

УДК 618.3/.5:575.1-053.2

**В.І. Похилько, О.Б. Козакевич, В.К. Козакевич, Л.С. Зюзіна, О.І. Мелашченко**

## **Визначення предикторів ризику затримки статокінетичного розвитку і поліморфізму генів GSTP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1 та ENOS у передчасно народжених дітей з дуже і надзвичайно малою масою тіла при народженні**

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 28-33. doi 10.15574/SP.2020.111.28

**For citation:** Pokhilko VI, Kozakevich EB, Kozakevich VK, Zyuzina LS, Melashchenko EI. (2020). Determination of risk predictors of statokinetic development delay and polymorphism of GSTP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1 AND ENOS genes in premature children with very low and extremely low birth weight. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 28-33. doi 10.15574/SP.2020.111.28

Світова статистика та наукові дослідження свідчать, що передчасне народження дітей супроводжується високим ризиком виникнення в них не лише соматичної патології, але й неврологічних і психічних порушень. Тому розроблення клінічної прогностичної моделі розвитку затримки статокінетичного розвитку в ранньому віці дітей, які народилися передчасно, може стати підґрунтям для створення профілактичної програми раннього втручання.

**Мета** — визначити клініко-генетичні детермінанти формування затримки статокінетичного розвитку дітей, народжених із масою тіла менше 1500 г; розробити алгоритм раннього прогнозування несприятливих наслідків.

**Матеріали та методи.** Проведено когортне проспективне дослідження, до якого залучено 155 дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла. Вивчено їх статокінетичний розвиток у 6, 12, 18, 24 та 36 місяців скоригованого віку; встановлено детермінанти, що його визначають. Генетичні методи включали дослідження поліморфізму генів GSTP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1 та eNOS.

**Результати.** Виявлено, що у 24 місяці скорегованого віку затримку статокінетичного розвитку мають 19%, у 36 місяців — 16% обстежених дітей, які народилися з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла. Важливими предикторами затримки статокінетичного розвитку виявилися тяжкі внутрішньошлункові крововиливи, перенесена анемія на другому році життя, значна затримка фізичного розвитку у 6 місяців і соціально-економічний статус родини. Встановлено, що найбільша затримка в моторній сфері була в дітей з домінуючою генетичною моделлю (GG+AG vs. AA) гена GSTP1.

**Висновки.** Розроблена модель прогнозування затримки моторного розвитку в ранньому віці має високу специфічність (92,44%) і помірну чутливість (53,33), що свідчить про можливість її застосування для прогнозування та персоналізованого підходу до лікування.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** прогнозування, статокінетичний розвиток, дуже мала маса тіла, надзвичайно мала маса тіла, передчасно народжені діти.

### **Determination of risk predictors of statokinetic development delay and polymorphism of GSTP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1 AND ENOS genes in premature children with very low and extremely low birth weight**

**V.I. Pokhilko, E.B. Kozakevich, V.K. Kozakevich, L.S. Zyuzina, E.I. Melashchenko**

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

World statistics and scientific research show that premature birth of children is accompanied by a high risk of not only somatic, but also neurological pathology and mental disorders development. Therefore, the clinical prognostic model development for the research of delayed infant statokinetic development, which was born prematurely, may be the basis for creating a preventive program of early intervention.

**Purpose** — to determine the clinical and genetic delayed statokinetic development formation determinants of children born with a body weight less than 1500 g; to develop an algorithm for early prediction of adverse effects.

**Materials and methods.** A cohort prospective study was conducted, which included 155 children with very low and extremely low body weight. Their statokinetic development at 6, 12, 18, 24 and 36 months of adjusted age was studied and the determinants were established. Genetic methods included studies of the GSTP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1, and eNOS genes polymorphism.

**Results.** It was defined that at 24 months of adjusted age 19% have delayed statokinetic development, at 36 months — 16% of examined children have very low and extremely low body weight. Important predictors that contribute a delayed statokinetic development were severe intraventricular hemorrhages, anemia in the second year of life, significant delay in physical development at 6 months and socio-economic status of the family. The greatest delay in the motor sphere was found in children with a dominant genetic model (GG+AG vs. AA) of the GSTP1 gene.

**Conclusions.** The developed model for predicting motor developmental delay at an early age has a high specificity (92.44%) and moderate sensitivity (53.33%), which indicates the possibility of its use for forecasting and personalized method of treatment.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** prediction, statokinetic development, very low body weight, extremely low body weight, premature babies, premature infants.

