стимуляція пологів	112 (9,1)	734 (5,3)	1,81 (1,47-2,22)	<0,001
Дистоція плечиків	7 (0,6)	7 (0,05)	11,4 (4,0-32,6)	<0,001
Кровотеча під час пологів	3 (0,2)	10 (0,1)	3,41 (0,94-12,42)	0,062
Розрив промежини	61 (4,9)	1502 (10,8)	0,43 (0,33-0,56)	<0,001
Накладання щипців	71 (5,8)	7 (0,05)	122,3 (56,1-266,4)	<0,001
Вакуум-екстракція	255 (20,8)	91 (0,6)	39,9 (31,2-51,1)	<0,001
<i>Кесарів розтин (так, ні)</i>				
плановий КР	8 (0,6)	1341 (9,6)	0,61 (0,03-0,12)	<0,001
екстрений КР	696 (56,7)	1968 (14,1)	7,97 (7,05-9,0)	<0,001
Рубець матки	19 (1,5)	1232 (8,8)	0,16 (0,1-0,25)	<0,001
Передчасне народження	133 (10,8)	1743 (12,5)	0,85 (0,71-1,03)	0,091

<i>Ускладнення зі сторони плода (так, ні)</i>				
Надлишкова вага плода	93 (7,6)	883 (6,3)	1,21 (0,97-1,51)	0,088
Недостатність росту плода	33 (2,7)	120 (0,9)	3,12 (2,13-4,64)	<0,001
Дистоція плечиків	7 (0,6)	7 (0,05)	11,4 (4,0-32,6)	<0,001

Далі за допомогою покрокового множинного логістичного регресійного аналізу встановлено материнські чинники, які достовірно асоціюються з ВУГ плода (табл.3.15). За даними проведеного аналізу, ожиріння поряд зі стимуляцією або індукцією пологів, недостатнім ростом плода й інфекцією амніотичної рідини достовірно підвищує шанси плода мати внутрішньоутробну гіпоксію плода. Саме ці материнські чинники є ключовими для визначення групи ризику дітей, які мають підвищені ризики щодо розвитку внутрішньоутробної гіпоксії плода.

Таблиця 3.15. Материнські чинники розвитку внутрішньоутробної гіпоксії плода за даними множинного логістичного регресійного аналізу

Материнські чинники	ВШ 95% ДІ	β (95% ДІ)	p
Ожиріння матері (так, ні)	1,24 (1,03-1,49)	0,52 (0,34-0,70)	0,025
Індукція пологів (так, ні)	1,69 (1,42-2,01)	0,52 (0,34-0,70)	<0,001
Стимуляція пологів (так, ні)	1,77 (1,44-2,18)	0,57 (0,36-0,78)	<0,001
Недостатній ріст плода (так, ні)	3,18 (2,15-4,71)	1,15 (0,76-1,55)	<0,001

Інфекція амніотичної рідини (так, ні)	3,46 (1,96-6,21)	1,25 (0,67-1,82)	<0,001
Вік (роки)	0,96 (0,95-0,97)	-0,04 (-0,046-(-0,025))	<0,001
_cons	0,211(0,16-0,97)	-1,55 (-1,85-(-1,25))	<0,001

Отже, встановлено материнські чинники, які достовірно асоціюються з розвитком внутрішньоутробної гіпоксії плода при множинному логістичному регресійному аналізі: ожиріння матері 1,24 (1,03-1,49), $p=0,025$; індукція пологів 1,69 (1,42-2,01), $p<0,001$; стимуляція пологів 1,77 (1,44-2,18), $p<0,001$; інфекція амніотичної рідини 3,46 (1,96-6,21), $p<0,001$; недостатній ріст плода 3,18 (2,15-4,71), $p<0,001$.

3.2.2. Зв'язок між надлишковим ростом плода і материнськими чинниками

Результати дослідження показали, що з підвищенням ступеня ожиріння зростають шанси розвитку надлишкового росту плода, зокрема в жінок з ожирінням шанси мати такий стан плода становлять 2,41 (2,04-2,85), $p<0,001$, тобто вищі в 2,5 раза, ніж у жінок без ожиріння, при цьому ВШ достовірно вищі навіть при I ст. ожиріння (табл. 3.16).

Таблиця 3.16. Частота виникнення надлишкового росту плода залежно від ступеня ожиріння матері

Захворювання	Од.вимірювання	Матері без ожиріння	Матері з ожирінням		
			I ст.	II ст.	III ст.
Надлишковий ріст плода	абс.(%)	782 (5,73)	122 (12,13)	57 (15,12)	15 (11,36)

	ВШ (95% ДІ)		2,27 (1,84- 2,78)	2,94 (2,15- 3,93)	2,11 (1,14- 3,65)
	p*		<0,001	<0,001	0,005

Зважаючи на досить високу частоту виникнення надлишкового росту плода в жінок з ожирінням, ми проаналізували наявність зв'язку між цим станом і материнськими факторами ризику за даними простого логістичного регресійного аналізу. За отриманими даними, надлишковий ріст плода має прямий достовірний зв'язок з віком жінки, а також із низкою ускладнень під час вагітності (табл. 3.17). Найбільші ВШ, а відповідно і зв'язок, зафіксовано між надлишковим ростом плода й надмірною прибавкою ваги за вагітність, гестаційним [зумовлений вагітністю] набряком і протеїнурією без гіпертензії, ожиріння матері. Також на надлишковий ріст плода достовірно впливають анемія під час вагітності, преєклампсія і переносена вагітність. У той же час отримано достовірний негативний зв'язок між надмірною вагою плода і передчасним відшаруванням плаценти й передчасним розривом плідних оболонок.

Таблиця 3.17. Асоціації між надмірною вагою плода і материнськими чинниками за даними простого логістичного регресійного аналізу

	Надлишко- вий ріст плода, так (n=1227)	Надлишко- вий ріст плода, ні (n=13946)	ВШ (95% ДІ)	p
Вік жінки, роки (M±m)	29,41± 0,177	28,8± 0,05	1,01 (1,01-1,03)	0,002
Анемія під час вагітності, пологів і післяпо-	237 (24,29)	3047 (21,46)	1,17 (1,00-1,36)	0,039

логового періоду				
Ожиріння (так, ні)	194 (19,88)	1321 (9,3)	2,41 (2,04-2,85)	<0,001
<i>Ускладнення вагітності (так, ні)</i>				
Гестаційний набряк і протеїнурія без гіпертензії	62 (6,35)	464 (3,27)	2,01 (1,53-2,64)	<0,001
Надмірна вага за вагітність	4 (0,41)	10 (0,07)	5,83 (1,82-18,65)	0,003
Прееклампсія	92 (9,43)	946 (6,66)	1,45 (1,16-1,82)	0,001
Передчасне відшарування	2 (0,2)	166 (1,17)	0,17 (0,04-0,7)	0,014
Передчасний розрив плідних оболонок	112 (114,48)	2168 (15,27)	0,72 (0,59-0,88)	0,001
Переношена вагітність	6 (0,61)	41 (0,29)	2,13 (0,90-5,04)	0,076
<i>Ускладнення пологів (так, ні)</i>				
Слабкість пологової діяльності, у т.ч.	92 (9,43)	790 (5,56)	1,77 (1,41-2,21)	<0,001
первинна	31 (3,18)	214 (1,51)	2,14 (1,46-3,14)	<0,001
вторинна	61 (6,25)	569 (4,01)	1,59 (1,21-2,09)	0,001
Вакуум-екстракція	35 (3,59)	311 (2,19)	1,66 (1,16-2,40)	0,005
Індукція пологів	144 (14,75)	1163 (8,19)	1,94 (1,61-2,33)	<0,001
Стимуляція пологів	84 (8,61)	762 (5,37)	1,66 (1,31-2,10)	<0,001

Кесарів розтин	359 (36,78)	3827 (26,7)	1,58 (1,38-1,8)	<0,001
Екстрений КР	292 (29,92)	2499 (17,6)	1,99 (1,73-2,31)	<0,001
Передчасне народження	47 (4,82)	1829 (12,88)	0,34 (0,25-0,46)	<0,001
<i>Ускладнення зі сторони плода (так, ні)</i>				
Дистоція плечиків	6 (0,61)	8 (0,06)	10,9 (3,79-31,68)	<0,001

Щодо ускладнень вагітності, то виявлено достовірний прямий зв'язок між надлишковим ростом плода і слабкістю пологової діяльності, причому характерно, що ВШ вищі з первинною слабкістю, ніж зі вторинною слабкістю. Далі ВШ є високими для КР за екстремними показаннями, індукцією пологів і дещо нижчі – для вакуум-екстракції та стимуляції пологів (табл. 3.18). Цілком логічно, що наявний достовірний зв'язок між надмірною вагою плода і дистоецією плечиків.

Таблиця 3.18. Материнські чинники розвитку надлишкового росту плода за даними множинного логістичного регресійного аналізу

Материнські чинники	ВШ 95% ДІ	β (95% ДІ)	p
Вік	1,02 (1,00-1,03)	0,01 (0,00-0,03)	0,002
Ожиріння	2,16 (1,81-2,56)	0,76 (0,59-0,94)	<0,001
Анемія під час вагітності	1,24 (1,06-1,44)	0,21 (0,06-0,37)	0,007
Надмірне збільшення ваги за вагітність	5,73 (1,76-10,69)	1,74 (0,56-2,92)	0,004
Гестаційний набряк і протеїнурія без гіпертензії	1,61 (1,21-2,13)	0,47 (0,19-0,75)	0,001

Індукція пологів	1,57 (1,29-1,9)	0,45 (0,25-0,64)	<0,001
Стимуляція пологів	1,54 (1,2-1,98)	0,65 (0,5-0,79)	0,001
КР за екстреними показаннями	1,91 (1,65-2,22)	-1,17 (-1,46-(-0,86))	<0,001
Вакуум-екстракція	1,61 (1,1-2,34)	0,47 (0,10-0,85)	0,013
_cons	0,28 (0,02-0,04)	-3,5 (-3,91-(-3,19))	<0,001

Висновки до розділу 3

1. Серед усіх жінок, які народили у 2021/2022 рр., ожиріння констатовано в 9,98%, серед них 66% матерів мали ожиріння I ст., 25% матерів – ожиріння II ст. і 9% матерів – ожиріння III ст. На тлі сталої відсоткової кількості жінок з ожирінням і в цілому (9,68 % жінок у 2021 році та 10,3 % жінок у 2022 році) достовірно збільшились відсоткова кількість матерів із II ст. ожиріння на тлі сталих значень відсоткової кількості матерів із I і III ст. ожиріння.
2. У матерів із вищим ступенем ожиріння зростають шанси мати розвиток ускладнень вагітності, які безпосередньо впливають на стан плода і новонародженого, зокрема:
 - гіпертензійні розлади, оскільки серед матерів із I ст. ожиріння відношення шансів мати гіпертензивні розлади становлять 5,6 ($p<0,001$); у матерів із II ст. – 10,23 ($p<0,001$), а в жінок із III ст. – 16,3 ($p<0,001$);
 - прееклампсію, оскільки серед жінок з ожирінням I ст. ВШ мати прееклампсію становлять 4,99 ($p<0,001$), у жінок з ожирінням II ст. – уже 7,74 ($p<0,001$), а в жінок із III ст. – 11,76 ($p<0,001$);

- гестаційний діабет, оскільки серед жінок з ожирінням I ст. ВШ становить 2,15 ($p=0,029$), у жінок з ожирінням II ст. – 5,83 ($p<0,001$), а в жінок з ожирінням III ст. – уже 11,36 ($p<0,001$);
 - передчасний розрив плідних оболонок у матерів з ожирінням III ст., ВШ 1,99 ($p=0,0005$).
3. У жінок із вищим ступенем ожиріння підвищуються шанси мати розвиток ускладнень пологів, які безпосередньо впливають на стан плода і новонародженого, зокрема:
- слабкість пологів, оскільки серед жінок з ожирінням I ст. ВШ мати це ускладнення становлять 1,42 ($p=0,0042$), із ожирінням II ст. – 1,62 ($p=0,008$);
 - необхідність застосування медикаментозної та/або хірургічної індукції пологів, оскільки серед жінок з ожирінням I ст. ВШ мати цю інтервенцію ВШ становлять 2,15 ($p<0,001$), із ожирінням II ст. – 2,31 ($p<0,001$);
 - необхідність застосування операції КР, оскільки в матерів з ожирінням I ст. ВШ мати плановий КР становить 1,9, у жінок з ожирінням II ст. – 2,22, а в жінок з ожирінням III ст. – уже 2,91. Відношення шансів мати КР за екстремними показаннями становлять відповідно 1,61 ($p <0,001$); 2,0 ($p<0,001$); 2,37 ($p<0,001$); а ВШ мати повторний КР – 1,64 ($p<0,001$); 1,86 ($p<0,001$) і 2,52 ($p <0,001$);
 - передчасні пологи, при цьому ВШ мати передчасні пологи для матерів з ожирінням становлять 1,21 (95% ДІ 1,04-1,41), $p=0,0150$.
4. У жінок з ожирінням підвищуються шанси мати ускладнення зі сторони плода, зокрема внутрішньоутробну гіпоксію плода (ВШ 1,23, $p=0,026$) і надлишкового росту плода (ВШ 2,41, $p<0,001$).

5. Установлено материнські чинники, які достовірно асоціюються з розвитком гіпоксії плода за даними множинного логістичного регресійного аналізу: ожиріння матері (ВШ 1,24, $p=0,025$), індукція пологів (ВШ 1,69, $p<0,001$), стимуляція пологів (ВШ 1,77, $p<0,001$), інфекція амніотичної рідини (ВШ 3,46, $p<0,001$) і недостатній ріст плода (ВШ 3,18, $p<0,001$).
6. Установлено материнські чинники, які достовірно асоціюються з розвитком надлишкового росту плода за даними множинного логістичного регресійного аналізу: ожиріння матері (ВШ 2,16, $<0,001$), анемія під час вагітності (ВШ 1,24, $p=0,007$), надмірне збільшення ваги за вагітність (ВШ 5,73, $p=0,004$), гестаційний набряк і протеїнурія без гіпертензії (ВШ 1,61, $p=0,001$).
7. Установлено (за даними множинного логістичного регресійного аналізу) материнські чинники, які достовірно асоціюються із застосуванням інструментальних технологій плодам із надлишковим ростом, що своєю чергою може погіршувати їхній стан, зокрема індукції пологів (ВШ 1,57, $p <0,001$), стимуляції пологів (ВШ 1,57, $p <0,001$), застосування операції кесаревого розтину (ВШ 1,91, $<0,001$), вакуум-екстракції (ВШ 1,61, $p=0,013$).

Матеріали розділу опубліковано у наукових працях:

1. Слюсарєва А.В., Ковальова О.М., Похилько В.І. Вплив ожиріння на ранні перинатальні наслідки у жінок та захворюваність їх передчасно народжених дітей. *Світ медицини та біології*– 2022. – Том 78, номер 4. – С. 80-84.
2. Valeriy I. Pokhylko, Olena M. Kovalova, Svitlana M. Tsvirenko, Yuliia I. Cherniavska, Halyna O. Soloiova, Oksana V. Yakovenko, Anastasia V./Sliusarieva/ Electrocardiographic changes in newborns from mothers with metabolic syndrome. *Wiadomości Lekarskie*, VOLUME LXXIV, ISSUE 6, JUNE 2021P.1349-1355.

РОЗДІЛ 4

ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК І СТАН ЗДОРОВ'Я ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ ВІД МАТЕРІВ З ОЖИРІННЯМ

4.1. Фізичний розвиток передчасно народжених немовлят залежно від наявності або відсутності ожиріння в матері

У розділі 3 показано, що найчастішою патологією серед немовлят, народжених матерями з ожирінням, є надмірний ріст плода, але чинні шкали Фентона, рекомендовані галузевими стандартами для оцінювання фізичного розвитку, дозволяють виявляти тільки завеликих до ГВ віку немовлят, без визначення надмірної ваги. Тому метою даного етапу дослідження стала оцінка фізичного розвитку передчасно народжених дітей за шкалами Фентона і шкалами ВООЗ залежно від наявності або відсутності ожиріння в матері задля з'ясування відповідності антропометричних показників ГВ.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ оцінка передчасно народжених дітей проводиться за шкалою Фентона, у той же час для пізніх передчасно народжених немовлят рекомендовано застосовувати інші шкали ВООЗ, зокрема Z- шкалу та ІМТ.

Для досягнення мети сформовано дві групи: в основну групу увійшли передчасно народжені немовлята, народжені матерями з ожирінням (n=75), у групу порівняння – передчасно народжені немовлята, народжені матерями без ожиріння (n=168).

Результати дослідження показали, що медіанні значення ГВ передчасно народжених немовлят обстежених груп залежно від наявності або відсутності ожиріння в матері достовірно не відрізнялися (табл.4.1.). Медіанне значення маси тіла при народженні було дещо вищим у немовлят, народжених матерями з ожирінням, але достовірної різниці нами не виявлено.

Оцінювання відповідності маси тіла ГВ немовлят за шкалою Фентона показало, що медіанне значення перцентилі маси також було дещо вищим у немовлят, які народились від матерів з ожирінням, ніж у немовлят, народжених матерями без ожиріння. Проте серед передчасно народжених немовлят, які народились від матерів з ожирінням, відсоткова кількість немовлят, які мали вагу понад 90%, становила 30,67 %, а серед дітей, народжених матерями без ожиріння, – 8,33%, $p < 0,001$. Подібні розбіжності констатовано щодо кількості немовлят, які народились із масою понад 95% і 97%.

За допомогою аналізу відсоткової кількості передчасно народжених немовлят із масою при народженні менше 10% перцентилі нами з'ясовано, що серед немовлят, які народились від матерів з ожирінням, діти з такою масою були відсутні, натомість серед немовлят, народжених матерями без ожиріння, їхня кількість становила 7,74% ($p = 0,013$).

Таблиця 4.1. Оцінка маси тіла при народженні в передчасно народжених дітей за шкалами ВООЗ

Показники	Основна група n=75	Група порівняння n=168	p
Гестаційний вік (тижн.); Me (Q ₁ -Q ₃)	35 (33-36)	33 (32-35)	0,274
Маса при народженні (г); Me (Q ₁ -Q ₃)	2510 (2090-3090)	2035 (1585-2350)	0,334
Перцентиль маси тіла за шкалою Фентона Me (Q ₁ -Q ₃)	76 (40-96)	54,5 (33-74)	0,361
<i>Кількість дітей із масою при народженні, оцінених за шкалою Фентона</i>			
> 90 перцентилі; n (%)	23 (30,67)	14 (8,33)	<0,001
> 95 перцентилі; n (%)	19 (25,33)	10 (5,95)	<0,001

> 97 перцентилія; n (%)	16 (21,33)	9 (5,36)	<0,001
< 10 перцентилія; n (%)	0	13 (7,74)	0,013
< 3 перцентилія; n (%)	0	5 (2,98)	0,131
Z- шкала; Me (Q ₁ -Q ₃)	0,71 (-0,16-1,75)	0,145 (-0,43-0,645)	0,0004
<i>Кількість дітей із масою при народженні, оцінених за Z- шкалою:</i>			
>2,0; n (%)	16 (21,33)	8 (4,76)	<0,001
>2,5; n (%)	11 (14,67)	4 (2,38)	0,001
>3,0; n (%)	7 (9,33)	2 (1,19)	0,004
<-2,0; n (%)	0	3 (1,79)	0,343
<-2,5; n (%)	0	0	

З'ясовано, що при оцінюванні маси тіла немовлят за Z - шкалою стандарту ВООЗ відсоткова кількість немовлят з оцінкою $Z > 2,0$ була достовірно вищою серед немовлят від жінок з ожирінням, ніж серед немовлят, народжених матерями без ожиріння. Характерно, що оцінювання за шкалою Z дозволяє виявити немовлят із більш значними порушеннями фізичного розвитку, оскільки кількість немовлят із масою тіла $> 97\%$ збігається з кількістю немовлят, оцінених за Z-шкалою $>2,0$. Але водночас серед дітей із масою тіла $> 97\%$ є немовлята з масою тіла за Z-шкалою $>2,5$ (14,67% серед немовлят від жінок з ожирінням і 2,38% серед немовлят від жінок без ожиріння) і $>3,0$ (відповідно 9,33% і 1,19%).

Що стосується дітей із затримкою фізичного розвитку, то серед немовлят від матерів з ожирінням були відсутні такі, які мали масу тіла менше 10% і $<-2,0$ за шкалою Z. Серед немовлят від матерів без ожиріння лише в 1,79% із них маса тіла була оцінена $<-2,0$ за шкалою Z.

На відміну від маси тіла при народженні медіанне значення *довжини тіла* і перцентилі за шкалою Фентона в немовлят, народжених матерями з ожирінням, були достовірно вищими, ніж у немовлят, які народились від матерів без ожиріння (табл.4.2). Причому абсолютна кількість немовлят із *довжиною* тіла понад 90% була більшою кількості дітей із *масою* тіла при народженні понад 90%: відповідно 23 і 29 немовлят серед дітей основної групи й 1 і 29 немовлят серед дітей групи порівняння. У цілому відсоткова кількість немовлят, довжина тіла яких була понад 95% і 97 %, була більшою серед дітей основної групи, ніж серед дітей групи порівняння. Слід звернути увагу, що кількість немовлят із *довжиною* тіла < 10% за шкалою Фентона також була більшою, ніж кількість немовлят із *масою* тіла < 10%. Так, серед немовлят основної групи відсоткова кількість таких немовлят становила відповідно 0 і 4%, а серед немовлят групи порівняння – 7,74% і 11,9%.

Таблиця 4.2. Оцінка довжини тіла при народженні в передчасно народжених дітей за шкалами ВООЗ

	Основна група, n=75	Група порівняння, n=168	p
Довжина при народженні (см) Me (Q ₁ -Q ₃)	48 (45-50)	44 (41-47)	<0,001
Перцентиль довжини тіла за шкалою Фентона Me (Q ₁ -Q ₃)	84 (55-97)	54 (25-84)	<0,001
<i>Кількість дітей із довжиною тіла при народженні, оцінених за шкалою Фентона</i>			
> 90 перцентиля; n (%)	29 (38,67)	29 (17,26)	<0,001
> 95 перцентиля; n (%)	23 (30,67)	19 (11,31)	<0,001
> 97 перцентиля; n (%)	23 (30,67)	18 (10,71)	<0,001

< 10 перцентиля; n (%)	3 (4,0)	20 (11,9)	0,052
< 3 перцентиля; n (%)	0	0	
Z- шкала; Me (Q ₁ -Q ₃)	1 (0,13-1,87)	0,11 (-0,66-1,87)	<0,001
>2,0; n (%)	12 (16,0)	11 (6,55)	0,020
>2,5; n (%)	11 (14,67)	6 (3,57)	0,002
>3,0; n (%)	9 (12,0)	4 (2,38)	0,002
<-2,0; n (%)	2 (2,67)	9 (5,36)	0,351
<-2,5; n (%)	1 (1,33)	3 (1,79)	0,798

Подібні тенденції виявлено і за даними аналізу довжини тіла за Z-шкалою ВООЗ, зокрема:

- достовірно вище медіанне значення Z довжини тіла серед передчасно народжених немовлят основної групи, ніж серед немовлят групи порівняння (<0,001);
- достовірна вища відсоткова кількість немовлят із довжиною тіла $Z > 2,0$ і $Z > 2,5$ дітей основної групи, ніж дітей групи порівняння (відповідно 16,0% проти 6,5% і 14,67% проти 3,57%);
- більша кількість дітей із довжиною тіла $Z > 2,0$, ніж кількість немовлят із масою тіла $Z > 2,0$ і серед дітей основної групи, і серед немовлят групи порівняння, зокрема відсоткова кількість немовлят із масою тіла $Z > 2,0$ в основній групі становила 21,33% проти 16,0% немовлят із довжиною тіла $Z > 2,0$, у групі порівняння – відповідно 4,76% проти 6,55%;
- майже однакова кількість дітей із довжиною тіла $Z > 2,5$ і з масою тіла при народженні $Z > 2,5$ у групах обстежених немовлят, в основній групі відповідно (відповідно 14,67% і 14,67%) і в групі порівняння (2,38% і 3,57%).