**Определение предикторов риска задержки статокинетического развития и полиморфизма генов GSTP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1 и ENOS у преждевременно рожденных детей с очень и экстремально низкой массой тела при рождении***В.И. Похилько, Е.Б. Козакевич, В.К. Козакевич, Л.С. Зюжина, Е.И. Мелашенко*

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина

Мировая статистика и научные исследования показывают, что преждевременное рождение детей сопровождается высоким риском возникновения у них не только соматической патологии, но и неврологических и психических нарушений. Поэтому, разработка клинической прогностической модели развития задержки стато-кинетического развития в раннем возрасте у преждевременно рожденных детей, может стать основой для создания профилактической программы раннего вмешательства.

**Цель** — определить клинико-генетические детерминанты формирования задержки стато-кинетического развития детей, родившихся с массой тела менее 1500 и разработать алгоритм раннего прогнозирования неблагоприятных последствий.

**Материалы и методы.** Проведено когортное проспективное исследование, в которое включено 155 детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Изучено их стато-кинетическое развитие в 6, 12, 18, 24 и 36 месяцев скорректированного возраста и установлены определяющие его детерминанты. Генетические методы включали исследование полиморфизма генов GSTP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1 и eNOS.

**Результаты.** Выявлено, что в 24 месяца скорректированного возраста задержку стато-кинетического развития имеют 19%, в 36 месяцев ? 16% обследованных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Важными предикторами, способствующими задержке стато-кинетического развития, оказались тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния, перенесенная анемия на втором году жизни, значительная задержка физического развития в 6 месяцев и социально-экономический статус семьи. Наибольшую задержку в моторной сфере имели дети с доминантной генетической моделью (GG+AG vs. AA) гена GSTP1.

**Выводы.** Разработанная модель прогнозирования задержки моторного развития в раннем возрасте имеет высокую специфичность (92,44%) и умеренную чувствительность (53,33), что свидетельствует о возможности ее применения с целью прогнозирования и персонализированного подхода к лечению.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей, детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Вступ**

Одним із пріоритетних напрямів досліджень у галузі педіатрії і неонатології в XXI ст. є вивчення розвитку вкрай недоношених дітей. Світова статистика та наукові дослідження свідчать, що передчасне народження дітей супроводжується високим ризиком виникнення у них не лише соматичної патології, але й моторних і психічних порушень [3,5,16,20]. Проте, за даними зарубіжних авторів, якісне супроводження дітей високого перинатального ризику, до яких належать і вкрай недоношені малюки, створення ефективних моделей попередження затримки їхнього розвитку, є пріоритетом і дає змогу досягти значного зниження частоти вищезазначених ускладнень [9,13,18]. Тому розроблення клінічної прогностичної моделі розвитку затримки статокінетичного розвитку (СКР) у ранньому віці передчасно народжених дітей може стати підґрунтям для створення профілактичної програми раннього втручання.

Чимало нещодавніх наукових повідомлень звертають увагу на роль поліморфізму генів сімейства глутатіон-S-трансфераз і ренін-ангіотензинової системи в розвитку захворювань, порушень фізичного, мовленнєвого та психоемоційного розвитку вкрай недоношених дітей [2,6,7,11,12,14,15,19]. Тому автори статті припускають, що поліморфізм зазначених генів у цих дітей може впливати й на розвиток порушень моторної сфери.

**Мета** дослідження — визначити клініко-генетичні детермінанти формування затримки

СКР дітей, які народилися з масою тіла менше 1500 г; розробити алгоритм раннього прогнозування несприятливих наслідків.

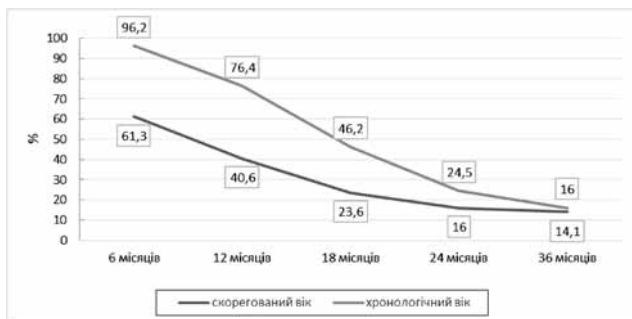
Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи: «Розробити клініко-лабораторні критерії, методи прогнозування та запобігання метаболічних порушень у дітей раннього віку». Державний реєстраційний номер 0120U102856.

**Матеріали та методи дослідження**

Проведено когортне проспективне дослідження, до якого залучено 155 недоношених дітей з масою тіла при народженні менше 1500 г. Усі діти перебували під спостереженням у Центрі розвитку дитини Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні. Проведено оцінювання СКР до 36 місяців з урахуванням скоригованого віку (СВ) згідно з наказом МОЗ України від 20.03.2008 № 149 «Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» [10]. Дітей, залучених до дослідження, розподілено на групи залежно від показників моторного розвитку у 24 місяці СВ:

- 1-ша група — 44 дитини із затримкою СКР (відставання появи навичок на 3 місяці);
- 2-га група — 111 дітей з нормальним СКР (відсутність такого відставання).

Генетичні методи включали дослідження поліморфізму генів GSTP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1 та eNOS. Матеріалом для дослідження слугувала периферична кров новона-



**Рис. 1.** Динаміка кількості обстежених дітей з затримкою статокінетичного розвитку протягом перших трьох років життя

роджених. Забір крові проводили в об'ємі 0,25 мл. Зразки крові в новонароджених відбирали у стерильні пробірки закритої системи «Моноветт». Після отримання зразки зберігали за температури  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведення дослідження. Аналіз делеційного поліморфізму генів проводили з використанням мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції. Ампліфікацію виділеної ДНК проводили в реакційній суміші за Arand M. [1].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. Дослідження проведено згідно зі стандартами біоетики. На проведення досліджень та збір даних щодо з'ясування соціально-економічного статусу родини отримано інформовану згоду батьків дітей.

Проаналізовано 8 кандидатів прогностичних змінних, можливо, пов'язаних із затримкою моторного розвитку (соціально-економічний статус родини, особливості антенатального та інтранатального періодів, тривалість штучної вентиляції легень (ШВЛ), діагнози та обсяги лікування на стаціонарному та поза-стаціонарному етапах, особливості харчування, маса при народженні, гестаційний вік, захворювання в ранньому віці). За допомогою простого логістичного регресійного аналізу розраховано ризик затримки СКР у передчасно народженої дитини за наявності поліморфізму GST-генів, генів ренін-ангіотензинової системи та вищезазначених клінічних факторів ризику. Статистичний аналіз проведено за допомогою програми STATA версії 11 для Windows (StataCorp, Техас, США). З метою прогнозування розвитку затримки моторного розвитку в передчасно народжених дітей виконано покроковий множинний логістичний регресійний аналіз. Відношення шансів (ВШ) з 95% довірчими інтервалами (ДІ) використа-

но для ідентифікації факторів ризику. Значення  $p < 0,05$  вважали статистично значущими.

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведений аналіз показав, що у 6 місяців як хронологічного віку, так і СВ значна кількість немовлят мали затримку СКР — відповідно 96,2% і 61,3% (рис.1). Затримка стосувалася розвитку крупної моторики та навичок дрібного маніпулювання. У 12 місяців частка дітей із затримкою СКР зменшилася та становила відповідно 76,4% і 40,6%. Далі кількість таких дітей достовірно зменшилася і у 24 місяці становила відповідно 24,5% і 16,0% ( $p < 0,001$ ). Слід зазначити, що в 36 місяців відсоток дітей із затримкою СКР майже не змінився і залишився досить високим — 16,0% і 14,10% ( $p = 0,970$ ).

Отримані нами дані не суперечать даним інших дослідників щодо повільного моторного розвитку в зазначеного контингенту немовлят та стосовно необхідності організації системи катамнестичного спостереження за ними саме в перші два роки життя [4,8,17].

Проведений логістичний регресійний аналіз не виявив впливу на затримку СКР обстежених дітей факторів, які характеризували перебіг вагітності (екстракорпоральне запліднення, загроза переривання, анемія, гестоз, прееклампсія) та пологів (кесарів розтин, слабкість пологової діяльності, відшарування плаценти). Дослідження показало, що стать дитини, рівень освіти та вид діяльності матері, її сімейний стан, кількість дітей у родині також не мали вірогідного зв'язку з розвитком дефіциту моторних функцій у ранньому віці. Проте встановлено вірогідний зв'язок між рівнем моторного розвитку дитини та матеріальним забезпеченням родини (ВШ=6,74). Вірогідним виявився зв'язок між незадовільними житловими умовами та ступенем розвитку моторики передчасно народженої дитини;  $p = 0,001$  (табл. 1).