Результати наших досліджень свідчать про те, що народження немовлят із масою завеликою до ГВ поєднується зі збільшенням довжини тіла, тому лише за одним показником маси тіла неможливо визначити наявність надмірної ваги в дитини відразу після народження. Підтвердженням цьому є й аналіз *окружності* голови в немовлят – показник, що характеризує фізичний розвиток дитини.

Як з'ясувалося, медіанне значення *окружності* голови, визначене і в см, і за перцентилями шкали Фентона, у немовлят основної групи також було достовірно вищим, ніж у немовлят групи порівняння (табл. 4.3). Відповідно, за нашими даними, відсоткова кількість немовлят з *окружністю* голови понад 90% була достовірно більшою в основній групі, ніж у групі порівняння, причому це стосується й відсоткової кількості немовлят з *окружністю* голови понад 95% і 97%. Натомість відсоткова кількість немовлят з *окружністю* голови нижче 10% і 3% в обстежених групах була майже однаковою.

Медіанне значення *окружності* голови, оціненої за Z-шкалою, також було більшим у дітей, народжених матерями з ожирінням, ніж у немовлят, які народились від матерів без ожиріння, відповідно 1 (0,2-1,59) проти 0 (0-1), тобто в половини дітей основної групи *окружність* голови становила $Z=+1$, а в дітей групи порівняння $Z=0$, що є нормою для дітей відповідного гестаційного віку.

Разом із тим, якщо аналізувати кількість немовлят з *окружністю* голови $Z > 2,0$, то відсоткова кількість таких дітей в обстежених групах була майже однаковою. Не виявлено достовірних розбіжностей між групами у відсотковій кількості дітей з *окружністю* голови $Z > 2,5$ і $Z > 3,0$.

Що стосується кількості немовлят з *окружністю* голови нижче норми, то серед немовлят основної групи таких дітей не було, а серед немовлят групи порівняння зафіксовано лише поодинокі випадки.

Таблиця 4.3. Окружність голови при народженні в передчасно народжених дітей за шкалами ВООЗ

	Основна група, n=75	Група порівняння, n=168	p
Окружність голови при народженні (см); Me (Q ₁ -Q ₃)	33 (31-34)	31 (29-32)	<0,001
Перцентиль окружності голови за шкалою Фентона (‰); Me (Q ₁ -Q ₃)	80 (62-94)	64 (44-84)	0,0008
<i>Кількість дітей з окружністю голови при народженні, оцінених за шкалою Фентона</i>			
> 90 перцентиль; n (%)	27 (36,51)	34 (20,13)	0,011
> 95 перцентиль; n (%)	13 (20,63)	17 (10,69)	0,051
> 97 перцентиль; n (%)	11 (17,46)	11 (6,92)	0,018
< 10 перцентиль; n (%)	1 (1,33)	11 (6,54)	0,089
< 3 перцентиль; n (%)	0	5 (2,97)	0,136
Z- шкала; Me (Q ₁ -Q ₃)	1 (0,2-1,59)	0 (0-1)	0,0003
<i>Кількість дітей з окружністю голови при народженні, оцінених за Z- шкалою:</i>			
>2,0; n (%)	14 (18,66)	21 (12,5)	0,78
>2,5; n (%)	4 (6,35)	5 (3,14)	0,275
>3,0; n (%)	0	3 (1,89)	0,272
<-2,0; n (%)	0	6 (3,57)	0,101
<-2,5; n (%)	0	1 (0,63)	0,528

Шкала не дає змогу виявити безпосередньо немовлят із надмірною вагою або із затримкою фізичного розвитку. Підтвердженням є цього відсутність достовірних відмінностей у кількості немовлят із масою завеликою до ГВ (>

90%) від кількості дітей з довжиною завеликою до ГВ (> 90%) – відповідно 30,7% проти 36,7%, $p=0,195$), та у кількості немовлят з масою та довжиною, що не відповідають ГВ(<10%) – відповідно 0% проти 4,0%, $p=0,305$ (рис.4.1).

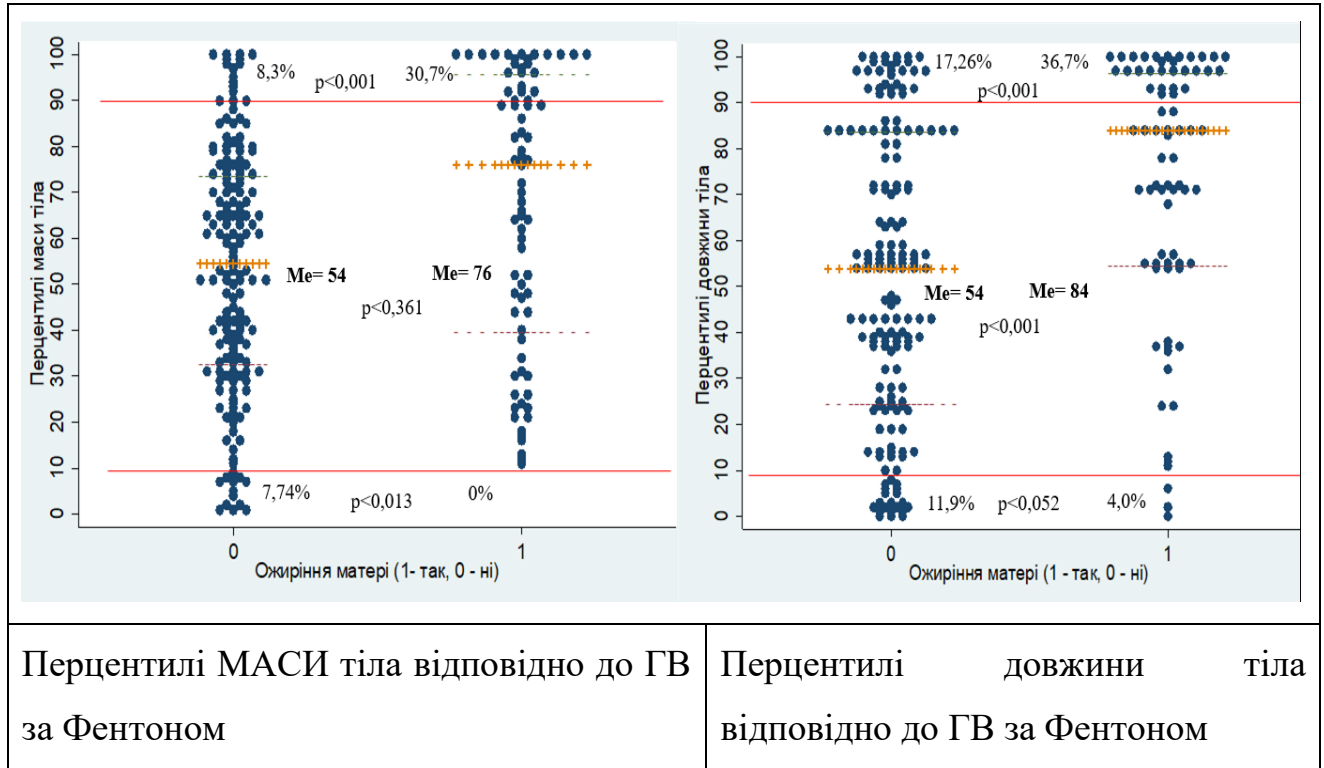


Рис.4.1. Розподіл немовлят обстежених груп за перцентиліями маси тіла та довжини

Отже, оцінювання маси й довжини тіла, окружності голови за Z-шкалою ВООЗ (за калькуляторами ВООЗ) розширює можливості виявлення дітей із найбільшими відхиленнями від норми, проте ці антропометричні показники не дозволяють оцінити надмірну вагу в зіставленні з довжиною тіла і виявляти передчасно народжених немовлят із найвищими ризиками розвитку ожиріння в більш старшому дитячому віці.

4.2. Стан здоров'я передчасно народжених немовлят залежно від наявності або відсутності ожиріння в матері

Натепер проведено достатньо досліджень особливостей адаптації доношених новонароджених упродовж раннього неонатального періоду залежно від наявності в їхніх матерів ожиріння. Натомість стан здоров'я передчасно народжених немовлят від матерів з ожирінням вивчено недостатньо. Тому метою даного етапу дослідження стало виявлення частоти виникнення найбільш частих порушень здоров'я в передчасно народжених дітей і розроблення критеріїв, які дозволяють виявити групу ризику щодо їх виникнення. Одержані дані мають стати підґрунтям для вдосконалення алгоритму спостереження за передчасно народженими немовлятами від матерів з ожирінням.

Стан здоров'я немовлят оцінювали:

- за шкалою Апгар на 1 і 5 хвилинах і потребою дитини в проведенні заходів первинної реанімації;
- за основними гемодинамічними показниками, зокрема ехокардіографічними;
- за частотою розвитку неонатальних наслідків, синдрому дихальних розладів, гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС і зниженої толерантності до ЕХ;
- за особливостями ентерального харчування.

Результати дослідження показали, що в немовлят групи порівняння середнє значення оцінки за шкалою Апгар на 1 хвилині становило 6,2 бала, а в немовлят основної групи – 6,82 бала, $p=0,0004$. При цьому кількість немовлят з оцінкою <7 балів була достовірно більшою серед дітей групи порівняння, ніж немовлят основної групи (табл.4.4). Подібні розбіжності констатовано і при

оцінці немовлят за шкалою Апгар на 5 хвилині. Слід звернути увагу на досить вагомий відсоток передчасно народжених немовлят, які потребували застосування заходів первинної реанімації, і в основній групі, і в групі порівняння, причому кількість таких дітей у групах достовірно не відрізнялась. Ми пояснюємо наші результати таким. По-перше, шкала Апгар оцінює ступінь асфіксії, а не стан новонародженого при народженні. Це питання вже впродовж багатьох років залишається дискусійним серед практичних лікарів і науковців щодо ефективності шкали Апгар в оцінюванні асфіксії в передчасно народжених немовлят. Результати наших досліджень свідчать про те, що не можна опиратися тільки на шкалу Апгар, потрібно аналізувати й інші клініко-лабораторні ознаки. Підтверджують це і дані кислотно-лужного стану крові передчасно народжених немовлят відразу після народження, оскільки середні значення і рН, і ВЕ майже однакові й у дітей груп порівняння, і в дітей основної групи. По-друге, як було показано в розділі 3, у жінок з ожирінням достовірно частіше виконували операції кесаревого розтину, які за своєчасного виконання мінімізують внутрішньоутробне гіпоксичне ураження.

Таблиця 4.4. Стан передчасно народжених немовлят відразу після народження і частота застосування заходів первинної реанімації новонароджених

Показники	Основна група (n=75)	Група порівняння (n=168)	P
Стать, дівчата n (%)	3 (41,33)	60 (35,71)	0,403
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хв (бали), M±m	6,82±0,12	6,2±0,11	0,0004
Кількість пацієнтів з оцінкою <7 балів, n (%)	20 (26,67)	66 (32,99)	0,057

Оцінка за шкалою Апгар на 5 хв (бали), M±m	7,6±0,11	7,0±0,08	<0,001
Кількість пацієнтів з оцінкою <7 балів, n (%)	10 (13,33)	47 (27,98)	0,013
Потреба в проведенні реанімації, n (%)	22 (29,33)	67 (39,88)	0,115
pH, 1 доба, M±m	7,31±0,014	7,31±0,03	0,834
pH, 6 доба, M±m	7,32±0,085	7,39±0,01	0,546
BE, 1 доба, M±m	-7,38±2,74	-8,4±0,78	0,719
BE, 6 доба, M±m	-3,3±0,5	-3,9±0,74	0,480

Аналіз базових клінічних показників, що характеризують гемодинаміку упродовж раннього неонатального періоду, також не виявив суттєвої різниці між дітьми обстежених груп (рис. 4.5).

Таблиця 4.5. Стан гемодинаміки впродовж раннього неонатального періоду в немовлят обстежених груп, M±m

	Основна група (n=75)	Група порівняння (n=168)	P
Середня ЧСС за 1 добу (уд. за хв)	156,1±2,17	151,32±1,15	0,064
Середня ЧСС за 6 добу (уд. за хв)	159,25±3,15	151,69±1,10	0,036
Середній АТ за 1 добу (мм рт.ст.)	33,12±1,71	34,7±0,66	0,396
Середній АТ за 6 добу (мм рт.ст.)	40±1,55	38,33±0,53	0,325
Погодинний діурез за 1 добу (мл/год)	3,28±0,5	2,2±0,13	0,06
Погодинний діурез за 6 добу (мл/год)	3,52±0,22	3,58±0,13	0,842

Важливим показником, який характеризує стан гемодинаміки в передчасно народжених дітей, є вивчення ехокардіографічних, у т.ч.

доплерографічних показників, які аналізують скоротливу функцію серця. Як продемонстровано в табл.4.6, з усіх показників, що підлягали дослідженню, жоден достовірно не відрізнявся в немовлят основної групи від немовлят групи порівняння.

Таблиця 4.6. ЕХО-кардіографічні та доплерографічні показники, що характеризують стан гемодинаміки в передчасно народжених дітей, $M \pm m$

	Основна група (n=75)	Група порівняння (n=168)	
Серцевий викид (мл/хв), $M \pm m$	562,43±102,6	591,6±35,36	0,796
Ударний індекс (мл/хв*м ²), $M \pm m$	3,62±0,65	3,99±0,25	0,620
Ударний індекс лівого шлуночка (мл/хв*м ²)	1,25±0,26	1,48±0,12	0,431
Серцевий індекс	3,62±0,48	3,8±0,2	0,672
КСР (см)	0,93±0,06	0,89±0,02	0,565
Фракція викиду(%)	66,9±4,09	70,4±1,09	0,447
КДР (см)	1,45±0,08	1,43±0,03	0,782
КДО (мл)	5,29±0,84	5,64±0,31	0,706
Ударний об'єм (мл)	3,61±0,68	3,94±0,23	0,666
Скоротлива здатність міокарда (%)	34,66±2,98	37,47±0,88	0,400

Також нами не отримано достовірних розбіжностей між групами в кількості досліджуваних неонатальних станів, зокрема ГІУ ЦНС ($p=0,220$), синдрому дихальних розладів ($p=0,143$) і зниженої толерантності до ЕХ (табл. 4.7).

Таблиця 4.7. Частота виявлення певних станів у передчасно народжених немовлят

Показники	Основна група (n=75)	Група порівняння (n=168)	p
Синдром дихальних розладів, n (%)	17 (50,0)	23 (34,8)	0,143
Наслідки внутрішньоутробної гіпоксії, n (%)	33 (44,0)	72 (42,86)	0,868
Знижена харчова толерантність до їжі, n (%)	9 (12,0)	29 (17,26)	0,297

Зважаючи на досить вагому частку пацієнтів зі зниженою толерантністю до їжі, з'ясовано особливості ентерального харчування передчасно народжених немовлят. Як свідчать дані з табл. 4.8, початок ентерального харчування в дітей групи порівняння був достовірно вищим, ніж у немовлят основної групи. На нашу думку, такі розходження зумовлені більшою кількістю немовлят зі співвідношенням маси до довжини при народженні менше 10%, тобто при оцінці маси тіла вони вважаються більш зрілими, а насправді мають затримку фізичного розвитку, тому їжу, призначену їм за стандартними протоколами, вони не толерують. Ці дані підтверджують важливість адекватного оцінювання фізичного розвитку для прийняття рішень щодо початку ентерального харчування й об'єму їжі. Щодо інших показників, які характеризують ентеральне харчування, то нами не отримано достовірної різниці в добі повного ентерального харчування, режимі часткового парентерального харчування. Але слід звернути увагу на досить низьку відсоткову кількість немовлят, яких вигодовували груддю, і вагому кількості немовлят, які отримували часткове парентеральне харчування.

Таблиця 4.8. Особливості харчування передчасно народжених немовлят упродовж раннього неонатального періоду

Показники	Основна група (n=75)	Група порівняння (n=168)	P
Початок ентерального харчування (доба), M±m	1,22±0,08	1,54±0,11	0,032
Доба повного ентерального харчування (доба), M±m	6,53±1,26	7,25±0,44	0,597
Грудне вигодовування, n (%)	47 (69,1)	131 (74,9)	0,226
Метаболічна швидкість глюкози (мЛг/кг/добу) на першу добу життя, M±m	3,74±0,42	3,78±0,16	0,921
Кількість немовлят, які отримували амінокислоти, n (%)	43 (63,2)	120 (68,6)	0,258
Доба початку амінокислот (доба), M±m	1,5±0,22	1,61±0,07	0,643
Доза розчину амінокислот у першу добу (г/кг), M±m	1,38±0,34	1,37±0,06	0,981

Отже, найчастішою патологією серед передчасно народжених немовлят від матерів з ожирінням визнано синдром дихальних розладів і гіпоксичне ураження ЦНС, тобто стани, у патогенезі яких важливу роль відіграють порушення органної гемодинаміки. Тому було проаналізовано кількість нітратів, нітритів і поліморфізм гена eNOS, роль якого в патогенезі порушень гемодинаміки описано в розділі 1. Як свідчать результати дослідження, представлені в табл. 4.9, нами не отримано достовірних розбіжностей середніх значень рівнів нітратів і нітритів та кількості немовлят із поліморфним генотипом 4aa/4ab гена eNOS у передчасно народжених немовлят залежно від наявності ожиріння в матері.

Таблиця 4.9. Показники обміну оксиду азоту в дітей обстежених груп

Показники	Основна група, n=33	Група порівняння, n=48	p
Нітрати (нмоль/л), M±m	4,8±1,09	4,23± 0,26	0,624
Нітриди (нмоль/л), M±m	1,94± 0,50	1,72± 0,12	0,674
Генотип 4aa/4ab гена eNOS, n (%)	31,25 (5 з 16)	36,5 (50 з 137)	0,679

Висновки до розділу 4

1. Ожиріння матері впливає на антропометричні показники її дитини при народженні (маса тіла, довжина тіла й окружність голови), при оцінюванні за шкалою Фентона з визначенням перцентиля і Z (стандартного відхилення).
2. При оцінюванні фізичного розвитку за шкалою Фентона з визначенням перцентиля з'ясовано, що:
 - 2.1. Відсоткова кількість немовлят, які народилися з антропометричними показниками понад 90‰ за шкалою Фентона, була достовірно більшою серед немовлят, народжених жінками з ожирінням, ніж серед немовлят від жінок без ожиріння, зокрема
 - масу понад 90‰ мали 30,67 % дітей від матерів з ожирінням проти 8,33% дітей від матерів без ожиріння, $p < 0,001$;
 - довжину тіла понад 90‰, відповідно 38,67% немовлят проти 17,26% немовлят;
 - окружність голови понад 90‰, відповідно 36,51% немовлят проти 20,13% немовлят.
 - 2.2. Відсоткова кількість передчасно народжених немовлят, які мали масу тіла, довжину тіла й окружність голови понад 90‰ при оцінюванні за шкалою Фентона, була майже однаковою (відповідно

30,67 %, 38,67% і 36,51%), що свідчить про неефективність застосування чинних рекомендацій галузевих стандартів оцінювання фізичного розвитку передчасно народжених немовлят від матерів з ожирінням, у виявленні немовлят із найвищим ризиком розвитку ожиріння в більш старшому дитячому віці.

3. При оцінюванні фізичного розвитку передчасно народжених немовлят за шкалою Фентона з визначенням Z (стандартного відхилення) виявлено:
 - 3.1. Достовірно вищу відсоткову кількість немовлят із довжиною тіла $Z > 2,0$ і $Z > 2,5$ дітей основної групи, ніж дітей групи порівняння (відповідно 16,0% проти 6,5% і 14,67% проти 3,57%);
 - 3.2. Відсутність достовірних розбіжностей у кількості немовлят з окружністю голови $Z > 2,0$ і $Z > 2,5$ серед дітей обстежених груп;
 - 3.3. Більшу кількість дітей із *довжиною* тіла $Z > 2,0$, ніж кількість немовлят із *масою* тіла $Z > 2,0$ як серед дітей основної групи, так і серед немовлят групи порівняння, зокрема відсоткова кількість немовлят із масою тіла $Z > 2,0$ в основній групі становила 21,33% проти 16,0% немовлят із довжиною тіла $Z > 2,0$ і в групі порівняння, відповідно 4,76% проти 6,55%;
 - 3.4. Оцінювання маси тіла немовлят за Z -шкалою стандарту ВООЗ дозволяє виявляти немовлят із найвищими ризиками розвитку ожиріння, оскільки серед дітей із масою тіла $> 97\%$ є немовлята з масою тіла за Z -шкалою $> 2,5$ (14,67% серед немовлят від жінок з ожирінням і 2,38% серед немовлят від жінок без ожиріння) і $> 3,0$ (відповідно 9,33% і 1,19%).
4. При оцінюванні стану здоров'я з'ясовано, що:
 - 4.1. У немовлят основної групи середнє значення оцінки за шкалою Апгар було достовірно менше, ніж у немовлят групи порівняння

(6,82 бала проти 6,2 бала, $p=0,0004$), натомість середнє значення і рН, і ВЕ майже однакові, що свідчить про неефективність шкали Апгар у визначенні стану саме передчасно народжених дітей, а отже, про потребу в розробленні додаткових маркерів гіпоксичного ураження ЦНС;

- 4.2. Клінічні й ехокardiографічні показники, що характеризують гемодинаміку передчасно народжених немовлят, достовірно не відрізнялися від показників немовлят групи порівняння, крім достовірно вищої ЧСС на 1 і 6 добу життя і погодинного діурезу на 1 добу життя в немовлят основної групи.
- 4.3. Найчастішою патологією серед немовлят від матерів з ожирінням виявилися СДР (50%) і ГІУ ЦНС (44,0%), тобто стани, у патогенезі яких значну роль відіграють порушення органної гемодинаміки;
- 4.4. Початок ентерального харчування в дітей групи порівняння був достовірно вищим за немовлят основної групи, що зумовлено, на нашу думку, більшою кількістю немовлят зі співвідношенням маси і довжини при народженні менше 10%; при цьому продемонстровано досить низький рівень застосування грудного вигодовування в даній когорти пацієнтів (відсоткова кількість немовлят, які вигодовувалися грудним молоком, становила 69,1% у дітей основної групи і 74,9% у немовлят групи порівняння), високий рівень призначення часткового парентерального харчування (відсоткова кількість немовлят, які отримували часткове парентеральне харчування, – відповідно 63,2% і 68,6%), більш пізній початок ентерального харчування (на 1,22 проти 1,54 доби) і доби переведення немовлят на повне ентеральне харчування (відповідно 6,53 доба і 7,25 доба).

- 4.5. Відсоткова кількість немовлят із поліморфним генотипом 4aa/4ab гена eNOS в основній групі не відрізнялася від немовлят групи порівняння, рівень нітратів і нітратів у сечі був також майже однаковим.

Матеріали розділу опубліковано у наукових працях:

1. Слюсарєва А.В. Асоціації між метаболічними факторами ризику в матері та передчасним народженням завеликої до гестаційного віку дитини. Вісник ВДНЗУ УМСА Актуальні проблеми сучасної медицини. 2019;Т.21, №2 С.82 – 86.
2. Слюсарєва А.В. Характеристика ліпідного спектру у пізніх недоношених та доношених немовлят, які народились завеликими до гестаційного віку, від матерів з ожирінням. Вісник ВДНЗУ УМСА Актуальні проблеми сучасної медицини. 2020. Т.20, Випуск 2(70). – С.90 -95.
5. Ковальова О.М., Чернявська Ю.І., Похилько В.І., Акімов О.Є., Слюсарєва А.В. Вплив поліморфізму гену eNOS та показників обміну оксиду азоту на неонатальні наслідки у передчасно народжених дітей від матерів з метаболічним синдромом. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. Т.ХІІІ, №3(49),2023
6. Ковальова О.М., Похилько В.І., Артџомова Н.С., Чернявська Ю.І., Слюсарєва А.В. Внутрішньошлуночкові крововиливи в неонатології: прогнозування виникнення летальних випадків у передчасно народжених дітей Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2019. – Т.ІХ, № 1(31).–С.16–22.

РОЗДІЛ 5

ОБҐРУНТУВАННЯ ВДОСКОНАЛЕНОГО АЛГОРИТМУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИМИ ДІТЬМИ, ЯКІ НАРОДИЛИСЬ ВІД МАТЕРІВ З ОЖИРІННЯМ

Натепер в Україні є кілька чинних протоколів, які стосуються спостереження за передчасно народженими дітьми. Найбільш повно план спостереження описано в уніфікованому клінічному протоколі вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят» (наказ МОЗ № 870 від 05.05.2021 року). Зокрема в ньому прописано, що потрібно обов'язково оцінювати: антропометричні показники і гестаційний вік дитини при народженні; потребу й обсяг реанімаційної допомоги дитині після народження, результати оцінювання за Апгар; тяжкість загального стану дитини; наявність ознак гіпоксично-ішемічної енцефалопатії 2-3 стадії (середньої тяжкості або тяжкої); наявність і тяжкість дихальних розладів, рівень насичення гемоглобіну киснем (SpO₂); стан гемодинаміки (ЧСС, артеріальний тиск, тривалість наповнення капілярів – симптом «білої плями»). Проте не конкретизовано:

- за якими шкалами визначати антропометричні показники;
- які ознаки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії 2-3 стадії визначати і які лабораторні й інструментальні методи дослідження потрібно проводити саме в передчасно народжених немовлят;
- чи всім дітям потрібно призначати пробіотики.

Тому саме з'ясуванню цих питань присвячений даний розділ.

5.1. Обґрунтування включення в алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми розширеного оцінювання фізичного розвитку немовлят за шкалами ВООЗ

Для більш адекватного оцінювання дитини щодо наявності в неї надмірної ваги або ожиріння ВООЗ рекомендує застосовувати два показники. Перший – це Z- шкала відношення маси тіла до довжини тіла, який застосовується в дітей до 2 років, а другий – це ІМТ, який застосовується в дітей від 5 років. Оцінювання немовлят за цими показниками не входить у галузеві стандарти надання медичної допомоги новонародженим щодо оцінювання і доношених, і передчасно народжених немовлят.

Ці вимірювання дозволяють медичним працівникам і дослідникам оцінювати ріст від народження до кінця підліткового віку за допомогою відповідних референтних значень росту, що залежать від статі, включаючи перцентилі та стандартні відхилення (тобто z-показники).

5.1.1. Порівняльний аналіз ефективності розширеного оцінювання фізичного розвитку немовлят за шкалами ВООЗ у виявленні немовлят із відхиленнями фізичного розвитку

Зважаючи на те, що стандарти ВООЗ рекомендують використовувати ці показники в новонароджених із довжиною тіла ≥ 45 см, у наступний етап дослідження включено новонароджених, які мали саме таку довжину тіла.

Аналіз показника, який характеризує співвідношення маси і довжини тіла за Z -шкалою, показав, що в немовлят основної групи він був дещо вищим за показник групи порівняння на рівні достовірності $p < 0,1$ (табл. 5.1). Слід зазначити, що Z – маса до довжини тіла на рівні $> 2,0$ мала лише одна дитина основної групи. Відсоткова кількість немовлят із цим показником на рівні $> (-2,0)$ серед дітей обстежених груп достовірно не відрізнялась, причому

відсоткова кількість немовлят зі Z – маса до довжини тіла на рівні $>(-2,0)$ була меншою в немовлят основної групи, ніж у немовлят групи порівняння, на рівні достовірності $p < 0,1$.

Таблиця 5.1. Показники оцінювання дітей за Z -шкалою маси до довжини тіла при народженні в передчасно народжених дітей

Показники	Основна група (так) n=61	Група порівняння (ні) n=87	p
Z-шкала маси до довжини тіла при народженні; Me (Q ₁ -Q ₃)	-1,32 (-2,16-0)	-1,6 (-2,5-(-0,5))	0,082
<i>Кількість дітей, що мають масу до довжини тіла за Z- шкалою</i>			
>2,0; n (%)	1 (1,64)	0	0,231
<-2,0; n (%)	20 (32,79)	30 (34,48)	0,830
<-2,5; n (%)	9 (14,75)	23 (26,44)	0,089
Перцентиль співвідношення маси до довжини тіла при народженні; Me (Q ₁ -Q ₃)	11 (1,66-50)	6 (1-24)	0,036
<i>Кількість дітей із перцентилями показника маси до довжини тіла за стандартами ВООЗ при народженні</i>			
> 90 перцентиль; n (%)	3 (4,92)	1 (1,15)	0,164
< 10 перцентиль; n (%)	30 (49,18)	51 (58,62)	0,256
< 3 перцентиль; n (%)	20 (32,79)	38 (43,68)	0,182

Якщо ж аналізувати медіанне значення перцентильного співвідношення маси і довжини тіла при народженні, то в дітей основної групи воно було достовірно вищим за значення немовлят групи порівняння ($p=0,036$), хоча ми звертаємо

увагу на те, що в половини немовлят цей показник був на нижчій границі норми за стандартами ВООЗ. Причому відсоткова кількість передчасно народжених немовлят і з $>90\%$, і з $<10\%$ у дітей обстежених груп достовірно не відрізнялась.

Індекс маси тіла – це показник, за яким визначають ступінь ожиріння в дорослих і дітей старшого віку. Останніми роками оприлюднюється все більше наукових праць, в яких пропонується застосовувати ІМТ у дітей, починаючи з двох років життя [306], у той же час стандарти ВООЗ наводять нормативні значення для немовлят відразу після їх народження.

Наше дослідження показало, що немовлята, народжені від матерів з ожирінням, мали достовірно вищий ІМТ, ніж діти групи порівняння. Так, медіанне значення ІМТ у немовлят основної групи становило 11,21, а в дітей групи порівняння – 10,64 ($p=0,0001$). Перцентиль ІМТ також був достовірно вищим у дітей основної групи, ніж у дітей групи порівняння (табл.5.2). Відсоткова кількість передчасно народжених немовлят з ІМТ $> 80\%$ у основній групі була достовірно більшою, ніж у немовлят групи порівняння. Відповідно немовлят з ІМТ $< 10\%$ і $< 3\%$ було достовірно менше серед дітей основної групи, ніж серед дітей групи порівняння.

Таблиця 5.2. Індекс маси тіла при народженні в передчасно народжених дітей за шкалами ВООЗ

	Основна група n=61	Група порівняння n=87	p
Індекс маси тіла при народженні; Me (Q ₁ -Q ₃)	11,21 (10,33-12,74)	10,64 (9,38-11,63)	0,0001
Перцентиль індексу маси тіла; Me (Q ₁ -Q ₃)	18,63±3,12	7,5±2,52	0,001

<i>Кількість дітей з ІМТ при народженні, оцінених за стандартами ВООЗ</i>			
> 90 перцентилія; n (%)	3 (4,0)	0	0,009
> 80 перцентилія; n (%)	5 (6,67)	3 (1,79)	0,049
< 10 перцентилія; n (%)	46 (61,33)	130 (77,38)	0,010
< 3 перцентилія; n (%)	33 (44,0)	110 (65,48)	0,002
Z- шкала; Me (Q ₁ -Q ₃)	-2 (-2,8-(-0,5))	-2,6 (-3,2-(-1,5))	0,0003
<i>Кількість оцінених за Z- шкалою ВООЗ</i>			
>2,0; n (%)	0	0	
<-2,0; n (%)	17 (34,42)	34 (60,9)	0.110

Отже, при оцінюванні фізичного розвитку передчасно народжених дітей за шкалами ВООЗ, які визначають відхилення шляхом зіставлення маси тіла й довжини, з'ясувалося, що кількість немовлят із відхиленнями фізичного розвитку різна: зафіксовано меншу кількість немовлят, які мають надмірну вагу при оцінюванні за ІМТ і z-шкалою, ніж за шкалами Фентона, і навпаки – більшу кількість немовлят, які мають нижчий ІМТ і оцінку за z-шкалою, ніж за шкалами Фентона. Вважаємо, що оцінювання немовлят тільки за шкалами Фентона може призвести до неадекватного оцінювання фізичного розвитку й ризиків вибору неправильної тактики ентерального або парентерального харчування. Оскільки немовлята із затримкою фізичного розвитку ймовірно можуть не виявлятися, то їм відповідно може не призначатися харчування з достатнім енергетичним забезпеченням. І навпаки – для немовлят із надмірною вагою не будуть своєчасно застосовуватися профілактичні заходи щодо запобігання розвитку раннього ожиріння.

На наступному етапі було порівняно розподіл дітей за трьома шкалами: масою тіла до гестаційного віку за шкалою Фентона, масою до довжини тіла за

Z- шкалою, індексом маси тіла. Дослідження показало (рис. 5.1.), що в групі передчасно народжених немовлят (з довжиною ≥ 45 см) від матерів з ожирінням:

- відсоткова кількість немовлят завеликих до ГВ за шкалою Фентона (30,67%) є достовірно більшою, ніж відсоткова кількість немовлят із надмірною масою ($>90\%$) за шкалою співставлення маси до довжини (4,92%, $<0,001$); та відсоткова кількість немовлят із надмірною масою ($>85\%$) оціненої за ІМТ (6,67%, $<0,001$);

- відсутність немовлят замалих до ГВ за шкалою Фентона проти 49,18% немовлят із затримкою розвитку ($<10\%$) за шкалою співставлення маси до довжини ($<0,001$) та проти 61,33% немовлят із затримкою розвитку ($<10\%$) за ІМТ ($p < 0,001$).

Подібні результати отримані і при розподілі передчасно народжених немовлят при оцінюванні їх за Z-показником шкали Фентона, співвідношення маси тіла і його довжини за Z- шкалою та ІМТ (рис.5.2)

Таким чином, порівняльний аналіз показав, що шкала співвідношення маси тіла і його довжини ВООЗ краще виявляє передчасно народжених немовлят із відхиленнями фізичного розвитку, ніж оцінювання немовлят за шкалою ІМТ. Причому це стосується оцінювання фізичного розвитку і за перцентилями, і за показником Z. Тобто виявлено передчасно народжених немовлят, які за шкалою оцінювання ВООЗ співвідношення маси тіла мають надмірну вагу, а за ІМТ – ні. І навпаки, немовлята, які мають затримку фізичного розвитку за ІМТ, не належать до тих, хто має показник $Z < -2,0$. Результати наших досліджень відрізняються від даних інших науковців, які демонструють ідентичність результатів оцінювання фізичного розвитку немовлят із метою виявлення тих, хто має найвищі ризики мати раннє дитяче ожиріння [174;185].

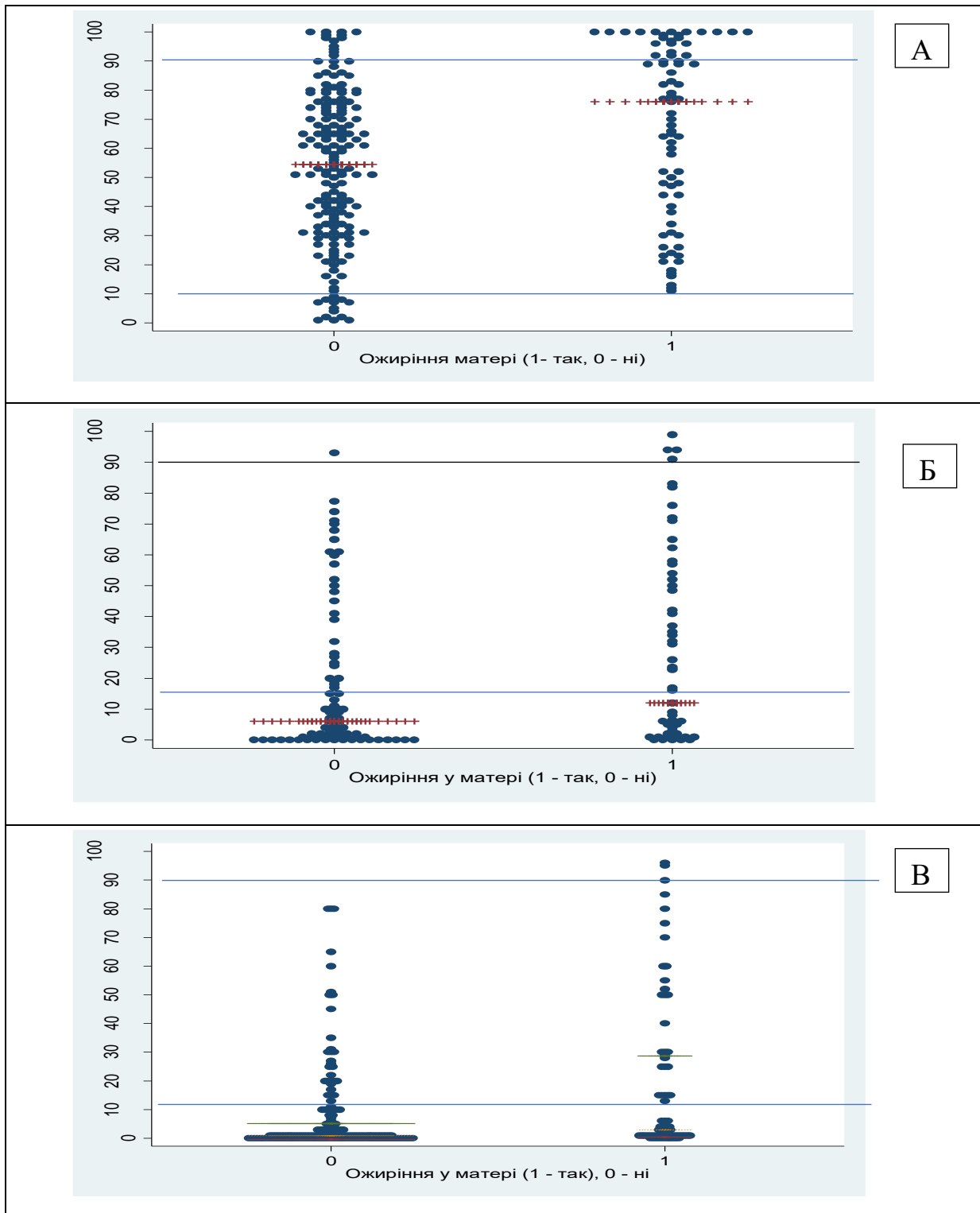


Рис. 5.1. Розподіл передчасно народжених немовлят при оцінюванні їх за перцентиллями шкали Фентона, показника співвідношення маси тіла і його довжини за Z- шкалою та ІМТ (А – шкала Фентона; Б – співвідношення маси тіла і його довжини за Z- шкалою; В – ІМТ)

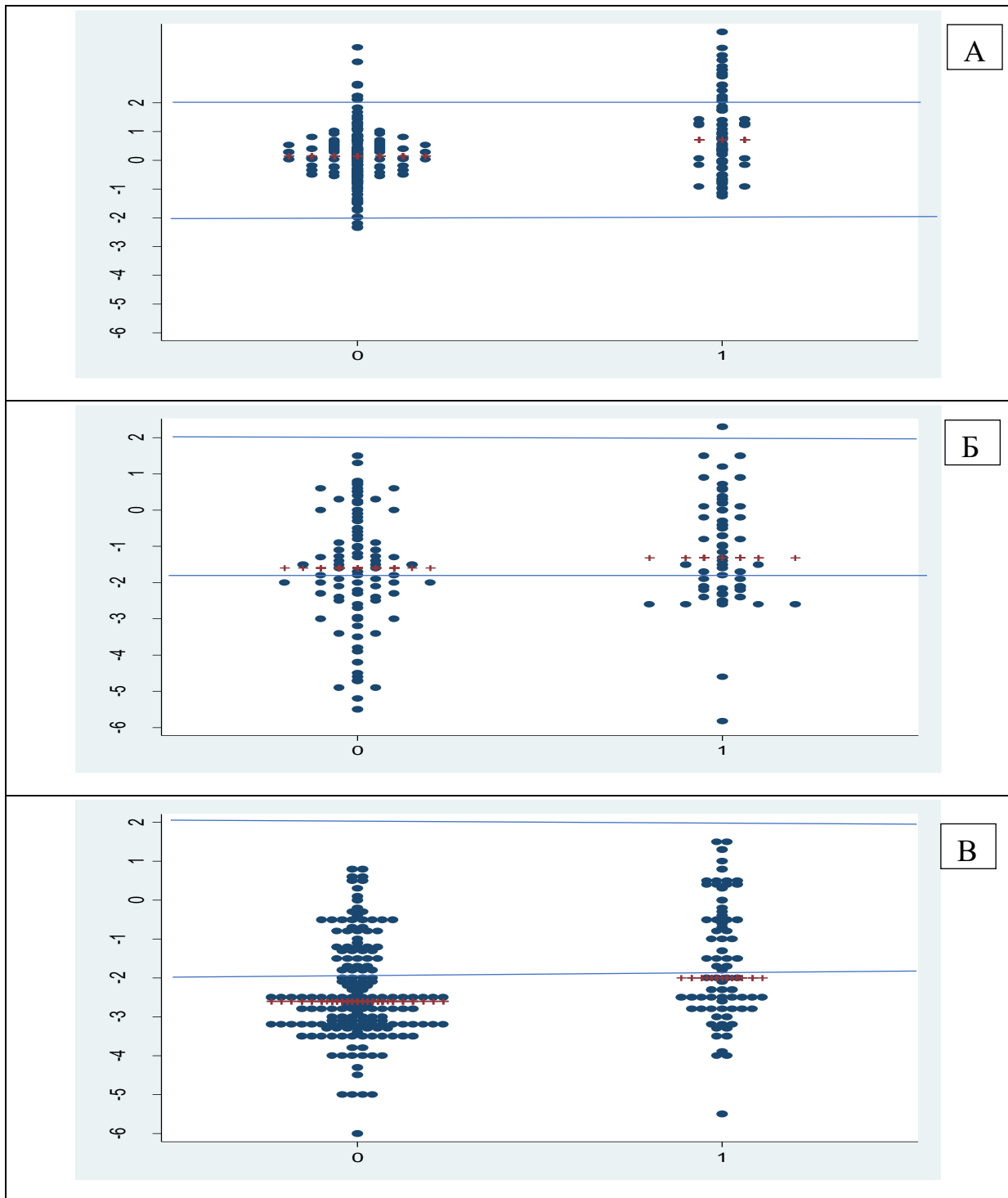


Рис. 5.2. Розподіл передчасно народжених немовлят при оцінюванні їх за Z-показником шкали Фентона, співвідношення маси тіла і його довжини за Z-шкалою та ІМТ (А – шкала Фентона; Б – співвідношення маси тіла і його довжини за Z-шкалою; В – ІМТ. 1– діти від матерів з ожирінням, 0 – від матерів без ожиріння)

5.1.2. Асоціації між показниками, що характеризують фізичний розвиток передчасно народжених немовлят та їхню гемодинаміку впродовж раннього неонатального періоду

Наступним кроком нашого дослідження стало вивчення асоціацій між показниками, що характеризують фізичний розвиток передчасно народжених немовлят за шкалами ВООЗ, і показниками, що характеризують гемодинаміку впродовж перших 6 днів життя, за регресійним аналізом Пуассона. Залежними показниками було визначено показники гемодинаміки, а незалежними – показники, що характеризують фізичний розвиток, – перцентилі маси тіла за шкалою Фентона, перцентилі співвідношення маси й довжини тіла і перцентилі ІМТ.

Дослідження виявило достовірний прямий зв'язок між середнім АТ на 1 добу і перцентилі співвідношення маси і довжини тіла, тобто в немовлят вищий перцентиль показника співвідношення маси і довжини за Z- шкалою пов'язаний із вищим середнім АТ (Coef. 0,02, $p=0,031$). При оцінюванні зв'язку між перцентиліями ІМТ із середнім АТ на 1 добу життя такого зв'язку нами не виявлено (табл.5.3).

Слід звернути увагу на те, що при оцінюванні асоціацій між перцентиліями маси тіла за шкалою Фентона із середнім АТ у передчасно народжених немовлят, навпаки, отримано достовірний негативний зв'язок, що свідчить про те, що немовлята з більшою масою тіла при народженні (перцентилі маса відповідно до ГВ за Фентоном) мають нижчий АТ.

Одержані результати ми розглядаємо з двох позицій. По-перше, вони доводять необхідність оцінювання фізичного розвитку передчасно народжених немовлят за співвідношенням маси і довжини за Z- шкалою, а по-друге, аргументують необхідність контролю АТ, починаючи з першої доби життя дитини.

Таблиця 5.3. Зв'язки між показниками, що характеризують гемодинаміку, і показниками, що характеризують фізичний розвиток немовлят, оцінений за шкалами ВООЗ (за бінарною регресією Пуассона)

Гемодинамічні показники	Перцентилі маси за шкалою Фентона, Coef. (95 % ДІ)	Перцентилі маси до довжини за Z- шкалою, Coef. (95 % ДІ)	Перцентилі ІМТ, Coef. (95 % ДІ)
Середня ЧСС (уд. за хв), 1-а доба	-0,0002 (-0,0007-0,0002), p=267	-0,007 (-0,02-0,004), p=0,210	-0,00001 (-0,00083-0,00081), p=0,977
Середня ЧСС, 6-а доба	-0,00023 (-0,0007-0,00002), p=0,333	-0,007 (-0,02-0,003), p=0,181	-0,001 (-0,001-0,00009), p=0,311
Середній АТ, 1-а доба (мм рт.ст.)	-0,001 (-0,002-(-0,0003), p=0,007	0,02 (0,002-0,046), p=0,031	0,001 (-0,0006-0,003), p=0,230
Середній АТ, 6-а доба (мм рт.ст.)	-0,00009 (-0,001-0,0008), p=0,847	0,016 (-0,004-0,04), p=0,118	0,0005 (-0,001-0,002), p=0,478
Погодинний діурез, 1-а доба (мл/год)	-0,005 (-0,009-(-0,0004), p=0,032	-0,06 (-0,16-0,03), p=0,214	-0,007 (-0,01-0,001), p=0,113
Погодинний діурез, 6-а доба (мл/год)	0,001 (-0,003-0,005), p=0,550	-0,02 (-0,12-0,07), p=0,651	0,00007 (-0,006-0,007), p=0,982

5.1.3. Зв'язок між порушенням фізичного розвитку і зниженою толерантністю до ентерального харчування в передчасно народжених немовлят

Практичне застосування пробіотиків у новонароджених неоднозначне в усьому світі [307]. Це пов'язано з багатьма чинниками, зокрема натеper усе ще бракує доказів щодо найоптимальнішої стратегії лікування, а саме виду штамів і дози [308]. По-друге, спостерігається недостатня кількість продуктів, ефективність яких протестовано в клінічних випробуваннях. По-третє, дані щодо безпеки застосування препаратів у передчасно народжених немовлят, у яких знижена імунологічна спроможність, часто недостатні або некоректні [309]. Викликає занепокоєння якість пробіотиків, певні штами яких спричинили клінічні прояви НЕК, сепсису в імунокомпрометованих пацієнтів [310-312], у немовлят із додатковими факторами ризику, що погіршують цілісність кишечника або в асоціації з вродженими аномаліями [313].

Як було показано в розділі 4, у жінок з ожирінням народжуються немовлята і завеликими до ГВ, і замалими до ГВ, при цьому тільки оцінювання за показниками, які співвідносять масу тіла і довжину, дозволяє ідентифікувати справжню кількість немовлят із відхиленнями у фізичному розвитку.

Для доведення зв'язку між зниженою толерантністю до ентерального харчування й показниками фізичного розвитку проведено множинний регресійний аналіз (табл.5.4). Слід звернути увагу на ВШ на рівні достовірності $p < 0,1$ між ІМТ і зниженою толерантністю до ЕХ. При цьому чим менше ІМТ, тим пізніше розпочинається ЕХ (coef за Піросоном $-0,066(95\% \text{ ДІ } -0,124- (-0,008), p=0,25)$).

Таблиця 5.4. Асоціації між показниками фізичного розвитку і зниженою толерантністю до ентерального харчування

Показники фізичного розвитку	ВШ	95% ДІ	p
ІМТ	0.84	0.69-1.03	0.089

Співвідношення маси і довжини	0,98	0,95-1,00	0,123
Вага	0,99	0,98-1,00	0,570

У розділі 1 висвітлено і зв'язки між ожирінням та дисбіотичними порушеннями в новонароджених і дітей, і профілактичну роль призначення пробіотиків у запобіганні розвитку тяжких ускладнень. Сучасна клінічна практика раннього призначення пробіотиків із мінімальним трофічним харчуванням, із грудним молоком свідчить про ефективність такої суплементачії щодо зниження частоти й інтенсивності патологічної колонізації кишечника патогенною флорою [278;314]. Результати наших досліджень свідчать про досить вагому відсоткову кількість передчасно народжених немовлят, які мають знижену толерантність до ЕХ, тому в удосконалений алгоритм пропонуємо призначати передчасно народженим дітям пробіотики, починаючи з 1 доби життя.

5.2. Роль обміну оксиду азоту при гіпоксичних станах і обґрунтування включення скринінгового дослідження нітратів/нітритів у сечі в алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми

Як показано в розділі 3, ожиріння в матері достовірно асоціюється з внутрішньоутробною гіпоксією плода, яка своєю чергою є показанням до проведення інструментальних пологів, які також можуть негативно вплинути на стан дитини відразу після народження. Тому ми дослідили особливості обміну оксиду азоту за рівнем нітратів і нітритів у сечі у передчасно народжених немовлят, які мали гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, порівняно з дітьми, які не мали ознак цього стану.

Як свідчать результати досліджень, середнє значення показників нітратів, нітритів у передчасно народжених немовлят із ГІУ ЦНС було достовірно вище за ці показники в дітей без ГІУ ЦНС (табл. 5.5).

Оскільки однією з найважливіших функцій NO в організмі людини є регуляція кровотоку шляхом впливу на судинний тонус і стан ендотелію, нами було вивчено особливості показників гемодинаміки і функції нирок у немовлят обстежених груп. Аналіз системної гемодинаміки виявив відсутність достовірних розбіжностей у базових показниках передчасно народжених немовлят із ГІУ ЦНС, крім достовірно вищих показників ЧСС, що свідчить про значніші гемодинамічні ураження і прояви внутрішньоутробної гіпоксії саме в дітей із ГІУ ЦНС.

Таблиця 5.5. Показники обміну оксиду азоту і системної гемодинаміки серед дітей залежно від наявності або відсутності гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, $M \pm m$

Прогностичні змінні	Діти з ГІУ ЦНС, n=42	Діти без ГІУ ЦНС, n=39	p
Нітрати сечі (нмоль/л)	4,94±0,35	3,37±0,36	0,002
Нітрити сечі (нмоль/л)	2,03±0,16	1,33±0,17	0,004
ЧСС, 1 доба (уд. за хв)	152,9±1,72	150,9±1,31	0,370
ЧСС, 6 доба (уд. за хв)	156,5±1,41	149,1±1,44	0,0003
АТ середній, 1 доба (мм рт.ст.)	33,67±1,01	35,3±0,74	0,202
АТ середній, 6 доба (мм рт.ст.)	37,9±0,78	39,0±0,65	0,255
Діурез, 1 доба (мл/кг/год)	2,24±0,15	2,4±0,2	0,5953
Діурез, 6 доба (мл/кг/год)	3,55±0,16	3,6±0,18	0,819

Ми припустили, що неінвазивне визначення нітратів і нітритів у сечі може бути діагностичним тестом для прогнозування ГІУ ЦНС. Для підтвердження нашого припущення було проаналізовано операційні характеристики скринінгового дослідження. Для остаточного з'ясування комплексного впливу показників нітратного обміну на розвиток ГІУ ЦНС і прогнозування розвитку

наслідків цього стану в передчасно народжених дітей у регресійну прогностичну модель включено такі показники: рівень нітратів, нітритів і генотип 4aa/4ab. Як свідчать результати досліджень, є прямий достовірний зв'язок із нітратами і нітритами, а також генотипом 4aa/4ab (табл. 5.6).

Таблиця 5.6. Відношення шансів і прогностичні коефіцієнти (β) прогностичної моделі щодо розвитку ГІУ ЦНС (після корекції на гестаційний вік)

Показники	ВШ (95% ДІ)	β (95% ДІ)	p
Нітрати (нмоль/л)	1,43 (1,13-1,80)	0,35 (0,13-0,597)	0,002
Нітрити (нмоль/л)	2,07 (1,26-3,37)	0,72 (0,243-1,22)	0,004
Генотип 4aa/4ab (так)	3,24 (1,57-6,67)	1,17 (0,46-1,89)	0,001

Зважаючи на отриманий достовірний зв'язок між нітратами/нітритами і ГІУ ЦНС, з'ясовано операційні характеристики діагностичного тесту щодо визначення нітратів, нітритів у сечі й генотипу 4aa/4ab (табл. 5.6), які виявились досить високими, що свідчить про інформативність даних малоінвазивних методів дослідження. Так, чутливість визначення нітратів становила 81,25%, а визначення нітритів 77,08%; специфічність, відповідно 66,67% та 60,61%, позитивне предиктивне значення – 78,0% та 74%, негативне предиктивне значення – 70,97% та 64,52%, площа під ROC кривою 0,7648 (95% ДІ 0.59-0.80), $p=0,004$ та 0,7551 (95% 0.60-0.83), $p=0,003$. Достовірної різниці між площею над ROC кривою щодо визначення нітратів та площею над ROC кривою щодо визначення нітритів нами не виявлено ($p=0,872$). При цьому визначене референтне значення вмісту нітратів ($\geq 2,73$ нмоль/л), при якому констатовано найвищу чутливість (81,25%) та специфічність (57,58%).

Таблиця 5.7. Операційні характеристики діагностичного тесту щодо визначення нітратів, нітритів у сечі й генотипу 4aa/4ab

	Нітрати (нмоль/л)	Нітрити (нмоль/л)	Генотип 4aa/4ab
Чутливість	81,25	77,08	53,62
Специфічність	66,67	60,61	76,19
Позитивне предиктивне значення	78,0	74,0	64,91
Негативне предиктивне значення	70,97	64,52	66,67
Площа під ROC-кривою	0,7648	0,7551	0,6856

Достовірної різниці між площею над ROC кривою щодо визначення нітратів та площею над ROC кривою щодо визначення нітритів нами не виявлено ($p=0,872$). (рис.5.3).

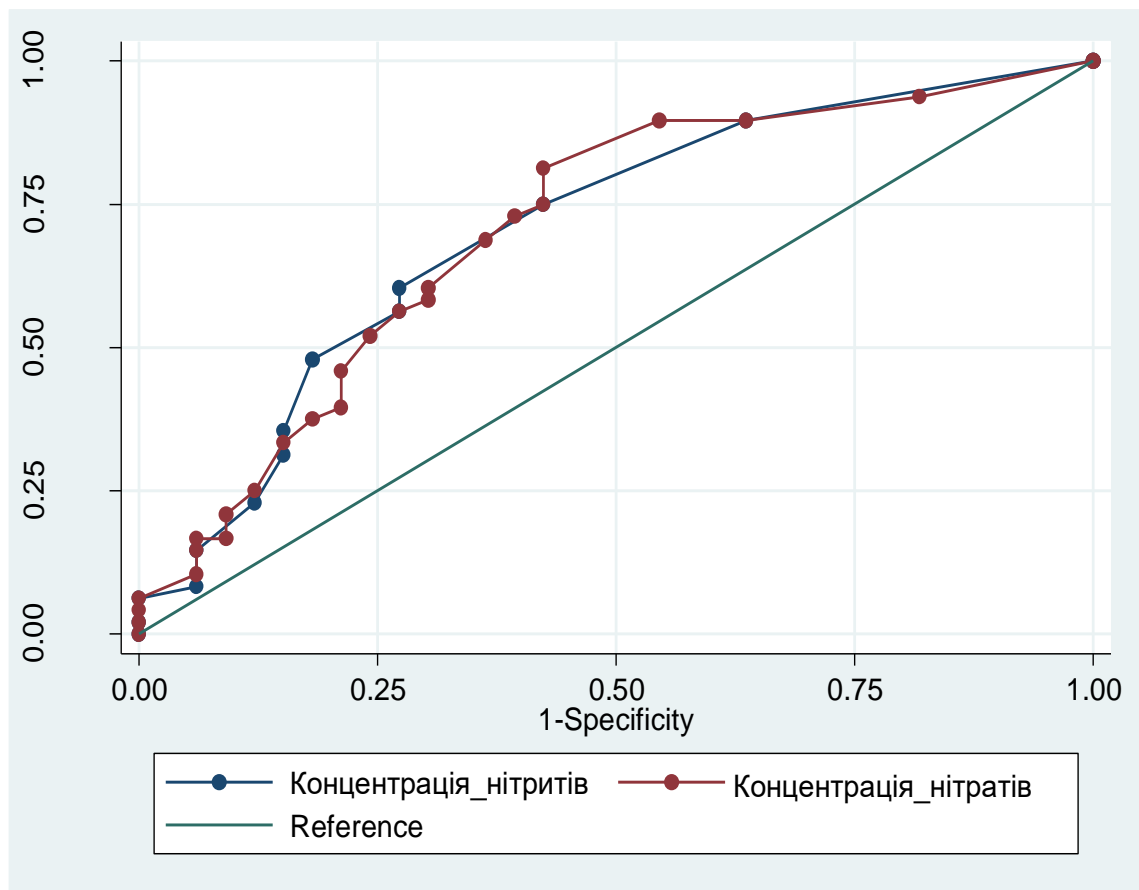


Рис. 5.3. Площі під ROC-кривими при застосуванні діагностичних тестів – визначення нітратів і нітритів у сечі

У нашому дослідженні ГІУ ЦНС достовірно асоціювалися з підвищенням концентрації нітратів і нітритів у сечі. Є свідчення про те, що NO може виконувати і захисну, і шкідливу дію залежно від таких факторів як ізоформа NOS і час впливу гіпоксії [315]. Відразу після гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку вивільнення NO з eNOS стає захисним, головним чином сприяючи вазодилатації; у зв'язку з цим NO має особливе значення для ауторегуляції церебрального судинного тону. Однак NO, що продукується індукцибельною синтазою оксиду азоту (iNOS), може мати нейротоксичну дію, до якої особливо чутливий незрілий мозок. Науковці свідчать, що iNOS легше й інтенсивніше експресується після гіпоксичної події, на тлі знижених резервів антиоксидантної системи в новонароджених [316].

Прикладною точкою застосування наших досліджень може стати не тільки прогнозування розвитку ГІУ ЦНС, яка за клінічними проявами може бути незначною, а й для з'ясування статусу дитини щодо обміну оксиду азоту, оскільки все більше оприлюднюється праць, які доводять ефективність застосування модуляторів NO, таких як інгаляційний NO і силденафіл, що клінічно використовуються для лікування легеневої гіпертензії в недоношених новонароджених [317;318], але з указанням засторог щодо відсутності чітких показань і наявності побічних ефектів [319].

Висновки до розділу 5

1. Медіанне значення перцентилля співвідношення маси і довжини тіла при народженні в дітей основної групи було достовірно вищим за значення аналогічного показника немовлят групи порівняння ($p=0,036$), хоча ми звертаємо увагу на те, що в половини немовлят перцентиль даного показника знаходиться на нижчій границі норми за стандартами ВООЗ, при цьому

відсоткова кількість передчасно народжених немовлят і з перцентилями $>90\%$, і з перцентилями $<10\%$ у дітей обстежених груп достовірно не відрізнялась.

2. Немовлята, народжені від матерів з ожирінням, відносно дітей групи порівняння мали достовірно вищий ІМТ ($Me=11,21$ проти $10,64$, $p=0,0001$), перцентиль ІМТ ($18,63$ проти $7,52$, $p=0,001$), відсоткову кількість передчасно народжених немовлят з ІМТ > 90 ($p=0,009$), ІМТ $< 10\%$ ($p=0,01$) і $< 3\%$ ($p=0,002$).

3. Показано, що кількість немовлят із відхиленнями фізичного розвитку при оцінці за різними шкалами різна: зафіксовано меншу кількість немовлят, які мають надмірну вагу при оцінюванні за ІМТ і Z-шкалою, ніж за шкалами Фентона, і навпаки, більшу кількість немовлят, які мають нижчий ІМТ і оцінку за Z-шкалою, ніж за шкалами Фентона. Такі розбіжності можуть призвести до неадекватного оцінювання фізичного розвитку передчасно народжених немовлят і ризиків вибору неправильної тактики ентерального або парентерального харчування.

4. Доведено достовірний прямий зв'язок між середнім АТ на 1 добу і перцентиль співвідношення маси й довжини тіла, тобто в немовлят вищий перцентиль показника співвідношення маси до довжини за Z-шкалою пов'язаний із вищим середнім АТ ($0,02$, $p=0,031$) на першу добу життя.

5. Виявлено зв'язок на рівні достовірності $p<0,1$ між зниженою толерантністю до ЕХ і показниками фізичного розвитку при проведенні множинного логістичного регресійного аналізу (coef за Піросоном $-0,066$ (95% ДІ $-0,124$ - $(-0,008)$, $p=0,25$), тобто, чим нижче ІМТ, тим пізніше розпочинається ЕХ.

6. Продемонстровано відсутність достовірних розбіжностей у базових показниках системної гемодинаміки й ехокардіографічних показниках передчасно народжених немовлят із ГІУ ЦНС, крім достовірно вищих

показників ЧСС, що свідчить про більш значні гемодинамічні ураження і є проявом внутрішньоутробної гіпоксії саме в дітей із ГІУ ЦНС.

7. Доведено роль обміну оксиду азоту в патогенетичних шляхах розвитку ГІУ ЦНС, що підтверджується вищими рівнями нітратів і нітритів у сечі передчасно народжених немовлят із ГІУ ЦНС, ніж у немовлят без такого стану (відповідно $4,94 \pm 0,35$ нмоль/л проти $3,37 \pm 0,36$ нмоль/л, $p=0,002$ нмоль/л і $2,03 \pm 0,16$ нмоль/л проти $1,33 \pm 0,17$, $p=0,002$), при цьому прогностичні коефіцієнти визначення нітратів/нітритів у сечі щодо ідентифікації гіпоксичного ураження ЦНС становлять відповідно 0,35 ($p=0,002$) і 0,72 ($p=0,004$). Операційні характеристики визначення нітратів у сечі становлять: чутливість – 81,25%, специфічність – 66,67%, позитивне предиктивне значення – 78,0%, негативне предиктивне значення – 70,97%, площа під ROC-кривою 0,7648. Операційні характеристики визначення нітритів у сечі дещо нижчі.

Матеріали розділу опубліковано у наукових працях:

1. Шунько Є.Є., Слюсарєва А.В., Павлишин Г.А., Колоскова О.К., Власова О.В., Олексюк В.М., Банасевич В.В., Гомон Р.О., Васьківська В.П., Носова І.О., Шевчук О.В., Риловникова Т.П. Пробіотики у передчасно народжених дітей. Існуюча практика в Україні та відкриті питання щодо їх застосування. *"Здоров'я дитини"* Том 16, №8, 2021; С. 19-29.
2. Ковальова О.М., Чернявська Ю.І., Похилько В.І., Акімов О.Є., Слюсарєва А.В. Вплив поліморфізму гену eNOS та показників обміну оксиду азоту на неонатальні наслідки у передчасно народжених дітей від матерів з метаболічним синдромом. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. Т.ХІІІ, №3(49),2023.
3. Муратова О. В., Климчук Ю. Ю., Слюсарєва А. В. Ефективність застосування системи інфекційного контролю з опцією електронного

епідеміологічного моніторингу в зниженні катетер-асоційованих інфекцій серед новонароджених. *Медична наука-2018*. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених. 16 лист. 2018 р. Полтава. С. 22-23.

ВИСНОВКИ

1. Висвітлено частоту і динаміку ожиріння різних ступенів серед жінок Полтавської області, які народили впродовж 2021/2022 рр., зокрема ожиріння констатовано в 9,98%, серед яких 66% матерів мали ожиріння I ст., 25% матерів – ожиріння II ст. і 9% матерів – ожиріння III ст. На тлі сталої відсоткової кількості жінок з ожирінням і в цілому (9,68 % жінок у 2021 році та 10,3 % жінок у 2022 році) достовірно збільшилися відсоткова кількість матерів із II ст. ожиріння ($p=0,022$) на тлі сталих значень відсоткової кількості матерів із I і III ст. ожиріння. Ожиріння матері достовірно асоціюється з розвитком у неї низки перинатальних несприятливих наслідків, зокрема гіпертензійних станів (ВШ 7,73, $p<0,001$), прееклампсії (ВШ 6,12, $p<0,001$), гестаційного діабету (ВШ 2,16, $p<0,001$), частотою застосування операції кесаревого розтину (ВШ 2,17, $p<0,001$), при цьому шанси матері мати вказані захворювання збільшуються зі ступенем ожиріння
2. Установлено частоту виникнення найбільш поширених несприятливих наслідків зі сторони плода, що виникають у матерів з ожирінням порівняно з жінками без ожиріння, зокрема надлишкової ваги плода (12,8% проти 5,73%, $p<0,001$), внутрішньоутробної гіпоксії плода (9,57% проти 7,92%, $p=0,026$) і внутрішньоутробної загибелі плода (0,79% проти 0,43%, $p=0,051$).
3. Доведено прямий вплив ожиріння матері на розвиток внутрішньоутробної гіпоксії плода, що підтверджується достовірним прямим зв'язком між цими станами (ВШ 1,24, $p=0,025$) поряд із дією інших чинників, зокрема інфекції амніотичної рідини (ВШ 3,46, $p<0,001$) і недостатнього росту плода (ВШ 3,18, $p<0,001$), а також вплив ожиріння матері на розвиток надлишкового росту плода (ВШ 2,16, $p<0,001$), поряд із дією інших

материнських чинників – анемії під час вагітності (ВШ 1,24, $p=0,007$), надмірного збільшення ваги за вагітність (ВШ 5,73, $p=0,004$), гестаційного набряку і протеїнурії без гіпертензії (ВШ 1,61, $p=0,001$).

4. З'ясовано частоту народження завеликих до гестаційного віку передчасно народжених немовлят від жінок з ожирінням порівняно з немовлятами від жінок без ожиріння, зокрема відсоткова кількість немовлят, які народилися з масою понад 90‰ за шкалою Фентона, становила 30,67 % проти 8,33% дітей, довжина тіла – відповідно 38,67% немовлят проти 17,26% немовлят, при цьому виявлено відсутність достовірних відмінностей у кількості немовлят із масою завеликою до ГВ ($> 90‰$) від кількості дітей з довжиною завеликою до ГВ ($> 90‰$) – відповідно 30,7% проти 36,7%, $p=0,195$, та у кількості немовлят з масою та довжиною, що не відповідають ГВ($<10\%$) – відповідно 0% проти 4,0%, $p=0,305$. Ці дані свідчать про неефективність шкали Фентона в ідентифікації дітей із надмірною вагою та із затримкою фізичного розвитку.
5. Визначено переваги застосування шкали ВООЗ щодо зіставлення маси до довжини тіла та індексу маси тіла у виявленні немовлят із найбільшими відхиленнями у фізичному розвитку, оскільки в групі передчасно народжених немовлят (з довжиною ≥ 45 см) від матерів з ожирінням:
 - відсоткова кількість немовлят завеликих до ГВ за шкалою Фентона (30,67%) є достовірно більшою, ніж відсоткова кількість немовлят із надмірною масою ($>90‰$) за шкалою співставлення маси до довжини (4,92%, $<0,001$); та відсоткова кількість немовлят із надмірною масою ($>85‰$) оціненої за ІМТ (6,67%, $<0,001$);
 - відсутність немовлят замалих до ГВ за шкалою Фентона проти 49,18% немовлят із затримкою розвитку ($<10‰$) за шкалою співставлення маси до довжини ($<0,001$) та проти 61,33% немовлят із затримкою розвитку

(<10‰) за ІМТ ($p < 0,001$).

6. Показано, що в немовлят вища перцентиль показника співвідношення маси до довжини за Z-шкалою асоціюється за регресійним аналізом за Пуасоном (після корекції на ГВ) з більшим середнім АТ на першу добу життя (Coef.0,02, $p = 0,031$); а нижчий ІМТ асоціюється на рівні достовірності $p < 0,1$ харчовою інтолерантністю (ВШ 0,84 (95% ДІ 0,69-1,03). При цьому чим менше ІМТ, тим пізніше розпочинається ЕХ - coef за Пірасоном -0,066(95% ДІ -0,124- (-0,008), $p = 0,25$ (після корекції на ГВ).
7. Показано, що найчастішою патологією серед передчасно народжених немовлят від матерів з ожирінням є гіпоксичн-ішемічне ураження ЦНС (44,0% немовлят). Доведено роль порушень обміну азоту у розвитку даного стану, що підтверджується достовірно більшою відсотковою кількістю немовлят з поліморфним генотипами 4aa/4ab у групі немовлят із ГІУ ЦНС, ніж у немовлят без ГІУ ЦНС (47,83% проти 26,19%, $p = 0,006$), а ВШ мати ГІУ ЦНС становить 3,24 (95% ДІ 1,57-6,67), $p = 0,001$. У немовлят з ГІУ ЦНС рівень нітратів та нітритів у сечі був достовірно вищим за їх рівень у передчасно народжених немовлят без ГІУ ЦНС ($4,94 \pm 0,35$ нмоль/л проти $3,37 \pm 0,36$ нмоль/л ($p = 0,02$) та рівень нітритів $2,03 \pm 0,16$ нмоль/л проти $1,33 \pm 0,17$ нмоль/л ($p = 0,04$); відповідні ВШ 1,43 ($p = 0,002$) та 2,07 ($p = 0,004$).
8. Установлено, що частота зниженої толерантності до ентерального харчування в передчасно народжених немовлят становить 12,0%, при цьому показано досить низький рівень застосування грудного вигодовування в цієї когорти пацієнтів (69,1% у дітей основної групи і 74,9% у немовлят групи порівняння), високий рівень призначення часткового парентерального харчування (відповідно 63,2% і 68,6%), початок ентерального харчування пізніше за першу добу ($1,22 \pm 0,08$ доба

проти $1,54 \pm 0,11$ доби, $p=0,032$) та доба переведення немовлят на його повний об'єм пізніше за 6 добу ($6,53 \pm 1,26$ доба проти $7,25 \pm 0,44$ доби, $p=0,597$).

9. Визначено високі операційні характеристики визначення нітратів та нітритів у сечі, що свідчить про інформативність даних малоінвазивних методів дослідження. Так, чутливість визначення нітратів становила 81,25%, а визначення нітритів 77,08%; специфічність, відповідно 66,67% та 60,61%, позитивне предиктивне значення – 78,0% та 74%, негативне предиктивне значення – 70,97% та 64,52%, площа під ROC кривою 0,7648 (95% ДІ 0.59-0.80), $p=0,004$ та 0,7551 (95% 0.60-0.83), $p=0,003$. Достовірної різниці між площею над ROC кривою щодо визначення нітратів та площею над ROC кривою щодо визначення нітритів нами не виявлено ($p=0,872$). При цьому визначене референтне значення вмісту нітратів ($\geq 2,73$ нмоль/л), при якому констатовано найвищу чутливість (81,25%) та специфічність (57,58%).
10. Обґрунтовано доцільність включення в чинний алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми, які народились від матерів з ожирінням, таких обстежень: Оцінювання фізичного розвитку передчасно народженої дитини за шкалою ВООЗ співставлення маси до довжини та включення немовлят в групу ризику щодо подальшого розвитку ожиріння; контроль АТ упродовж раннього неонатального періоду; скринінг нітратів та нітритів в сечі на 1 добу життя; визначення глюкози в сироватці крові; визначення поліморфізму генів eNOS у пацієнтів з відхиленнями у фізичному розвитку; призначення пробіотиків при проявах зниженої толерантності до їжі; заходи з підтримки природного вигодовування..

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Додатково до чинного алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми, які народились від матерів з ожирінням, включити:

1. На акушерському етапі – скеровування жінки в перинатальний заклад III рівня для родорозрішення;
2. На неонатальному етапі:
 - Оцінювання фізичного розвитку передчасно народженої дитини за Z-шкалою ВООЗ співставлення маси до довжини та включення немовлят в групу ризику щодо подальшого розвитку ожиріння у разі значень оцінювання за шкалою $>90\%$ або показника $z > 2,5$, а також щодо розвитку затримки фізичного розвитку - у разі $<10\%$ або та $z < -2,5$;
 - контроль АТ упродовж раннього неонатального періоду;
 - скринінг нітратів та нітритів в сечі на 1 добу життя;
 - визначення глюкози в сироватці крові;
 - визначення поліморфізму генів eNOS у пацієнтів з відхиленнями у фізичному розвитку;
 - призначення пробіотиків при проявах зниженої толерантності до їжі;
 - заходи з підтримки природного вигодовування.
3. Ініціювати перед МОЗ включення показників фізичного розвитку з розрахунком ІМТ і Z (стандартного відхилення) в електронні медичні записи.

Список використаних джерел

1. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, Borghi C, Gabbianelli R, Mazur A, et al. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients*. 2021 Nov 22;13(11):4176. doi: 10.3390/nu13114176.
2. Skinner AC, Ravanbakht SN, Skelton JA, Perrin EM, Armstrong SC. Prevalence of obesity and severe obesity in US children, 1999-2016. *Pediatrics*. 2018 Mar;141(3):e20173459. doi: 10.1542/peds.2017-3459
3. Carrero JJ, Cecilio P, Cercy K, Ciobanu LG, Cornaby L, Damtew SA, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N. Engl. J. Med.* 2017 Jul;377:13–27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
4. Faienza MF, Urbano F, Lassandro G, Valente F, D'Amato G, Portincasa P, et al. The cardiovascular disease (CVD) risk continuum from prenatal life to adulthood: a literature review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jul 7;19(14):8282. doi: 10.3390/ijerph19148282.
5. McLennan NM, Hazlehurst J, Thangaratinam S, Reynolds RM. Endocrinology in Pregnancy: Targeting metabolic health promotion to optimise maternal and offspring health. *Eur J Endocrinol*. 2022 Apr 29;186(6):R113-R126. doi: 10.1530/EJE-21-1046.
6. Son JS, Liu X, Tian Q, Zhao L, Chen Y, Hu Y, et al. Exercise prevents the adverse effects of maternal obesity on placental vascularization and fetal growth. *J Physiol*. 2019 Jul;597(13):3333-47. doi: 10.1113/JP277698.
7. Giouleka S, Tsakiridis I, Koutsouki G, Kostakis N, Mamopoulos A, Kalogiannidis I, et al. Obesity in Pregnancy: A Comprehensive Review of Influential Guidelines. *Obstet Gynecol Surv*. 2023 Jan;78(1):50-68. doi: 10.1097/OGX.0000000000001091

8. Fortin-Miller S, Plonka B, Gibbs H, Christifano D, Hull H. Prenatal interventions and the development of childhood obesity. *Pediatr Obes*. 2023 Feb;18(2):e12981. doi: 10.1111/ijpo.12981.
9. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014 Feb 26;311(8):806-14. doi: 10.1001/jama.2014.732.
10. The Lancet Diabetes Endocrinology. Childhood obesity: a growing pandemic. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Jan;10(1):1. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00314-4
11. Hildén K, Hanson U, Persson M, Magnuson A, Simmons D, Fadl H. Gestational diabetes and adiposity are independent risk factors for perinatal outcomes: a population based cohort study in Sweden. *Diabet Med*. 2019 Feb;36(2):151-57. doi: 10.1111/dme.13843.
12. Santos S, Voerman E, Amiano P, Barros H, Beilin LJ, Bergström A, et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG*. 2019 Jul;126(8):984-95. doi: 10.1111/1471-0528.15661
13. Dai RX, He XJ, Hu CL. Maternal pre-pregnancy obesity and the risk of macrosomia: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Jan;297(1):139-45. doi: 10.1007/s00404-017-4573-8.
14. Sharifzadeh F, Kashanian M, Jouhari S, Sheikhsari N. Relationship between pre-pregnancy maternal BMI with spontaneous preterm delivery and birth weight. *J Obstet Gynaecol*. 2015 May;35(4):354-7. doi: 10.3109/01443615.2014.968101.

15. Stang J, Huffman LG. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: obesity, reproduction, and pregnancy outcomes. *J Acad Nutr Diet*. 2016 Apr;116(4):677-91. doi: 10.1016/j.jand.2016.01.008
16. Howell KR, Powell TL. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reproduction*. 2017 Mar;153(3):R97-R108. doi: 10.1530/REP-16-0495.
17. Leung AKC, Wong AHC, Hon KL. Childhood Obesity: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev*. 2024;20(1):2-26. doi: 10.2174/1573396318666220801093225.
18. Viswanathan S, McNelis K, Makker K, Calhoun D, Woo JG, Balagopal B. Childhood obesity and adverse cardiometabolic risk in large for gestational age infants and potential early preventive strategies: a narrative review. *Pediatr Res*. 2022 Sep;92(3):653-61. doi: 10.1038/s41390-021-01904-w.
19. Geserick M, Vogel M, Gausche R, Lipek T, Spielau U, Keller E, et al. Acceleration of BMI in early childhood and risk of sustained obesity. *N Engl J Med*. 2018 Oct 4;379(14):1303-12. doi: 10.1056/NEJMoa1803527.
20. Oshiro CES, Frankland TB, Rosales AG, Hillier TA, Perrin N. First year infant weight trajectories predict overweight/obesity at age 2 in a diverse population. *Obes Res Clin Pract*. 2022 Sep-Oct;16(5):434-436. doi: 10.1016/j.orcp.2022.08.007
21. Xu H, Wu L, Lu H, Sun Y, Wu D, He Y, et al. Relationship between gestational weight gain rate trajectory and overweight in offspring at three years of age. *Child Obes*. 2022 Dec;18(8):540-47. doi: 10.1089/chi.2021.0288.
22. Halilagic A, Moschonis G. The effect of growth rate during infancy on the risk of developing obesity in childhood: a systematic literature review. *Nutrients*. 2021 Sep 29;13(10):3449. doi: 10.3390/nu13103449.

23. Moschonis G, Halilagic A, Karaglani E, Mavrogianni C, Mourouti N, Collins CE, et al. Likelihood of obesity in early and late childhood based on growth trajectory during infancy. *Int J Obes (Lond)*. 2023 Jul;47(7):651-8. doi: 10.1038/s41366-023-01310-8.
24. ACOG Practice Bulletin No 156: Obesity in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015 Dec;126(6):e112-e126. doi: 10.1097/AOG.0000000000001211
25. Seneviratne SN, McCowan LM, Cutfield WS, Derraik JG, Hofman PL. Exercise in pregnancies complicated by obesity: achieving benefits and overcoming barriers. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Apr;212(4):442-9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.009
26. Zelinka-Khobzey MM, Tarasenko KV, Mamontova TV. Assessment of endothelial dysfunction in pregnant women with obesity and preeclampsia. *Wiadomosci lekarskie*. 2021;74(8):1905-09. doi: 10.36740/wlek202108122.
27. Evans L, Myatt L. Sexual dimorphism in the effect of maternal obesity on antioxidant defense mechanisms in the human placenta. *Placenta*. 2017 Mar;51:64-9. doi: 10.1016/j.placenta.2017.02.004
28. Szpecht D, Gadzinowski J, Seremak-Mrozikiewicz A, Kurzawińska G, Szymankiewicz M. Role of endothelial nitric oxide synthase and endothelin-1 polymorphism genes with the pathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Sci Rep*. 2017 Feb 13;7:42541. doi: 10.1038/srep42541.
29. Hosfield BD, Hunter CE, Li H, Drucker NA, Pecoraro AR, Manohar K, et al. A hydrogen-sulfide derivative of mesalamine reduces the severity of intestinal and lung injury in necrotizing enterocolitis through endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2022 Oct 1;323(4):R422-R431. doi: 10.1152/ajpregu.00229.2021.
30. Rausch LA, Hanna DN, Patel A, Blakely ML. Review of necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation clinical presentation,

- treatment, and outcomes. *Clin Perinatol.* 2022 Dec;49(4):955-64. doi: 10.1016/j.clp.2022.07.005.
31. Abed NT, Abdel Haie OM, Mansour AI, Almonaem ERA. Relation of asymmetric dimethylarginine with pulmonary morbidities in neonatal respiratory distress syndrome. *J Neonatal Perinatal Med.* 2021;14(4):511-7. doi: 10.3233/NPM-200604.
32. Hirsch K, Taglauer E, Seedorf G, Callahan C, Mandell E, White CW, et al. Perinatal hypoxia-inducible factor stabilization preserves lung alveolar and vascular growth in experimental bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Oct 15;202(8):1146-58. doi: 10.1164/rccm.202003-0601OC
33. Cherniavska YI, Pokhylko VI, Znamenska TK, Vorobiova OV, Hasiuk NI. Effect of enos gene polymorphism on the course of early onset bacterial infections in premature infants. *Wiad Lek.* 2020;73(6):1237-40. doi: 10.36740/WLek202006130.
34. Яблонь ОС, Бондаренко ТВ, Власенко ВО, Бедрий НМ, Шовкопляс НА. Ураження головного мозку у передчасно народжених дітей - пацієнтів відділення інтенсивної терапії новонароджених. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2022;12(1(43)):4-8. doi: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.1.
35. Dreisbach C, Prescott S, Alhusen J. Influence of maternal prepregnancy obesity and excessive gestational weight gain on maternal and child gastrointestinal microbiome composition: A systematic review. *Biol Res Nurs.* 2020 Jan;22(1):114-25. doi: 10.1177/1099800419880615
36. Крючко ТО, Пода ОА, Несіна ІМ, Коленко ІО, Черевко ІГ. Стан кишкової мікробіоти як один із патогенетичних факторів розвитку метаболічних порушень і терапевтична мішень у дітей з ожирінням (огляд літератури,

- власні дослідження). Сучасна педіатрія. Україна. 2022;5(125):93-102. doi: 10.15574/SP.2022.125.93
37. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sørensen TI, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes (Lond)*. 2011 Apr;35(4):522-9. doi: 10.1038/ijo.2011.27
38. Leong KSW, McLay J, Derraik JGB, Gibb S, Shackleton N, Taylor RW, et al. Associations of prenatal and childhood antibiotic exposure with obesity at age 4 years. *JAMA Netw Open*. 2020 Jan 3;3(1):e1919681. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.19681.
39. The GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017 Jul 6;377(1):13-27.
40. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Dec;4(12):1025-36. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0.
41. Hruby A, Hu FB. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics*. 2015 Jul;33(7):673-89. doi: 10.1007/s40273-014-0243-x.
42. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016 Jun 7;315(21):2284-91. doi: 10.1001/jama.2016.6458
43. Branum AM, Kirmeyer SE, Gregory ECW. Prepregnancy body mass index by maternal characteristics and state: data from the birth certificate, 2014. *Natl Vital Stat Rep*. 2016 Aug;65(6):1-11.
44. Eurostat Statistics Explained. Overweight and Obesity - BMI Statistics [Internet]. [updated 2023 Aug 22; cited 2023 Nov 12]. Available from:

[https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight and obesity - BMI statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics)

45. World Health Organization. Fact Sheet: Obesity and Overweight [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization. [updated 2021 June 9; cited 2023 Nov 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
46. Stubert J, Reister F, Hartmann S, Janni W. The risks associated with obesity in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Apr 20;115(16):276-83. doi: 10.3238/arztebl.2018.0276
47. Тарасенко КВ. Взаємозв'язок акушерських ускладнень з метаболічними порушеннями у жінок з ожирінням різного ступеня. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019;2(2):172-6. doi: 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-172-176.
48. Тарасенко КВ. Особливості перебігу вагітності та характеристика акушерської патології у жінок з ожирінням різного ступеня та фізіологічною масою тіла. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020;5(6):182-7. doi: 10.26693/jmbs05.06.182.
49. Osterman MJ, Martin JA. Recent declines in induction of labor by gestational age. *NCHS Data Brief*. 2014;(155):1-8.
50. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep*. 2015 Jan 15;64(1):1-65.
51. Arrowsmith S, Wray S, Quenby S. Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy. *BJOG*. 2011 Apr;118(5):578-88. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02889.x
52. Wolfe KB, Rossi RA, Warshak CR. The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Aug;205(2):128.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2011.03.051.

53. Ellis JA, Brown CM, Barger B, Carlson NS. Influence of Maternal Obesity on Labor Induction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Midwifery Womens Health*. 2019 Jan;64(1):55-67. doi: 10.1111/jmwh.12935.
54. Seneviratne SN, McCowan LM, Cutfield WS, Derraik JG, Hofman PL. Exercise in pregnancies complicated by obesity: achieving benefits and overcoming barriers. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Apr;212(4):442-9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.009
55. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VW, Eriksson JG, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Jan;5(1):53-64. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30107-3.
56. Vaughan OR, Fowden AL. Placental metabolism: substrate requirements and the response to stress. *Reprod Domest Anim*. 2016 Oct;51 Suppl 2:25-35. doi: 10.1111/rda.12797.
57. Burton GJ, Fowden AL. Review: The placenta and developmental programming: balancing fetal nutrient demands with maternal resource allocation. *Placenta*. 2012 Feb;33 Suppl:S23-7. doi: 10.1016/j.placenta.2011.11.013.
58. Joshi NP, Mane AR, Sahay AS, Sundrani DP, Joshi SR, Yajnik CS. Role of placental glucose transporters in determining fetal growth. *Reprod Sci*. 2022 Oct;29(10):2744-59. doi: 10.1007/s43032-021-00699-9.
59. Fowden AL, Camm EJ, Sferruzzi-Perri AN. Effects of maternal obesity on placental phenotype. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(2):113-31. doi: 10.2174/1570161118666200513115316
60. Sferruzzi-Perri AN, Camm EJ. The programming power of the placenta. *Front Physiol*. 2016 Mar 14;7:33. doi: 10.3389/fphys.2016.00033.

61. Lager S, Ramirez VI, Gaccioli F, Jang B, Jansson T, Powell TL. Protein expression of fatty acid transporter 2 is polarized to the trophoblast basal plasma membrane and increased in placentas from overweight/obese women. *Placenta*. 2016 Apr;40:60-6. doi: 10.1016/j.placenta.2016.02.010.
62. Antoniotti GS, Coughlan M, Salamonsen LA, Evans J. Obesity associated advanced glycation end products within the human uterine cavity adversely impact endometrial function and embryo implantation competence. *Hum Reprod*. 2018 Apr 1;33(4):654-65. doi: 10.1093/humrep/dey029.
63. Akison LK, Nitert MD, Clifton VL, Moritz KM, Simmons DG. Review: Alterations in placental glycogen deposition in complicated pregnancies: Current preclinical and clinical evidence. *Placenta*. 2017 Jun;54:52-8. doi: 10.1016/j.placenta.2017.01.114.
64. Nam J, Greenwald E, Jack-Roberts C, Ajeeb TT, Malysheva OV, Caudill MA, et al. Choline prevents fetal overgrowth and normalizes placental fatty acid and glucose metabolism in a mouse model of maternal obesity. *J Nutr Biochem*. 2017 Nov;49:80-8. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.08.004.
65. Muralimanoharan S, Maloyan A, Myatt L. Mitochondrial function and glucose metabolism in the placenta with gestational diabetes mellitus: role of miR-143. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Jun 1;130(11):931-41. doi: 10.1042/CS20160076
66. Yao R, Shen W, Yang P, Penghua Y, Atkins K. 601: The influence of obesity on placental lactate regulation. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1 Suppl):S359.
67. Li JW, Hu J, Wei M, Guo YY, Yan PS. The effects of maternal obesity on porcine placental efficiency and proteome. *Animals*. 2019 Aug 12;9(8):546. doi: 10.3390/ani9080546
68. Narapareddy L, Wildman DE, Armstrong DL, Weckle A, Bell AF, Patil CL, et al. Maternal weight affects placental DNA methylation of genes involved in

- metabolic pathways in the common marmoset monkey (*Callithrix jacchus*). *Am J Primatol*. 2020 Mar;82(3):e23101. doi: 10.1002/ajp.23101.
69. Shrestha D, Workalemahu T, Tekola-Ayele F. Maternal dyslipidemia during early pregnancy and epigenetic ageing of the placenta. *Epigenetics*. 2019 Oct;14(10):1030-39. doi: 10.1080/15592294.2019.1629234.
70. Kim J.B. Dynamic cross talk between metabolic organs in obesity and metabolic diseases. *Exp Mol Med*. 2016 Mar 11;48(3):e214. doi: 10.1038/emm.2015.119.
71. Qiao L, Guo Z, Bosco C, Guidotti S, Wang Y, Wang M, et al. Maternal high-fat feeding increases placental lipoprotein lipase activity by reducing SIRT1 expression in mice. *Diabetes*. 2015 Sep;64(9):3111-20. doi: 10.2337/db14-1627.
72. Louwagie EJ, Larsen TD, Wachal AL, Baack ML. Placental lipid processing in response to a maternal high-fat diet and diabetes in rats. *Pediatr Res*. 2018 Mar;83(3):712-22. doi: 10.1038/pr.2017.288.
73. Tian L, Dong SS, Hu J, Yao JJ, Yan PS. The effect of maternal obesity on fatty acid transporter expression and lipid metabolism in the full-term placenta of lean breed swine. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2018 Feb;102(1):e242-53. doi: 10.1111/jpn.12735.
74. Segura MT, Demmelmair H, Krauss-Etschmann S, Nathan P, Dehmel S, Padilla MC, et al. Maternal BMI and gestational diabetes alter placental lipid transporters and fatty acid composition. *Placenta*. 2017 Sep;57:144-51. doi: 10.1016/j.placenta.2017.07.001.
75. Hirschmugl B, Desoye G, Catalano P, Klymiuk I, Scharnagl H, Payr S, Kitzinger E, et al. Maternal obesity modulates intracellular lipid turnover in the human term placenta. *Int J Obes (Lond)*. 2017 Feb;41(2):317-23. doi: 10.1038/ijo.2016.188

76. Gázquez A, Prieto-Sánchez MT, Blanco-Carnero JE, Ruíz-Palacios M, Nieto A, van Harskamp D, et al. Altered materno-fetal transfer of ¹³C-polyunsaturated fatty acids in obese pregnant women. *Clin Nutr*. 2020 Apr;39(4):1101-7. doi: 10.1016/j.clnu.2019.04.014.
77. Furse S, Fernandez-Twinn DS, Jenkins B, Meek CL, Williams HEL, Smith GCS, et al. A high-throughput platform for detailed lipidomic analysis of a range of mouse and human tissues. *Anal Bioanal Chem*. 2020 May;412(12):2851-62. doi: 10.1007/s00216-020-02511-0.
78. Fattuoni C, Mandò C, Palmas F, Anelli GM, Novielli C, Parejo Laudicina E, et al. Preliminary metabolomics analysis of placenta in maternal obesity. *Placenta*. 2018 Jan;61:89-95. doi: 10.1016/j.placenta.2017.11.014
79. Calabuig-Navarro V, Haghiac M, Minium J, Glazebrook P, Ranasinghe GC, Hoppel C, et al. Effect of maternal obesity on placental lipid metabolism. *Endocrinology*. 2017 Aug 1;158(8):2543-55. doi: 10.1210/en.2017-00152.
80. Jansson N, Rosario FJ, Gaccioli F, Lager S, Jones HN, Roos S, et al. Activation of placental mTOR signaling and amino acid transporters in obese women giving birth to large babies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan;98(1):105-13. doi: 10.1210/jc.2012-2667.
81. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jun;204(6):479-87. doi: 10.1016/j.ajog.2010.11.039.
82. Reynolds RM. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis--2012 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Jan;38(1):1-11. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.08.012
83. Stirrat LI, O'Reilly JR, Barr SM, Andrew R, Riley SC, Howie AF, et al. Decreased maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in very

- severely obese pregnancy: Associations with birthweight and gestation at delivery. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Jan;63:135-43. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.09.019.
84. Johns EC, Denison FC, Reynolds RM. The impact of maternal obesity in pregnancy on placental glucocorticoid and macronutrient transport and metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Feb 1;1866(2):165374. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.12.025.
85. Pantham P, Aye IL, Powell TL. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta*. 2015 Jul;36(7):709-15. doi: 10.1016/j.placenta.2015.04.006.
86. St-Germain LE, Castellana B, Baltayeva J, Beristain AG. Maternal Obesity and the uterine immune cell landscape: the shaping role of inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020 May 27;21(11):3776. doi: 10.3390/ijms21113776
87. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-45. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
88. Faas MM, De Vos P. Innate immune cells in the placental bed in healthy pregnancy and preeclampsia. *Placenta*. 2018 Sep;69:125-33. doi: 10.1016/j.placenta.2018.04.012.
89. Laskewitz A, van Benthem KL, Kieffer TEC, Faas MM, Verkaik-Schakel RN, Plösch T, et al. The influence of maternal obesity on macrophage subsets in the human decidua. *Cell Immunol*. 2019 Feb;336:75-82. doi: 10.1016/j.cellimm.2019.01.002.
90. Perdu S, Castellana B, Kim Y, Chan K, DeLuca L, Beristain AG. Maternal obesity drives functional alterations in uterine NK cells. *JCI Insight*. 2016 Jul 21;1(11):e85560. doi: 10.1172/jci.insight.85560
91. Yang X, Li M, Haghiac M, Catalano PM, O'Tierney-Ginn P, Hauguel-de Mouzon S. Causal relationship between obesity-related traits and TLR4-driven

- responses at the maternal-fetal interface. *Diabetologia*. 2016 Nov;59(11):2459-66. doi: 10.1007/s00125-016-4073-6
92. Shirasuna K, Seno K, Ohtsu A, Shiratsuki S, Ohkuchi A, Suzuki H, et al. AGEs and HMGB1 increase inflammatory cytokine production from human placental cells, resulting in an enhancement of monocyte migration. *Am J Reprod Immunol*. 2016 May;75(5):557-68. doi: 10.1111/aji.12506.
93. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(1):44-84. doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001
94. Herrera EA, Kane AD, Hansell JA, Thakor AS, Allison BJ, Niu Y, et al. A role for xanthine oxidase in the control of fetal cardiovascular function in late gestation sheep. *J Physiol*. 2012 Apr 15;590(8):1825-37. doi: 10.1113/jphysiol.2011.224576
95. Thakor AS, Giussani DA. Role of nitric oxide in mediating in vivo vascular responses to calcitonin gene-related peptide in essential and peripheral circulations in the fetus. *Circulation*. 2005 Oct 18;112(16):2510-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.562546.
96. Richter HG, Camm EJ, Modi BN, Naeem F, Cross CM, Cindrova-Davies T, et al. Ascorbate prevents placental oxidative stress and enhances birth weight in hypoxic pregnancy in rats. *J Physiol*. 2012 Mar 15;590(6):1377-87. doi: 10.1113/jphysiol.2011.226340.
97. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Jun 6;11(6):1102-13. doi: 10.2215/CJN.12081115.
98. Wu F, Tian FJ, Lin Y, Xu WM. Oxidative stress: placenta function and dysfunction. *Am J Reprod Immunol*. 2016 Oct;76(4):258-71. doi: 10.1111/aji.12454.

99. Diceglie C, Anelli GM, Martelli C, Serati A, Lo Dico A, Lisso F, et al. Placental antioxidant defenses and autophagy-related genes in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Nutrients*. 2021 Apr 15;13(4):1303. doi: 10.3390/nu13041303
100. Funaki S, Ogawa K, Ozawa N, Okamoto A, Morisaki N, Sago H. Differences in pregnancy complications and outcomes by fetal gender among Japanese women: a multicenter cross-sectional study. *Sci Rep*. 2020 Nov 2;10(1):18810. doi: 10.1038/s41598-020-75969-8.
101. Broere-Brown ZA, Adank MC, Benschop L, Tielemans M, Muka T, Gonçalves R, et al. Fetal sex and maternal pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Biol Sex Differ*. 2020 May 11;11(1):26. doi: 10.1186/s13293-020-00299-3
102. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci*. 2011;12(5):3117-32. doi: 10.3390/ijms12053117.
103. Fisher JJ, Bartho LA, Perkins AV, Holland OJ. Placental mitochondria and reactive oxygen species in the physiology and pathophysiology of pregnancy. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020 Jan;47(1):176-84. doi: 10.1111/1440-1681.13172
104. Mandò C, Anelli GM, Novielli C, Panina-Bordignon P, Massari M, Mazzocco MI, et al. Impact of obesity and hyperglycemia on placental mitochondria. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Aug 14;2018:2378189. doi: 10.1155/2018/2378189.
105. Mele J, Muralimanoharan S, Maloyan A, Myatt L. Impaired mitochondrial function in human placenta with increased maternal adiposity.

- Am J Physiol Endocrinol Metab. 2014 Sep 1;307(5):E419-25. doi: 10.1152/ajpendo.00025.2014.
106. Hastie R, Lappas M. The effect of pre-existing maternal obesity and diabetes on placental mitochondrial content and electron transport chain activity. *Placenta*. 2014 Sep;35(9):673-83. doi: 10.1016/j.placenta.2014.06.368.
107. Smith JA. Regulation of cytokine production by the unfolded protein response; implications for infection and autoimmunity. *Front Immunol*. 2018 Mar 5;9:422. doi: 10.3389/fimmu.2018.00422.
108. Yung HW, Atkinson D, Champion-Smith T, Olovsson M, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Differential activation of placental unfolded protein response pathways implies heterogeneity in causation of early- and late-onset preeclampsia. *J Pathol*. 2014 Oct;234(2):262-76. doi: 10.1002/path.4394.
109. Du L, He F, Kuang L, Tang W, Li Y, Chen D. eNOS/iNOS and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in the placentas of patients with preeclampsia. *J Hum Hypertens*. 2017 Jan;31(1):49-55. doi: 10.1038/jhh.2016.17
110. Tong W, Allison BJ, Brain KL, Patey OV, Niu Y, Botting KJ, et al. Chronic hypoxia in ovine pregnancy recapitulates physiological and molecular markers of preeclampsia in the mother, placenta, and offspring. *Hypertension*. 2022 Jul;79(7):1525-35. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19175.
111. Tong W, Giussani DA. Preeclampsia link to gestational hypoxia. *J Dev Orig Health Dis*. 2019 Jun;10(3):322-33. doi: 10.1017/S204017441900014X.
112. Brombach C, Tong W, Giussani DA. Maternal obesity: new placental paradigms unfolded. *Trends Mol Med*. 2022 Oct;28(10):823-35. doi: 10.1016/j.molmed.2022.05.013.

113. Lee WC, Wu KLH, Leu S, Tain YL. Translational insights on developmental origins of metabolic syndrome: Focus on fructose consumption. *Biomed J.* 2018 Apr;41(2):96-101. doi: 10.1016/j.bj.2018.02.006.
114. Tain Y-L, Hsu C-N. Developmental Programming of the Metabolic Syndrome: Can We Reprogram with Resveratrol? *International Journal of Molecular Sciences.* 2018; 19(9):2584. <https://doi.org/10.3390/ijms19092584>.
115. Magnifico MC, Oberkersch RE, Mollo A, Giambelli L, Grooten Y, Sarti P, et al. Induced Modulation of Nitric Oxide Signalling and Cell Redox Homeostasis in HUVEC. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:2697364. doi: 10.1155/2017/2697364
116. Yang Y, Yin D, Wang F, Hou Z, Fang Z. In situ eNOS/NO up-regulation-a simple and effective therapeutic strategy for diabetic skin ulcer. *Sci Rep.* 2016 Jul 25;6:30326. doi: 10.1038/srep30326. PMID: 27453476.
117. Grasemann C, Herrmann R, Starschinova J, Gertsen M, Palmert MR, Grasemann H. Effects of fetal exposure to high-fat diet or maternal hyperglycemia on L-arginine and nitric oxide metabolism in lung. *Nutr Diabetes.* 2017 Feb 20;7(2):e244. doi: 10.1038/nutd.2016.56
118. Villalobos-Labra R, Sáez PJ, Subiabre M, Silva L, Toledo F, Westermeier F, et al. Pre-pregnancy maternal obesity associates with endoplasmic reticulum stress in human umbilical vein endothelium. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018 Oct;1864(10):3195-210. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.07.007.
119. Зелінка-Хобзей ММ, Тарасенко КВ. Ендотеліальна дисфункція, як патогенетична основа акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням. *Вісник проблем біології і медицини.* 2019;1(2):34-40. doi: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-34-40

120. Тарасенко КВ, Ліхачов ВК, Громова АМ, Тарановська ОО. Патогенетичне значення інсулінорезистентності та ендотеліальної дисфункції у розвитку ускладнень вагітності у жінок з ожирінням та преєклампсією. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(2):108-14. doi: 10.26693/jmbs06.02.108
121. Krystofova J, Pathipati P, Russ J, Sheldon A, Ferriero D. The arginase pathway in neonatal brain hypoxia-ischemia. *Dev Neurosci*. 2018;40(5-6):437-50. doi: 10.1159/000496467
122. Farkouh CR, Merrill JD, Ballard PL, Ballard RA, Ischiropoulos H, Lorch SA. Urinary metabolites of oxidative stress and nitric oxide in preterm and term infants. *Biol Neonate*. 2006;90(4):233-42. doi: 10.1159/000093633
123. Katusic ZS, d'Uscio LV, He T. Emerging Roles of Endothelial Nitric Oxide in Preservation of Cognitive Health. *Stroke*. 2023;54:686-96.
124. Miyahara K, Kawamoto T, Sase K, Yui Y, Toda K, Yang LX, et al. Cloning and structural characterization of the human endothelial nitric-oxide-synthase gene. *Eur J Biochem*. 1994 Aug 1;223(3):719-26. doi: 10.1111/j.1432-1033.1994.tb19045.x.
125. Rosario FJ, Kanai Y, Powell TL, Jansson T. Increased placental nutrient transport in a novel mouse model of maternal obesity with fetal overgrowth. *Obesity (Silver Spring)*. 2015 Aug;23(8):1663-70. doi: 10.1002/oby.21165
126. Rosario FJ, Powell TL, Jansson T. Activation of placental insulin and mTOR signaling in a mouse model of maternal obesity associated with fetal overgrowth. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016 Jan 1;310(1):R87-93. doi: 10.1152/ajpregu.00356.2015
127. Zhou P, Guan H, Guo Y, Zhu L, Liu X. Maternal High-Fat Diet Programs Renal Peroxisomes and Activates NLRP3 Inflammasome-Mediated

- Pyroptosis in the Rat Fetus. *J Inflamm Res.* 2021 Oct 5;14:5095-110. doi: 10.2147/JIR.S329972
128. Bariani MV, Correa F, Domínguez Rubio AP, Marvaldi C, Schander JA, Beltrame JS, et al. Maternal obesogenic diet combined with postnatal exposure to high-fat diet induces metabolic alterations in offspring. *J Cell Physiol.* 2020 Nov;235(11):8260-69. doi: 10.1002/jcp.29482.
129. Bytautiene E, Tamayo E, Kechichian T, Drever N, Gamble P, Hankins GD, et al. Prepregnancy obesity and sFlt1-induced preeclampsia in mice: Developmental programming model of metabolic syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 May;204(5):398.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.031
130. Loche E, Blackmore HL, Carpenter AA, Beeson JH, Pinnock A, Ashmore TJ, et al. Maternal diet-induced obesity programmes cardiac dysfunction in male mice independently of post-weaning diet. *Cardiovasc Res.* 2018 Aug 1;114(10):1372-84. doi: 10.1093/cvr/cvy082
131. Liang C, Oest ME, Prater MR. Intrauterine exposure to high saturated fat diet elevates risk of adult-onset chronic diseases in C57BL/6 mice. *Birth Defects Res Part B Dev Reprod Toxicol.* 2009 Oct;86(5):377-84. doi: 10.1002/bdrb.20206
132. Menting MD, Mintjens S, van de Beek C, Frick CJ, Ozanne SE, Limpens J, et al. Maternal obesity in pregnancy impacts offspring cardiometabolic health: Systematic review and meta-analysis of animal studies. *Obes Rev.* 2019 May;20(5):675-85. doi: 10.1111/obr.12817.
133. Niculescu MD, Lupu DS. High fat diet-induced maternal obesity alters fetal hippocampal development. *Int J Dev Neurosci.* 2009 Nov;27(7):627-33. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2009.08.005.

134. Perez PA, DiPatrizio NV. Impact of maternal western diet-induced obesity on offspring mortality and peripheral endocannabinoid system in mice. *PLoS One*. 2018 Oct 1;13(10):e0205021. doi: 10.1371/journal.pone.0205021.
135. Ghosh P, Bitsanis D, Ghebremeskel K, Crawford MA, Poston L. Abnormal aortic fatty acid composition and small artery function in offspring of rats fed a high fat diet in pregnancy. *J Physiol*. 2001 Jun 15;533(Pt 3):815-22. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.00815.x
136. Zhang Q, Xiao X, Zheng J, Li M, Yu M, Ping F, et al. Maternal High-Fat Diet Disturbs the DNA Methylation Profile in the Brown Adipose Tissue of Offspring Mice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Oct 8;12:705827. doi: 10.3389/fendo.2021.705827.
137. Chen R, Yang H, Song Y, Yu H, Zhang M, Rao W, et al. Maternal obesity induces liver lipid accumulation of offspring through the lncRNA Lockd/mTOR autophagy pathway. *Mol Genet Genomics*. 2022 Sep;297(5):1277-87. doi: 10.1007/s00438-022-01916-z
138. Larkin BP, Nguyen LT, Hou M, Glastras SJ, Chen H, Wang R, et al. Novel role of gestational hydralazine in limiting maternal and dietary obesity-related chronic kidney disease. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Aug 18;9:705263. doi: 10.3389/fcell.2021.705263.
139. Gaillard R, Durmuş B, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EA, Jaddoe VW. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 May;21(5):1046-55. doi: 10.1002/oby.20088.
140. Larkin B., Glastras S., Chen H., Pollock C., Saad S. DNA methylation and the potential role of demethylating agents in prevention of progressive chronic kidney disease. *FASEB J*. 2018;32:5215–5226. doi: 10.1096/fj.201800205R

141. Segovia SA, Vickers MH, Gray C, Reynolds CM. Maternal obesity, inflammation, and developmental programming. *Biomed Res Int.* 2014;2014:418975. doi: 10.1155/2014/418975
142. Tajaddini A, Kendig MD, Prates KV, Westbrook RF, Morris MJ. Male rat offspring are more impacted by maternal obesity induced by cafeteria diet than females-additive effect of postweaning diet. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 27;23(3):1442. doi: 10.3390/ijms23031442.
143. Akhaphong B, Gregg B, Kumusoglu D, Jo S, Singer K, Scheys J, et al. Maternal High-Fat Diet During Pre-Conception and Gestation Predisposes Adult Female Offspring to Metabolic Dysfunction in Mice. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jan 17;12:780300. doi: 10.3389/fendo.2021.780300.
144. Casasnovas J, Damron CL, Jarrell J, Orr KS, Bone RN, Archer-Hartmann S, et al. Offspring of Obese Dams Exhibit Sex-Differences in Pancreatic Heparan Sulfate Glycosaminoglycans and Islet Insulin Secretion. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 May 24;12:658439. doi: 10.3389/fendo.2021.658439
145. Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, Bhattacharya S, McNeill G, Hannaford PC, et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ.* 2013 Aug 13;347:f4539. doi: 10.1136/bmj.f4539.
146. Gaillard R, Steegers EA, Duijts L, Felix JF, Hofman A, Franco OH, et al. Childhood cardiometabolic outcomes of maternal obesity during pregnancy: the Generation R Study. *Hypertension.* 2014 Apr;63(4):683-91. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02671.
147. Aris IM, Bernard JY, Chen LW, Tint MT, Pang WW, Soh SE, et al. Modifiable risk factors in the first 1000 days for subsequent risk of childhood

- overweight in an Asian cohort: significance of parental overweight status. *Int J Obes (Lond)*. 2018 Jan;42(1):44-51. doi: 10.1038/ijo.2017.178
148. McDowell M, Cain MA, Brumley J. Excessive gestational weight gain. *J Midwifery Womens Health*. 2019 Jan;64(1):46-54. doi: 10.1111/jmwh.12927
149. Dello Russo M, Ahrens W, De Vriendt T, Marild S, Molnar D, Moreno LA, et al; IDEFICS Consortium. Gestational weight gain and adiposity, fat distribution, metabolic profile, and blood pressure in offspring: the IDEFICS project. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Jul;37(7):914-9. doi: 10.1038/ijo.2013.35
150. Ensenauer R, Chmitorz A, Riedel C, Fenske N, Hauner H, Nennstiel-Ratzel U, et al. Effects of suboptimal or excessive gestational weight gain on childhood overweight and abdominal adiposity: results from a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Apr;37(4):505-12. doi: 10.1038/ijo.2012.226
151. Gaillard R, Steegers EA, Franco OH, Hofman A, Jaddoe VW. Maternal weight gain in different periods of pregnancy and childhood cardio-metabolic outcomes. The Generation R Study. *Int J Obes (Lond)*. 2015 Apr;39(4):677-85. doi: 10.1038/ijo.2014.175.
152. Oostvogels AJ, Stronks K, Roseboom TJ, van der Post JA, van Eijsden M, Vrijkotte TG. Maternal prepregnancy BMI, offspring's early postnatal growth, and metabolic profile at age 5-6 years: the ABCD Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):3845-54. doi: 10.1210/jc.2014-1561
153. Hochner H, Friedlander Y, Calderon-Margalit R, Meiner V, Sagy Y, Avgil-Tsadok M, et al. Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with cardio-metabolic risk factors in adolescent offspring: A prospective cohort study. *BJOG*. 2016;123:207-16.
154. Eriksson JG, Sandboge S, Salonen M, Kajantie E, Osmond C. Maternal weight in pregnancy and offspring body composition in late adulthood: findings

- from the Helsinki Birth Cohort Study (HBCS). *Ann Med*. 2015 Mar;47(2):94-9. doi: 10.3109/07853890.2015.1004360
155. Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD, Lillycrop KA, Burdge GC, McLean C, et al. Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes*. 2011 May;60(5):1528-34. doi: 10.2337/db10-0979
156. Na X, Phelan NE, Tadros MR, Wu Z, Andres A, Badger TM, et al. Maternal Obesity during Pregnancy is Associated with Lower Cortical Thickness in the Neonate Brain. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021 Dec;42(12):2238-44. doi: 10.3174/ajnr.A7316
157. den Harink T, Roelofs MJM, Limpens J, Painter RC, Roseboom TJ, van Deutekom AW. Maternal obesity in pregnancy and children's cardiac function and structure: A systematic review and meta-analysis of evidence from human studies. *PLoS One*. 2022 Nov 8;17(11):e0275236. doi: 10.1371/journal.pone.0275236
158. Helle E, Priest JR. Maternal obesity and diabetes mellitus as risk factors for congenital heart disease in the offspring. *J Am Heart Assoc*. 2020 Apr 21;9(8):e011541. doi: 10.1161/JAHA.119.011541
159. Eriksson JG, Sandboge S, Salonen MK, Kajantie E, Osmond C. Long-term consequences of maternal overweight in pregnancy on offspring later health: findings from the Helsinki Birth Cohort Study. *Ann Med*. 2014 Sep;46(6):434-8. doi: 10.3109/07853890.2014.919728
160. Browne K, Park BY, Goetzinger KR, Caughey AB, Yao R. The joint effects of obesity and pregestational diabetes on the risk of stillbirth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Feb;34(3):332-8. doi: 10.1080/14767058.2019.1607287

161. Andersen CH, Thomsen PH, Nohr EA, Lemcke S. Maternal body mass index before pregnancy as a risk factor for ADHD and autism in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018 Feb;27(2):139-48. doi: 10.1007/s00787-017-1027-6
162. Fuemmeler BF, Zucker N, Sheng Y, Sanchez CE, Maguire R, Murphy SK, et al. Pre-pregnancy weight and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder and executive functioning behaviors in preschool children. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Feb 25;16(4):667. doi: 10.3390/ijerph16040667
163. Mina TH, Lahti M, Drake AJ, Denison FC, Räikkönen K, Norman JE, et al. Prenatal exposure to maternal very severe obesity is associated with impaired neurodevelopment and executive functioning in children. *Pediatr Res*. 2017 Jul;82(1):47-54. doi: 10.1038/pr.2017.43
164. Black MM, Walker SP, Fernald LCH, Andersen CT, DiGirolamo AM, Lu C, et al.; Lancet Early Childhood Development Series Steering Committee. Early childhood development coming of age: science through the life course. *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):77-90. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31389-7
165. Stevens DR, Neelon B, Roberts JR, Taylor SN, Newman RB, Vena JE, et al. Mediation of the association between maternal pre-pregnancy overweight/obesity and childhood overweight/obesity by birth anthropometry. *J Dev Orig Health Dis*. 2021 Feb;12(1):71-8. doi: 10.1017/S2040174420000033
166. Shumna TY, Levchuk TO. Physical growth and development characteristics of low-birth-weight infants. *Zaporozhye Medical Journal*. 2018;20(1):91-6. doi: 10.14739/2310-1210.2018.1.122118.
167. Плеханова ТМ, Харитоновна ОН, Перехрест ІМ. Особливості фізичного розвитку недоношених немовлят на першому році життя Медичні перспективи. 2017;22(2 Ч 1):58-60.

168. Белова ОО. Постнатальний фізичний розвиток дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла. Современная педиатрия. 2015;8(72):50-3.
169. Grummer-Strawn LM, Reinold C, Krebs NF; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0-59 months in the United States. MMWR Recomm Rep. 2010 Sep 10;59(RR-9):1-15.
170. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. Adv Data. 2000 Jun 8;(314):1-27.
171. de Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Blössner M, Lutter C; WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. Public Health Nutr. 2012 Sep;15(9):1603-10. doi: 10.1017/S136898001200105
172. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. Acta Paediatr Suppl. 2006 Apr;450:76-85. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x.
173. Rifas-Shiman SL, Gillman MW, Oken E, Kleinman K, Taveras EM. Similarity of the CDC and WHO weight-for-length growth charts in predicting risk of obesity at age 5 years. Obesity (Silver Spring). 2012 Jun;20(6):1261-5. doi: 10.1038/oby.2011.350
174. Roy SM, Spivack JG, Faith MS, Chesi A, Mitchell JA, Kelly A, Grant SF, et al. Infant BMI or weight-for-length and obesity risk in early childhood. Pediatrics. 2016 May;137(5):e20153492. doi: 10.1542/peds.2015-3492
175. Aris IM, Chen LW, Tint MT, Pang WW, Soh SE, Saw SM, et al. Body mass index trajectories in the first two years and subsequent childhood cardio-

- metabolic outcomes: a prospective multi-ethnic Asian cohort study. *Sci Rep*. 2017 Aug 21;7(1):8424. doi: 10.1038/s41598-017-09046-y
176. Furlong KR, Anderson LN, Kang H, Lebovic G, Parkin PC, Maguire JL, O'Connor DL, Birken CS; TARGet Kids! Collaboration. BMI-for-age and weight-for-length in children 0 to 2 years. *Pediatrics*. 2016 Jul;138(1):e20153809. doi: 10.1542/peds.2015-3809
177. Perng W, Ringham BM, Glueck DH, Sauder KA, Starling AP, Belfort MB, et al. An observational cohort study of weight- and length-derived anthropometric indicators with body composition at birth and 5 mo: the Healthy Start study. *Am J Clin Nutr*. 2017 Aug;106(2):559-67. doi: 10.3945/ajcn.116.149617
178. Johnson W, Choh AC, Lee M, Towne B, Czerwinski SA, Demerath EW. Characterization of the infant BMI peak: sex differences, birth year cohort effects, association with concurrent adiposity, and heritability. *Am J Hum Biol*. 2013;25(3):378-88. doi: 10.1002/ajhb.22385
179. Bell KA, Wagner CL, Perng W, Feldman HA, Shypailo RJ, Belfort MB. Validity of body mass index as a measure of adiposity in infancy. *J Pediatr*. 2018 May;196:168-74.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.028
180. Slining MM, Herring AH, Popkin BM, Mayer-Davis EJ, Adair LS. Infant BMI trajectories are associated with young adult body composition. *J Dev Orig Health Dis*. 2013 Feb;4(1):56-68. doi: 10.1017/S2040174412000554
181. Silverwood RJ, De Stavola BL, Cole TJ, Leon DA. BMI peak in infancy as a predictor for later BMI in the Uppsala Family Study. *Int J Obes (Lond)*. 2009 Aug;33(8):929-37. doi: 10.1038/ijo.2009.108.
182. Roy SM, Chesi A, Mentch F, Xiao R, Chiavacci R, Mitchell JA, et al. Body mass index (BMI) trajectories in infancy differ by population ancestry

- and may presage disparities in early childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr;100(4):1551-60. doi: 10.1210/jc.2014-4028
183. Aris IM, Bernard JY, Chen LW, Tint MT, Pang WW, Lim WY, et al. Infant body mass index peak and early childhood cardio-metabolic risk markers in a multi-ethnic Asian birth cohort. *Int J Epidemiol.* 2017 Apr 1;46(2):513-25. doi: 10.1093/ije/dyw232
184. Sovio U, Kaakinen M, Tzoulaki I, Das S, Ruukonen A, Pouta A, et al. How do changes in body mass index in infancy and childhood associate with cardiometabolic profile in adulthood? Findings from the Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Int J Obes (Lond).* 2014 Jan;38(1):53-9. doi: 10.1038/ijo.2013.165
185. Roberge JB, Harnois-Leblanc S, McNealis V, van Hulst A, Barnett TA, Kakinami L, et al. Body Mass Index Z Score vs Weight-for-Length Z Score in Infancy and Cardiometabolic Outcomes at Age 8-10 Years. *J Pediatr.* 2021 Nov;238:208-14.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.07.046
186. Jerome ML, Valcarce V, Lach L, Itriago E, Salas AA. Infant body composition: A comprehensive overview of assessment techniques, nutrition factors, and health outcomes. *Nutr Clin Pract.* 2023 Oct;38 Suppl 2(Suppl 2):S7-27. doi: 10.1002/ncp.11059
187. Kim SY, Sharma AJ, Sappenfield W, Wilson HG, Salihu HM. Association of maternal body mass index, excessive weight gain, and gestational diabetes mellitus with large-for-gestational-age births. *Obstet Gynecol.* 2014 Apr;123(4):737-44. doi: 10.1097/AOG.000000000000177
188. Hagström H, Simon TG, Roelstraete B, Stephansson O, Söderling J, Ludvigsson JF. Maternal obesity increases the risk and severity of NAFLD in offspring. *J Hepatol.* 2021 Nov;75(5):1042-48. doi: 10.1016/j.jhep.2021.06.045

189. Mouralidarane A, Soeda J, Visconti-Pugmire C, Samuelsson AM, Pombo J, Maragkoudaki X, et al. Maternal obesity programs offspring nonalcoholic fatty liver disease by innate immune dysfunction in mice. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):128-38. doi: 10.1002/hep.26248
190. Dontje ML, Eastwood P, Straker L. Western Australian pregnancy cohort (Raine) Study: Generation 1. *BMJ Open*. 2019 May 27;9(5):e026276. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026276
191. Forno E, Young OM, Kumar R, Simhan H, Celedón JC. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics*. 2014 Aug;134(2):e535-46. doi: 10.1542/peds.2014-0439
192. Hussen HI, Persson M, Moradi T. Maternal overweight and obesity are associated with increased risk of type 1 diabetes in offspring of parents without diabetes regardless of ethnicity. *Diabetologia*. 2015 Jul;58(7):1464-73. doi: 10.1007/s00125-015-3580-1
193. Contu L, Hawkes CA. A review of the impact of maternal obesity on the cognitive function and mental health of the offspring. *Int J Mol Sci*. 2017 May 19;18(5):1093. doi: 10.3390/ijms18051093
194. Woo JG. Infant growth and long-term cardiometabolic health: a review of recent findings. *Curr Nutr Rep*. 2019 Mar;8(1):29-41. doi: 10.1007/s13668-019-0259-0.
195. Eny KM, Maguire JL, Dai DWH, Lebovic G, Adeli K, Hamilton JK, Hanley AJ, Mamdani M, McCrindle BW, Tremblay MS, Parkin PC, Birken CS; TARGet Kids! Collaboration. Association of accelerated body mass index gain with repeated measures of blood pressure in early childhood. *Int J Obes (Lond)*. 2019 Jul;43(7):1354-62. doi: 10.1038/s41366-019-0345-9
196. Juhola J, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, et al. Combined effects of child and adult elevated blood pressure on

- subclinical atherosclerosis: the International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *Circulation*. 2013 Jul 16;128(3):217-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001614
197. Eitmann S, Mátrai P, Németh D, Hegyi P, Lukács A, Bérczi B, et al. Maternal overnutrition elevates offspring's blood pressure-A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2022 Mar;36(2):276-87. doi: 10.1111/ppe.12859.
198. Perng W, Rifas-Shiman SL, Kramer MS, Haugaard LK, Oken E, Gillman MW, et al. Early weight gain, linear growth, and mid-childhood blood pressure: a prospective study in Project Viva. *Hypertension*. 2016 Feb;67(2):301-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115
199. Aris IM, Bernard JY, Chen LW, Tint MT, Lim WY, Soh SE, et al. Postnatal height and adiposity gain, childhood blood pressure and prehypertension risk in an Asian birth cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2017 Jul;41(7):1011-7. doi: 10.1038/ijo.2017.40.
200. Похилько ВІ, Ковальова ОМ, Чернявська ЮІ, Климчук ЮЮ, Яковенко ОВ. Особливості серцево-судинної адаптації у новонароджених, які народились від матерів з метаболічним синдромом. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2021;11(4(42)):9-14. doi: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.2
201. Gaillard R, Welten M, Oddy WH, Beilin LJ, Mori TA, Jaddoe VW, et al. Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with cardio-metabolic risk factors in adolescent offspring: a prospective cohort study. *BJOG*. 2016 Jan;123(2):207-16. doi: 10.1111/1471-0528.13700
202. Leibowitz KL, Moore RH, Ahima RS, Stunkard AJ, Stallings VA, Berkowitz RI, et al. Maternal obesity associated with inflammation in their

- children. *World J Pediatr.* 2012 Feb;8(1):76-9. doi: 10.1007/s12519-011-0292-6
203. Taine M, Stengel B, Forhan A, Carles S, Botton J, Charles MA, et al. Rapid early growth may modulate the association between birth weight and blood pressure at 5 years in the EDEN cohort study. *Hypertension.* 2016 Oct;68(4):859-65. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07529
204. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrioni F, Mahony J, et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017 Nov 8;81(4):e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17.
205. Chong CYL, Bloomfield FH, O'Sullivan JM. Factors affecting gastrointestinal microbiome development in neonates. *Nutrients.* 2018 Feb 28;10(3):274. doi: 10.3390/nu10030274.
206. Buchanan KL, Bohórquez DV. You are what you (first) eat. *Front Hum Neurosci.* 2018 Aug 13;12:323. doi: 10.3389/fnhum.2018.00323
207. Ficara M, Pietrella E, Spada C, Della Casa Muttini E, Lucaccioni L, Iughetti L, et al. Changes of intestinal microbiota in early life. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Mar;33(6):1036-43. doi: 10.1080/14767058.2018.1506760
208. Gohir W, Ratcliffe EM, Sloboda DM. Of the bugs that shape us: maternal obesity, the gut microbiome, and long-term disease risk. *Pediatr Res.* 2015 Jan;77(1-2):196-204. doi: 10.1038/pr.2014.169
209. Guzzardi MA, Ait Ali L, D'Aurizio R, Rizzo F, Saggese P, Sanguinetti E, et al. Fetal cardiac growth is associated with in utero gut colonization. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019 Feb;29(2):170-6. doi: 10.1016/j.numecd.2018.10.005.
210. Soderborg TK, Clark SE, Mulligan CE, Janssen RC, Babcock L, Ir D, et al. The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and

- susceptibility to NAFLD. *Nat Commun.* 2018 Oct 26;9(1):4462. doi: 10.1038/s41467-018-06929-0
211. Reh binder EM, Lødrup Carlsen KC, Staff AC, Angell IL, Landrø L, Hilde K, et al. Is amniotic fluid of women with uncomplicated term pregnancies free of bacteria? *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Sep;219(3):289.e1-289.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2018.05.028
212. Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med.* 2017 Mar;23(3):314-26. doi: 10.1038/nm.4272
213. Cassandra W. Baby's first bacteria. *Nature.* 2018;553:264-6
214. Lim ES, Rodriguez C, Holtz LR. Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community. *Microbiome.* 2018 May 11;6(1):87. doi: 10.1186/s40168-018-0475-7.
215. Leybovitz-Haleluya N, Wainstock T, Sheiner E. Maternal preeclampsia and the risk of pediatric gastrointestinal diseases of the offspring: A population-based cohort study. *Pregnancy Hypertens.* 2019 Jul;17:144-7. doi: 10.1016/j.preghy.2019.06.005
216. Ponzo V, Ferrocino I, Zarovska A, Amenta MB, Leone F, Monzeglio C, et al. The microbiota composition of the offspring of patients with gestational diabetes mellitus (GDM). *PLoS One.* 2019 Dec 16;14(12):e0226545. doi: 10.1371/journal.pone.0226545
217. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al.; CHILD Study Investigators; Mohn WW, Turvey SE, Finlay BB. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015 Sep 30;7(307):307ra152. doi: 10.1126/scitranslmed.aab2271

218. Mitre E, Susi A, Kropp LE, Schwartz DJ, Gorman GH, Nylund CM. Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood. *JAMA Pediatr.* 2018 Jun 4;172(6):e180315. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0315.
219. Ni J, Friedman H, Boyd BC, McGurn A, Babinski P, Markossian T, et al. Early antibiotic exposure and development of asthma and allergic rhinitis in childhood. *BMC Pediatr.* 2019 Jul 5;19(1):225. doi: 10.1186/s12887-019-1594-4
220. Axelsson PB, Clausen TD, Petersen AH, Hageman I, Pinborg A, Kessing LV, et al. Investigating the effects of cesarean delivery and antibiotic use in early childhood on risk of later attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry.* 2019 Feb;60(2):151-9. doi: 10.1111/jcpp.12961
221. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2016 Jul 30;16(1):86. doi: 10.1186/s12876-016-0498-0
222. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Jun 29;107(26):11971-5. doi: 10.1073/pnas.1002601107
223. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe.* 2015 May 13;17(5):690-703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004
224. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the

- placenta and amniotic fluid. *Sci Rep.* 2016 Mar 22;6:23129. doi: 10.1038/srep23129
225. Nagpal R, Tsuji H, Takahashi T, Kawashima K, Nagata S, Nomoto K, et al. Sensitive Quantitative Analysis of the Meconium Bacterial Microbiota in Healthy Term Infants Born Vaginally or by Cesarean Section. *Front Microbiol.* 2016 Dec 15;7:1997. doi: 10.3389/fmicb.2016.01997
226. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014 May 21;6(237):237ra65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599
227. Timmerman HM, Rutten NBMM, Boekhorst J, Saulnier DM, Kortman GAM, Contractor N, et al. Intestinal colonisation patterns in breastfed and formula-fed infants during the first 12 weeks of life reveal sequential microbiota signatures. *Sci Rep.* 2017 Aug 21;7(1):8327. doi: 10.1038/s41598-017-08268-4.
228. Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One.* 2014 Mar 10;9(3):e90784. doi: 10.1371/journal.pone.0090784
229. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* 2014 Apr;63(4):559-66. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303249
230. Parracho H, McCartney AL, Gibson GR. Probiotics and prebiotics in infant nutrition. *Proc Nutr Soc.* 2007 Aug;66(3):405-11. doi: 10.1017/S0029665107005678

231. Wall R, Ross RP, Ryan CA, Hussey S, Murphy B, Fitzgerald GF, et al. Role of gut microbiota in early infant development. *Clin Med Pediatr*. 2009 Mar 4;3:45-54. doi: 10.4137/cmped.s2008.
232. Nagpal R, Tsuji H, Takahashi T, Nomoto K, Kawashima K, Nagata S, et al. Ontogenesis of the gut microbiota composition in healthy, full-term, vaginally born and breast-fed infants over the first 3 years of life: A quantitative bird's-eye view. *Front Microbiol*. 2017 Jul 21;8:1388. doi: 10.3389/fmicb.2017.01388
233. Wampach L, Heintz-Buschart A, Hogan A, Muller EEL, Narayanasamy S, Laczny CC, et al. Colonization and succession within the human gut microbiome by archaea, bacteria, and microeukaryotes during the first year of life. *Front Microbiol*. 2017 May 2;8:738. doi: 10.3389/fmicb.2017.00738
234. Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 2008 Apr;159(3):187-93. doi: 10.1016/j.resmic.2007.12.007.
235. DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, Kusanovic JP, Bik EM, Gotsch F, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS One*. 2008 Aug 26;3(8):e3056. doi: 10.1371/journal.pone.0003056
236. Friedrich MJ. Genomes of microbes inhabiting the body offer clues to human health and disease. *JAMA*. 2013 Apr 10;309(14):1447-9. doi: 10.1001/jama.2013.2824.
237. Bagci S, Brosens E, Tibboel D, De Klein A, Ijsselstijn H, Wijers CH, et al. More than fetal urine: Enteral uptake of amniotic fluid as a major predictor for fetal growth during late gestation. *Eur J Pediatr*. 2016 Jun;175(6):825-31. doi: 10.1007/s00431-016-2713-y

238. Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao JZ, et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol.* 2016 May 25;16:90. doi: 10.1186/s12866-016-0708-5
239. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015 Aug 7;21(29):8787-803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787
240. Wen L, Duffy A. Factors influencing the gut microbiota, inflammation, and type 2 diabetes. *J Nutr.* 2017 Jul;147(7):1468S-75S. doi: 10.3945/jn.116.240754.
241. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014 Sep 22;5:494. doi: 10.3389/fmicb.2014.00494
242. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell.* 2014 Aug 14;158(4):705-21. doi: 10.1016/j.cell.2014.05.052
243. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med.* 2016 Mar;22(3):250-3. doi: 10.1038/nm.4039
244. Stewart CJ, Embleton ND, Clements E, Luna PN, Smith DP, Fofanova TY, et al. Cesarean or vaginal birth does not impact the longitudinal development of the gut microbiome in a cohort of exclusively preterm infants. *Front. Microbiol.* 2017;8:1008. doi: 10.3389/fmicb.2017.01008.

245. Guaraldi F, Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012 Oct 16;2:94. doi: 10.3389/fcimb.2012.00094
246. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, Ashmeade TL, Miller E, Gilbert JA. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome.* 2014 Oct 13;2:38. doi: 10.1186/2049-2618-2-38
247. Li C, Liu Y, Jiang Y, Xu N, Lei J. Immunomodulatory constituents of human breast milk and immunity from bronchiolitis. *Ital J Pediatr.* 2017 Jan 14;43(1):8. doi: 10.1186/s13052-017-0326-3
248. Williams JE, Price WJ, Shafii B, Yahvah KM, Bode L, McGuire MA, et al. Relationships among microbial communities, maternal cells, oligosaccharides, and macronutrients in human milk. *J Hum Lact.* 2017 Aug;33(3):540-51. doi: 10.1177/0890334417709433.
249. Lee SA, Lim JY, Kim BS, Cho SJ, Kim NY, Kim OB, et al. Comparison of the gut microbiota profile in breast-fed and formula-fed Korean infants using pyrosequencing. *Nutr Res Pract.* 2015 Jun;9(3):242-8. doi: 10.4162/nrp.2015.9.3.242
250. Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe.* 2011 Dec;17(6):478-82. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.009
251. Le Huërou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev.* 2010 Jun;23(1):23-36. doi: 10.1017/S0954422410000065
252. Cresci GA, Bawden E. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutr Clin Pract.* 2015 Dec;30(6):734-46. doi: 10.1177/0884533615609899

253. Tin W, Gupta S. Optimum oxygen therapy in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007 Mar;92(2):F143-7. doi: 10.1136/adc.2005.092726.
254. Chong CYL, Bloomfield FH, O'Sullivan JM. Factors affecting gastrointestinal microbiome development in neonates. *Nutrients.* 2018 Feb 28;10(3):274. doi: 10.3390/nu10030274
255. Arboleya S, Binetti A, Salazar N, Fernández N, Solís G, Hernández-Barranco A, et al. Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS Microbiol Ecol.* 2012 Mar;79(3):763-72. doi: 10.1111/j.1574-6941.2011.01261.x
256. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007 Jul;5(7):e177. doi: 10.1371/journal.pbio.0050177.
257. Gilley SP, Ruebel ML, Sims C, Zhong Y, Turner D, Lan RS, et al. Associations between maternal obesity and offspring gut microbiome in the first year of life. *Pediatr Obes.* 2022 Sep;17(9):e12921. doi: 10.1111/ijpo.12921
258. Menegati LM, de Oliveira EE, Oliveira BC, Macedo GC, de Castro E Silva FM. Asthma, obesity, and microbiota: A complex immunological interaction. *Immunol Lett.* 2023 Mar;255:10-20. doi: 10.1016/j.imlet.2023.01.004
259. Torrazza RM, Neu J. The altered gut microbiome and necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2013 Mar;40(1):93-108. doi: 10.1016/j.clp.2012.12.009.
260. Patel RM, Underwood MA. Probiotics and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2018 Feb;27(1):39-46. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.11.008

261. Neu J. Preterm infant nutrition, gut bacteria, and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015 May;18(3):285-8. doi: 10.1097/MCO.0000000000000169
262. Underwood MA. Impact of probiotics on necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol*. 2017 Feb;41(1):41-51. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.017
263. Embleton ND, Zalewski S, Berrington JE. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Curr Opin Infect Dis*. 2016 Jun;29(3):256-61. doi: 10.1097/QCO.0000000000000269
264. Yu W, Sui W, Mu L, Yi W, Li H, Wei L, et al. Preventing necrotizing enterocolitis by food additives in neonates: A network meta-analysis revealing the efficacy and safety. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(21):e6652. doi: 10.1097/MD.00000000000006652.
265. Rolnitsky A, Ng E, Asztalos E, Shama Y, Karol D, Findlater C, et al. Quality improvement intervention to reduce necrotizing enterocolitis in premature infants with probiotic supplementation. *Pediatr Qual Saf*. 2019 Sep 9;4(5):e201. doi: 10.1097/pq9.0000000000000201
266. Chowdhury T, Ali MM, Hossain MM, Singh J, Yousuf AN, Yasmin F, et al. Efficacy of probiotics versus placebo in the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm very low birth weight infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2016 Sep;26(9):770-4.
267. Fujii T, Ohtsuka Y, Lee T, Kudo T, Shoji H, Sato H, et al. *Bifidobacterium breve* enhances transforming growth factor beta1 signaling by regulating smad7 expression in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Jul;43(1):83-8. doi: 10.1097/01.mpg.0000228100.04702.f8
268. Sun J, Marwah G, Westgarth M, Buys N, Ellwood D, Gray PH. Effects of probiotics on necrotizing enterocolitis, sepsis, intraventricular hemorrhage,

- mortality, length of hospital stay, and weight gain in very preterm infants: a meta-analysis. *Adv Nutr.* 2017 Sep 15;8(5):749-63. doi: 10.3945/an.116.014605
269. Luoto R, Isolauri E, Lehtonen L. Safety of Lactobacillus GG probiotic in infants with very low birth weight: twelve years of experience. *Clin Infect Dis.* 2010 May 1;50(9):1327-8. doi: 10.1086/651694.
270. Probiotics (Infloran). Starship [Internet]. [updated 2020 Nov 26; cited 2023 Nov 12]. Available from: <https://starship.org.nz/guidelines/probiotics-infloran/>
271. Катажина Боршевска-Корнацка М. , ред. Стандарти медичної допомоги новонародженим в Польщі. Полща; 2016. 204 с.
272. Robertson C, Savva GM, Clapuci R, Jones J, Maimouni H, Brown E, et al. Incidence of necrotising enterocolitis before and after introducing routine prophylactic Lactobacillus and Bifidobacterium probiotics. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020 Jul;105(4):380-6. doi: 10.1136/archdischild-2019-317346
273. Taylor RS. Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis: Too cheap and easy? *Paediatr Child Health.* 2014 Aug;19(7):351-2. doi: 10.1093/pch/19.7.351.
274. Janvier A, Malo J, Barrington KJ. Cohort study of probiotics in a North American neonatal intensive care unit. *J Pediatr.* 2014 May;164(5):980-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.025
275. Viswanathan S, Lau C, Akbari H, Hoyen C, Walsh MC. Survey and evidence based review of probiotics used in very low birth weight preterm infants within the United States. *J Perinatol.* 2016 Dec;36(12):1106-111. doi: 10.1038/jp.2016.144
276. Denkel LA, Schwab F, Garten L, Geffers C, Gastmeier P, Piening B. Protective effect of dual-strain probiotics in preterm infants: a multi-center time series analysis. *PLoS One.* 2016 Jun 22;11(6):e0158136. doi: 10.1371/journal.pone.0158136

277. Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, Priolo C, Farina D, Monetti C, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis*. 2006 Jun 15;42(12):1735-42. doi: 10.1086/504324
278. Dermyshe E, Wang Y, Yan C, Hong W, Qiu G, Gong X, et al. The "Golden Age" of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants. *Neonatology*. 2017;112(1):9-23. doi: 10.1159/000454668
279. Braga TD, da Silva GA, de Lira PI, de Carvalho Lima M. Efficacy of *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus casei* oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2011 Jan;93(1):81-6. doi: 10.3945/ajcn.2010.29799
280. Vermeulen MJ, Luijendijk A, van Toledo L, van Kaam AH, Reiss IKM. Quality of probiotic products for preterm infants: Contamination and missing strains. *Acta Paediatr*. 2020 Feb;109(2):276-79. doi: 10.1111/apa.14976
281. Deal BJ, Huffman MD, Binns H, Stone NJ. Perspective: Childhood Obesity Requires New Strategies for Prevention. *Adv Nutr*. 2020 Sep 1;11(5):1071-78. doi: 10.1093/advances/nmaa040
282. Знаменська ТК, Марушко РВ, Дудіна ОО, Воробйова ОВ. Основні тенденції стану здоров'я новонароджених України. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2022;2(122):5-14. doi: 10.15574/SP.2022.122.5.
283. Kozakevych EB, Kozakevych VK, Ziuzina LS, Fesenko MYe, Melashchenko OI. Prediction of recurrent course of respiratory infections in premature infants. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2022;7(127):53-8. doi: 10.15574/SP.2022.127.53.

284. Shunko YeYe, Sirenko OI, Starenkaya SYa. Osobennosti adaptatsii prezhdevremenno rozhdennykh detey s gestatsionnym vozrastom 34 (0/7) – 36 (6/7) nedel v usloviyakh vysokogo perinatalnogo riska [Features of postnatal adaptation of preterm children with gestational age of 34 (0/7) – 36 (6/7) weeks in conditions of high perinatal risk]. *Sovremennaya pediatriya*. 2018;(1): 103-9. doi 10.15574/SP.2018.89.103 [in Russian].
285. Сарапук ІМ, Павлишин ГА, Боршевська-Корнацка МК, Кліщ ОВ. Проблеми виходжування передчасно народжених немовлят та можливості їх вирішення. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;(1):23-30. doi: 10.11603/24116-4944.2020.1.11479.
286. Pavlyshyn H, Bokiniac R, Borszewska-Kornacka MK, Sarapuk I, Horishna I. Neonatal outcomes of preterm infants depending on the care approaches. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2021;56(1):43-50. doi: 10.31688/ABMU.2021.56.1.05.
287. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Антіпкін ЮГ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, та ін. Сучасні підходи до діагностики та лікування гострих метаболічних декомпенсованих станів у новонароджених зі спадковими хворобами обміну. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019;9(3):64-73. doi: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.2.
288. Антіпкін ЮГ, Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Дженчако ОО. Практичні кроки щодо удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених та дітей старшого віку в Україні. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019;9(1):5-15. doi: 10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.1.
289. Ardic C, Usta O, Omar E, Yıldız C, Memis E. Effects of infant feeding practices and maternal characteristics on early childhood obesity. *Arch Argent Pediatr*. 2019 Feb 1;117(1):26-33. doi: 10.5546/aap.2019.eng.26

290. Pokhylko VI, Tsvirenko SM, Soloviova GO, Cherniavska YI. Vplyv zabezpechennia nutriyentamy v prenatalnomu u grudnomu vitsi na rozvytok ozhyrinn`a u ditey. [Influence of nutrient supply in prenatal and infant age on the development of obesity in children]. *Sovremennaya pediatria*. 2016; 7(79):106-11.(Ukrainian).
291. Добрянський ДО. Стратегії харчування, що забезпечують оптимальний постнатальний фізичний розвиток передчасно народжених немовлят. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2015;5(1):10-8.
292. Isganaitis E, Venditti S, Matthews TJ, Lerin C, Demerath EW, Fields DA. Maternal obesity and the human milk metabolome: associations with infant body composition and postnatal weight gain. *Am J Clin Nutr*. 2019 Jul 1;110(1):111-20. doi: 10.1093/ajcn/nqy334
293. Rito AI, Buoncristiano M, Spinelli A, Salanave B, Kunešová M, Hejgaard T, et al. Association between Characteristics at Birth, Breastfeeding and Obesity in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative - COSI 2015/2017. *Obes Facts*. 2019;12(2):226-43. doi: 10.1159/000500425
294. van Beijsterveldt IALP, de Fluiiter KS, Breij LM, van der Steen M, Hokken-Koelega ACS. Fat mass and fat-free mass track from infancy to childhood: New insights in body composition programming in early life. *Obesity (Silver Spring)*. 2021 Nov;29(11):1899-906. doi: 10.1002/oby.23271
295. Brix N, Ernst A, Lauridsen LLB, Arah OA, Nohr EA, Olsen J, et al. Maternal pre-pregnancy obesity and timing of puberty in sons and daughters: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol*. 2019 Oct 1;48(5):1684-94. doi: 10.1093/ije/dyz125

296. Morales E, Torres-Castillo N, Garaulet M. Infancy and childhood obesity grade predicts weight loss in adulthood: The ONTIME study. *Nutrients*. 2021 Jun 22;13(7):2132. doi: 10.3390/nu13072132
297. Пиріг Л. Підручник з лікарської етики. Переклад з 2-го англійського видання 2009 року. Українське видання БФ «Третє Тисячоліття». 2009: 140 с.
298. Chou JH, Roumiantsev S, Singh R. PediTools Electronic Growth Chart Calculators: Applications in Clinical Care, Research, and Quality Improvement. *J Med Internet Res*. 2020 Jan 30;22(1):e16204. doi: 10.2196/16204
299. Gaston B, Reilly J, Drazen JM, Fackler J, Ramdev P, Arnette D, Mullins ME, Sugarbaker DJ, Chee C, Singel DJ. Endogenous nitrogen oxides and bronchodilator S-nitrosothiols in human airways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Dec 1; 90(23): 10957-61.
300. Akimov OYe, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr. Biochem. J*. 2016; 88(6): 70-5.
301. Thameem F, Puppala S, Arar NH, Stern MP, Blangero J, Duggirala R, et al. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphisms and their association with type 2 diabetes-related traits in Mexican Americans. *Diab Vasc Dis Res*. 2008 Jun;5(2):109-13. doi: 10.3132/dvdr.2008.018
302. Пыков МИ, Ватолин КВ. Детская ультразвуковая диагностика. М.: Видар; 2001. 680 с.
303. Воробьёв АС, Бутаев ТД. Клиническая эхокардиография у детей и подростков. С-Пб.: Специальная Литература; 1999. 423 с.
304. Mosteller PD. Simplified Calculation of Body Surface Area. *N. Eng J Med*. 1978;317(17):1092-98.

305. Hattle LK, Angelsen B. Doppler ultrasound in cardiology: physical principles and clinical application. Philadelphia; 1985. 890 p.
306. World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006 [cited 2023 Nov 12]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/924154693X>
307. Шунько Є.Є. Слюсарєва А.В. Павлишин Г.А. Колоскова О.К. Власова О.В. Олексюк В.М. та інші. Пробиотики у передчасно народжених дітей. Існуюча практика в Україні та відкриті питання щодо їх застосування "Здоров`я дитини" 2021;16(8):19-29.
308. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, Reid D, Shamir R; ESPGHAN Working Group for Probiotics, Prebiotics & Committee on Nutrition. Probiotics for preterm infants: A strain-specific systematic review and network meta-analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Jul;67(1):103-22. doi: 10.1097/MPG.0000000000001897
309. Bafeta A, Koh M, Riveros C, Ravaud P. Harms reporting in randomized controlled trials of interventions aimed at modifying microbiota: a systematic review. Ann Intern Med. 2018 Aug 21;169(4):240-7. doi: 10.7326/M18-0343
310. Escribano E, Zozaya C, Madero R, Sánchez L, van Goudoever J, Rodríguez JM, et al. Increased incidence of necrotizing enterocolitis associated with routine administration of Infloran™ in extremely preterm infants. Benef Microbes. 2018 Sep 18;9(5):683-90. doi: 10.3920/BM2017.0098
311. Costa RL, Moreira J, Lorenzo A, Lamas CC. Infectious complications following probiotic ingestion: a potentially underestimated problem? A systematic review of reports and case series. BMC Complement Altern Med. 2018 Dec 12;18(1):329. doi: 10.1186/s12906-018-2394-3

312. Serce O, Benzer D, Gursoy T, Karatekin G, Ovali F. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* on necrotizing enterocolitis or sepsis in very low birth weight infants: a randomised controlled trial. *Early Hum Dev.* 2013 Dec;89(12):1033-6. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.08.013.
313. Esaiassen E, Cavanagh P, Hjerde E, Simonsen GS, Støen R, Klingenberg C. *Bifidobacterium longum* Subspecies *infantis* Bacteremia in 3 extremely preterm infants receiving probiotics. *Emerg Infect Dis.* 2016 Sep;22(9):1664-6. doi: 10.3201/eid2209.160033.
314. Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, Priolo C, Farina D, Monetti C, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis.* 2006 Jun 15;42(12):1735-42. doi: 10.1086/504324
315. Martinez-Orgado J, Fernandez-Lopez D, Moro A, Ignacio M, Ignacio L. Nitric Oxide Synthase as a Target for the Prevention of Hypoxic-Ischemic Newborn Brain Damage. *Current enzyme inhibition.* 2006;2(3). <https://dx.doi.org/10.2174/157340806777934784>.
316. Garry PS, Ezra M, Rowland MJ, Westbrook J, Pattinson KT. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment--from bench to bedside. *Exp Neurol.* 2015 Jan;263:235-43. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.10.017. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25447937.
317. Inocencio IM, Kaur N, Tran NT, Wong FY. Cerebral haemodynamic response to somatosensory stimulation in preterm lambs is enhanced following sildenafil and inhaled nitric oxide administration. 2023 Jan 25;14:1101647. doi: 10.3389/fphys.2023.1101647.
318. Lázár Z, Mészáros M, Bikov F. The Nitric Oxide Pathway in Pulmonary Arterial Hypertension: Pathomechanism, Biomarkers and Drug Targets *Curr*

Med Chem. 2020;27(42):7168-7188. doi:
10.2174/0929867327666200522215047.

319. Sherlock LG, Wright CJ, John P Kinsella JH, Cassidy Delaney C. Inhaled nitric oxide use in neonates: Balancing what is evidence-based and what is physiologically sound Nitric Oxide . 2020 Feb 1;95:12-16. doi: 10.1016/j.niox.2019.12.001.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ І
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Слюсарєва А.В. Характеристика ліпідного спектру у пізніх недоношених та доношених немовлят, які народились завеликими до гестаційного віку, від матерів з ожирінням. *Вісник ВДНЗУ УМСА Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2020. Т.20, № 2. – С.90 – 95.. (Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку.)
2. Слюсарєва А.В. Асоціації між метаболічними факторами ризику в матері та передчасним народженням завеликої до гестаційного віку дитини. *Вісник ВДНЗУ УМСА Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2021;Т.21, №2 С.82 – 86. (Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку.)
3. Шунько Є.Є., Слюсарєва А.В., Павлишин Г.А., Колоскова О.К., Власова О.В., Олексюк В.М., Банасевич В.В., Гомон Р.О., Васьківська В.П., Носова І.О., Шевчук О.В., Риловникова Т.П. Пробиотики у передчасно народжених дітей. Існуюча практика в Україні та відкриті питання щодо їх застосування. *"Здоров'я дитини"* Т. 16, №8, 2021; С. 19-29. (Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку.)
4. Слюсарєва А.В., Ковальова О.М., Похилько В.І. Вплив ожиріння на ранні перинатальні наслідки у жінок та захворюваність їх передчасно народжених дітей. *Світ медицини та біології*– 2022. – Том 78, номер 4. – С. 80-84. (Web of Science). (Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку.)
5. Valeriy I. Pokhylko, Olena M. Kovalova, Svitlana M. Tsvirenko, Yuliia I. Cherniavska, Halyna O. Soloiova, Oksana V. Yakovenko, Anastasia

V./Sliusarieva/ Electrocardiographic changes in newborns from mothers with metabolic syndrome. *Wiadomości Lekarskie*, VOLUME LXXIV, ISSUE 6, JUNE 2021P.1349-1355. (Scopus). *Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку.)*

6. Kovalova O.M.,Cherniavska Yu.I., Pokhylko V.I., Akimov O.Ye., Sliusareva A.V. The effect of eNOS gene polymorphism and nitric oxide metabolism indicators on the neonatal consequences in premature babies born from mothers with metabolic syndrome. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. Т.ХІІІ, №3(49), 2023. (Scopus). *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку.)*

7. Муратова О. В., Климчук Ю. Ю., Слюсарєва А. В. Ефективність застосування системи інфекційного контролю з опцією електронного епідеміологічного моніторингу в зниженні катетер-асоційованих інфекцій серед новонароджених. *Медична наука-2018*. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених. 16 лист. 2018 р. Полтава. С. 22-23. *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено матеріали до друку.)*

8. Знаменська Т.К., Похилько В.І. (0675307770), Ковальова О.М., Соловійова Г.О., Чернявська Ю.І., Слюсарєва А.В. Спосіб діагностики пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей. *Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір*. 10 грудня 2018р. *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено науковий твір до друку.)*

9. Ковальова О.М., Похилько В.І., Артџомова Н.С., Чернявська Ю.І., Слюсарєва А.В. Внутрішньошлуночкові крововиливи в неонатології: прогнозування виникнення летальних випадків у ПНД. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. – 2019. – Т.ІХ, № 1 (31). – С.16 – 22.

(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку.)

УПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ

«Затверджую»

Заслужений лікар
Земельський І.В.
ЗМТ ТОКА ім. М.В.Сидорівського
Відома Ващенко
20
2022р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: Оцінка способу діагностики пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Знаменська Т.К., Похилько В.І., Ковальова О.М., Соловійова Г.О., Чернявська Ю.І., Слюсарєва А.В.

3. Джерело інформації: «Спосіб діагностики пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей» - Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я Реєстр. № 177/6/19, Київ – 2020, Випуск 6. - С.160-161.

4. Де впроваджено: Тернопільський центр КП «ТОКА ім. М.В.Сидорівського»

5. Строки впровадження: з 20.09.2022р по 20.12.2022р

6. Загальна кількість обстежених хворих: 20

7. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 20

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0

8. Ефективність від впровадження:

Забезпечення діагностики пароксизмальних станів в епізоді із судорожною активністю, у певні моменти у передчасно народжених дітей з метою корекції лікування

9. Зауваження, пропозиції:

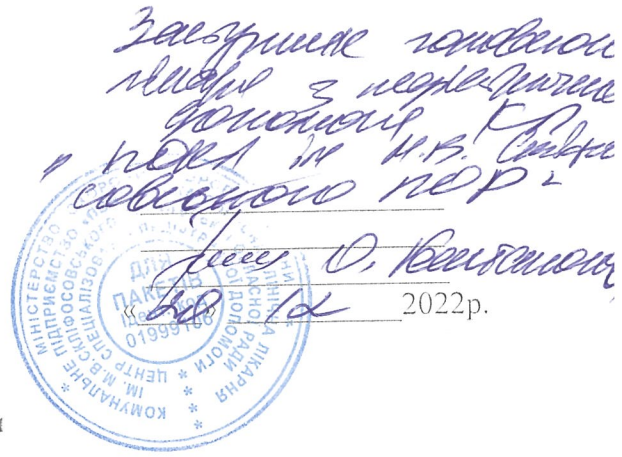
перект

Відповідальний за впровадження:

Заб. неонатологією
Слюсарєва

Ігорій Федорук

«Затверджую»



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: Оцінка способу діагностики пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:
Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Знаменська Т.К., Похилько В.І., Ковальова О.М., Соловійова Г.О., Чернявська Ю.І., Слюсарева А.В.

3. Джерело інформації: «Спосіб діагностики пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей» - Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я Реєстр. № 177/6/19. Київ – 2020, Випуск 6. - С.160-161.

4. Де впроваджено: ВАУФУ госпиталізації дітей ЄПОРД КТ ПДРЛ

5. Строки впровадження: з 20.09.2022 по 20.12.2022

6. Загальна кількість обстежених хворих: 16

7. Результати застосування методу:
позитивний ефект (кількість спостережень) – 16
відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0

8. Ефективність від впровадження:
Ураховуючи наявність діагностичних нарізків на ЕКГ та в анамнезі з судинними захворюваннями, у тому числі у передчасно народжених дітей з метою керування лікуванням

9. Зауваження, пропозиції:
немає

Відповідальний за впровадження:

Зав. ВАУФУ госпиталізації дітей ЄПОРД КТ, ПДРЛ Ім. М.В. Симоненка національного пер

Ірина О. Ковальова



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: Оцінка способу діагностики пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Знаменська Т.К., Похилько В.І., Ковальова О.М., Соловійова Г.О., Чернявська Ю.І., Слюсарева А.В.

3. Джерело інформації: «Спосіб діагностики пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей» - Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я Реєстр. № 177/6/19. Київ – 2020, Випуск 6. - С.160-161.

4. Де впроваджено: КМП у місцевих клінічних пологових будинках №2 Чернівцької міської ради

5. Строки впровадження: з 20.09.22 по 20.01.2023

6. Загальна кількість обстежених хворих: 22

7. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 22

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0

8. Ефективність від впровадження:

Зростає частота діагностики пароксизмальних станів дітей у суцільно активній, у тому числі у передчасно народжених дітей з метою корекції лікування

9. Зауваження, пропозиції:

Зауважень немає

Відповідальний за впровадження:


лікар функціональної діагностики КМП у місцевих клінічних пологових будинках №2 Чернівцької міської ради, м. Чернівці, в. Рівненська, 8

Фрунза А.В. [підпис]

«Затверджую»

*Затверджую словесно
сімейні педіатричні
фактори КТ Волонтер
своїм своїм рішенням
Коробка О.В.*

2022р.



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: Оцінка впливу ожиріння на ранні перинатальні наслідки у жінок та захворюваність їх передчасно народжених дітей.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Слюсарєва А.В., Ковальова О.М., Похилько В.І.

3. Джерело інформації: «Вплив ожиріння на ранні перинатальні наслідки у жінок та захворюваність їх передчасно народжених дітей.» – Світ медицини та біології. – 2022. - № 4 (82). - С. 176-181.

4. Де впроваджено: ВІПД №2 ЦСНД КМ, РОКМ ім. М.В. Смірносівського ПОР

5. Строки впровадження: 28. 09. 2022р - 28.12. 2022р

6. Загальна кількість обстежених хворих: 24

7. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 24

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0

8. Ефективність від впровадження:

*Забезпечено виконання умови з
цього розв'язку раціональ
щодо розвитку та перинатальних
наслідків*

9. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

О.В.

Коробка О.В.

*Зав ВІПД №2
ЦСНД КМ, РОКМ ім.
М.В. Смірносівського ПОР*

«Затверджую»

засилено на лікарів
з спеціальності на педіатрію
КП, докт. ім. М.В.Сидорівського ПП
Васильчук
2022р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: Оцінка впливу ожиріння на ранні перинатальні наслідки у жінок та захворюваність їх передчасно народжених дітей.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Слюсарєва А.В., Ковальова О.М., Похилько В.І.

3. Джерело інформації: «Вплив ожиріння на ранні перинатальні наслідки у жінок та захворюваність їх передчасно народжених дітей.» – Світ медицини та біології. – 2022. - № 4 (82). - С. 176-181.

4. Де впроваджено: Перинатальний центр КП, ППМ ім. М.В.Сидорівського ПП

5. Строки впровадження: з 20.09.2022 по 20.12.2022

6. Загальна кількість обстежених хворих: 4

7. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 21

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0

8. Ефективність від впровадження:

доказана ефективність вивчення впливу ожиріння на ранні перинатальні наслідки у жінок та захворюваність їх передчасно народжених дітей

9. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження: зав. неонатологією аудитор

Анна Ковальова



Акт впровадження

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Оцінка впливу ожиріння на ранні перинатальні наслідки у жінок та захворюваність їх передчасно народжених дітей.

2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Слюсарєва А.В., Ковальова О.М., Похилько В.І.

3. **Джерело інформації:** «Вплив ожиріння на ранні перинатальні наслідки у жінок та захворюваність їх передчасно народжених дітей.» – Світ медицини та біології. – 2022. - № 4 (82). - С. 176-181.

4. **Де впроваджено:** КМН «Міський міський пологовий будинок №24 Чернівецької міської ради», м. Чернівці, в. Рівненське, 8

5. **Строки впровадження:** з 20.09.2022 по 20.01.2023 р.

6. **Загальна кількість обстежених хворих:** 20

7. **Результати застосування методу:**

позитивний ефект (кількість спостережень) – 20

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0

8. **Ефективність від впровадження:**

Важливе виявлення проблем з груп ризику щодо розвитку ранньої неонатальної захворюваності та смерельності новонароджених

9. **Зауваження, пропозиції:** Зауважень немає

Завідувач КПІВНГО АРД
Слюсарєва А.В.

Відповідальний за впровадження:

Доктор медичних наук
Слюсарєва А.В.
кафедра педіатрії № 1 із неонатологією
КМН «Міський міський пологовий будинок №24
Чернівецької міської ради,
м. Чернівці,
в. Рівненське, 8

Слюсарєва А.В.

«Затверджую»

Затверджую
 згідно з рішенням
 Комісії з питань
 КІТ «ТОВТ» ім. М.В. Сидоренка
 «20» 12 2022р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: Оцінка електрокардіографічних змін у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:
 Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією;
 м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Ковальова О.М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Соловійова Г.О., Яковенко О.В., Слюсарєва А.В.

Джерело інформації:
 «Electrocardiographic changes in newborns from mothers with metabolic syndrome»
 (Електрокардіографічні зміни у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом). -
 Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 6, JUNE 2021. – 74(6) - С. 1349-1354.

3. Де впроваджено: Перинатальний центр КІТ «ТОВТ» ім. М.В. Сидоренка ГОР:

4. Строки впровадження: 20.09.2022 – 20.12.2022

5. Загальна кількість обстежених хворих: 20

6. Результати застосування методу:
 позитивний ефект (кількість спостережень) – 20
 відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0

7. Ефективність від впровадження:
 Замінені на інші замінені порушено функції серця, у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом з метою діагностики змін ритму серця (порушення ритму) у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом.

8. Зауваження, пропозиції: целью

Відповідальний за впровадження:
зав. перинатальним центром Сердюк

Ангеліна Ткаченко

«Затверджую»



Григорук А.В.
10/09/2023р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: Оцінка електрокардіографічних змін у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Ковальова О.М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Соловійова Г.О., Яковенко О.В., Слюсарева А.В.

Джерело інформації: «Electrocardiographic changes in newborns from mothers with metabolic syndrome» (Електрокардіографічні зміни у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом). - Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 6, JUNE 2021. – 74(6) - С. 1349-1354.

3. Де впроваджено: *КМП ч. Ільківка міського пологового будинку №2 Чернівецької міської ради, м. Чернівці, в. Рівненська, 8*

4. Строки впровадження: *з 20.09.2022 по 20.01.2023*

5. Загальна кількість обстежених хворих: *25*

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – *25*

відсутність ефекту (кількість спостережень) – *0*

7. Ефективність від впровадження:

Ефективність встановлено порушень реперфузії у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом з метою формування груп ризику щодо розвитку артеріальної гіпертензії серцево-судинної системи.

8. Зауваження, пропозиції: *Зауважень немає*

Відповідальний за впровадження:

Слюсарева А.В. відповідальна за впровадження інформації про метаболічний синдром у новонароджених та неонатологію КМП ч. Ільківка міського пологового будинку №2 Чернівецької міської ради, м. Чернівці, в. Рівненська, 8

Григорук А.В.

«Затверджую»

Затверджую
директор перинатального
центрального ПП Заставки
обласного перинатального
центру ім. Соловйова
№ 2
Ліза Овчаренко
2022р.



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: Оцінка електрокардіографічних змін у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:
Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Ковальова О.М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Соловйова Г.О., Яковенко О.В., Слосарева А.В.

Джерело

інформації:

«Electrocardiographic changes in newborns from mothers with metabolic syndrome»
(Електрокардіографічні зміни у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом). -
Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 6, JUNE 2021. – 74(6) - С. 1349-1354.

3. Де впроваджено: БІТД № 2 УСПД КТ, Покля ім. М.В. Сміросовської ПП
4. Строки впровадження: 28.09.2022р. - 28.12.2022р
5. Загальна кількість обстежених хворих: 20
6. Результати застосування методу:
позитивний ефект (кількість спостережень) – 20
відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0

7. Ефективність від впровадження:

Діагностична допомога при порушенні регуляції ритму серця у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом з метою формування умов для цього розвинутих у Полтавському перинатальному центрі ім. Соловйова

8. Зауваження, пропозиції:

Відповідальний за впровадження:

Ліза
Зав. БІТД № 2
УСПД КТ, ПП КІМ
ім. М.В. Сміросовської ПП 2

Керобка О.В.



Акт впровадження

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Оцінка впливу ожиріння на ранні перинатальні наслідки у жінок та захворюваність їх передчасно народжених дітей.

2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Слюсарєва А.В., Ковальова О.М., Похилько В.І.

3. **Джерело інформації:** «Вплив ожиріння на ранні перинатальні наслідки у жінок та захворюваність їх передчасно народжених дітей.» – Світ медицини та біології. – 2022. - № 4 (82). - С. 176-181.

4. **Де впроваджено:** КіТ, Маммографічне обстеження репродуктивної системи / медичне обстеження / загальної лікарської допомоги /

5. **Строки впровадження:** 20.08.2022 - 20.08.2023

6. **Загальна кількість обстежених хворих:** 18

7. **Результати застосування методу:**
позитивний ефект (кількість спостережень) – 18

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0

8. **Ефективність від впровадження:**
Забезпечено вивчення медичних записів з метою визначення показників захворюваності жінок з ожирінням та медичних записів дітей народжених у жінок з ожирінням.

9. **Зауваження, пропозиції:** Щодо

Відповідальний за впровадження: Зарецька Т.М.
Завдувач кафедри
акушерства та медичської
сестринської справи новонароджених



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: Оцінка електрокардіографічних змін у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Ковальова О.М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Соловійова Г.О., Яковенко О.В., Слюсарєва А.В.

Джерело інформації: «Electrocardiographic changes in newborns from mothers with metabolic syndrome» (Електрокардіографічні зміни у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом). - Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 6, JUNE 2021. – 74(6) - С. 1349-1354.

3. Де впроваджено:

4. Строки впровадження:

5. Загальна кількість обстежених хворих: 22

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 22

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0

7. Ефективність від впровадження:

У дослідженні досліджено порушення регуляції у новонароджених дітей з метаболічним синдромом з метою визначення типу ризику щодо розвитку серцево-судинних захворювань.

8. Зауваження, пропозиції:

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
неонатології та інтенсивної
терапії новонароджених
Завідувачка Т.М.

Завідувачка Т.М.



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: Оцінка способу діагностики пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Знаменська Т.К., Похилько В.І., Ковальова О.М., Соловійова Г.О., Чернявська Ю.І., Слюсарева А.В.

3. Джерело інформації: «Спосіб діагностики пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей» - Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я Реєстр. № 177/6/19. Київ - 2020, Випуск 6. - С.160-161.

4. Де впроваджено: УП Волоське обласне територіальне медичне об'єднання закладу матеріальності і дитинства

5. Строки впровадження: з 20.09.2022 по 20.01.2023

6. Загальна кількість обстежених хворих: 78

7. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) - 18

відсутність ефекту (кількість спостережень) - 0

8. Ефективність від впровадження:

Ураховуючи діагностичні наслідки - наявність станів типу ІЗ у народжених немовлят, у тому числі у передчасно народжених дітей з метою покращення діагностики

9. Зауваження, пропозиції:

німає

Відповідальний за впровадження:

Завдячуючи владі обласного територіального медичного об'єднання за матеріальності і дитинства

Завдячуючи Т.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи

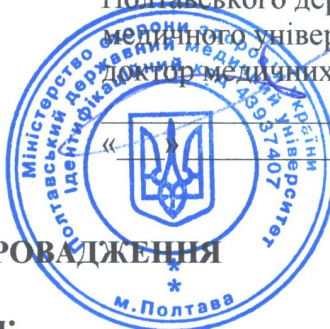
Полтавського державного

медичного університету

Доктор медичних наук, професор

Валентин ДВОРНИК

2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Проведення генетичного моніторингу у передчасно народжених дітей групи ризику з метою раннього виявлення та корекції метаболічних порушень»

2. Установа, розробник, автор: Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, вул.Шевченка, 23, 36001), Ковальова О.М., Чернявська Ю.І., Похилько В.І., Акімов О., Слюсарєва А.

3. Джерело інформації:

Ковальова О., Чернявська Ю., Похилько В., Акімов О., Слюсарєва А. Вплив поліморфізму гену *ENOS* та показників обміну оксиду азоту на неонатальні наслідки у передчасно народжених дітей від матерів з метаболічним синдромом. // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2023. – Том 8. – № 3 (49). – С. 44-51. DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра педіатрії №1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету

5. Форма впровадження: Дані авторів впроваджені під час викладання наступних тем: «Недоношені діти. Етіологічні фактори недоношеності. Анатомо-фізіологічні особливості. Морфологічна та нейро-функціональна зрілість недоношених дітей. Особливості адаптації недоношених новонароджених та синдроми дизадаптації. Принципи виходжування та вигодовування недоношених та маловагових дітей» (для здобувачі вищої освіти 5 курсу ОПП Педіатрія, ОПП Медицина), «Фактори перинатального ризику і формування пре-, перинатальної патології. Фактори, що негативно впливають на плід», «Особливості метаболічної адаптації доношених і передчасно народжених дітей. Стани, що загрожують зриву адаптації» (для курсантів циклу спеціалізації з фаху «Неонатологія»).

6. Термін впровадження: 1.09. – 10.11.2023 року.

7. Зауваження, пропозиції: Включення викладеної у джерелі інформації до матеріалів практичних занять зі здобувачами освіти 5 курсу ОПП Педіатрія, ОПП Медицина та курсантів циклу спеціалізації з фаху «Неонатологія» сприяє підвищенню рівня фахової підготовки з питань ведення та виходжування передчасно народжених дітей.

8. Відповідальні за впровадження: Цвіренко С.М., Соловйова Г.О., Фастовець М.М.

Обговорено і затверджено на засіданні кафедри педіатрії №1 із неонатологією, протокол № 1 від 29.08.2023 р.

Завідувач кафедри педіатрії №1
із неонатологією, доцент

Світлана ЦВІРЕНКО