За результатами проведеного аналізу, гестаційний вік, оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5-й хвилині і зріст дитини не мали вірогідного зв'язку з рівнем її СКР у ранньому віці. Натомість, діти з затримкою СКР мали достовірно нижчу вагу при народженні порівняно з дітьми без такої затримки ( $p = 0,046$ ).

Раціональне харчування дітей у постнатальному періоді забезпечує дозрівання нервової системи новонародженої дитини та дає змогу подолати деякі несприятливі наслідки недоношеності. Тому в подальшому дослідженні нами

Таблиця 1

**Зв'язок між затримкою статокінетичного розвитку дитини у 24 місяці та окремими клінічними прогностичними змінними**

Фактор ризику	ВШ	95% ДІ	Р
Маса при народженні	0,99	0,996–0,999	0,046
Зріст	0,93	0,84–1,03	0,173
Гестаційний вік	0,87	0,75–1,01	0,075
Низький рівень матеріального забезпечення (так – 1, ні – 0)	6,74	2,7–16,8	0,000
Незадовільні житлові умови (так – 1, ні – 0)	3,83	1,79–8,17	0,001
Менінгіт (1 – так, 0 – ні)	4,25	0,68–26,32	0,120
ВШК III-IV ст.	15,47	5,27–45,34	0,000
Проведення реанімаційних заходів, у т.ч.:	1,27	0,58–2,79	0,547
ШВЛ	1,67	0,79–3,51	0,172
Тривалість ШВЛ	1,07	1,03–1,12	0,001
Початок ентерального харчування	1,27	0,84–1,94	0,249
Перехід на повне ентеральне харчування	1,06	1,01–1,12	0,016
Збагачення грудного молока, п (%)	0,70	0,35–1,40	0,319
Грудне вигодовування у 6 місяців	0,39	0,16–0,94	0,037
Грудне вигодовування у 12 місяців	0,48	0,18–1,26	0,141
Анемія до 6 місяців	1,61	0,79–3,29	0,191
Анемія до 1 року	11,0	1,19–11,3	0,034
Маса тіла у 6 місяців <3 перцентиля	4,07	1,41–11,71	0,009
Часті гострі захворювання органів дихання	1,44	0,65–3,17	0,361
Захворювання серцево-судинної системи	2,14	0,74–6,2	0,157
Захворювання сечовидільної системи	2,86	1,00–8,18	0,05

вивчено зв'язок між факторами ризику, що характеризують характер харчування на першому році життя, і затримкою СКР передчасно народжених дітей. За результатами дослідження, початок ентерального харчування та введення збагачувачів грудного молока не пов'язані з порушенням моторики передчасно народженої дитини, проте доба переходу на повне ентеральне харчування мала вірогідний зв'язок із розвитком зазначеного стану ( $p=0,016$ ).

Важливим фактором своєчасного моторного розвитку дитини є грудне вигодовування. Так, за результатами дослідження, виключно грудне вигодовування дитини у 6-місячному віку зменшує ризик затримки СКР ( $p=0,037$ ).

Проаналізовано асоціації між певними захворюваннями, з приводу яких лікували дітей із розвитком затримки СКР у відділенні інтенсивної терапії новонароджених. Встановлено, що з показниками моторного розвитку недоношених дітей, народжених із масою тіла менше 1500 г, у 24 місяців СВ найбільшою мірою були пов'язані перенесені дитиною при народженні тяжкі внутрішньшлуночкові крововиливи – ВШК (ВШ=15,47).

У дітей, які в подальшому мали затримку моторного розвитку, не виявлено суттєвих особливостей інтенсивної терапії та виходжування порівняно з дітьми з оптимальним

розвитком. Проте нами встановлено вірогідний зв'язок між тривалістю ШВЛ і розвитком у дитини в подальшому порушень моторної сфери ( $p=0,001$ ).

Ще одним патологічним станом, що асоціюється з розвитком затримки, як крупної, так і дрібної моторики у 24 місяці, є тривалий перебіг анемії ( $p=0,034$ ).

Кроком подальшого аналізу було визначення внеску поліморфізму генів сімейства глутатіон-S-трансфераз та домінуючих моделей генів PAC (ACE; AGT2R1, e NOS) у розвиток порушення СКР обстежених дітей у 24 місяці життя. Встановлено, що найбільша затримка в моторній сфері була в дітей з домінуючою генетичною моделлю (GG+AG vs. AA) гена GSTP1 (ВШ 3,75 [95% ДІ 0,8–19,9];  $p<0,05$ ).

Таблиця 2

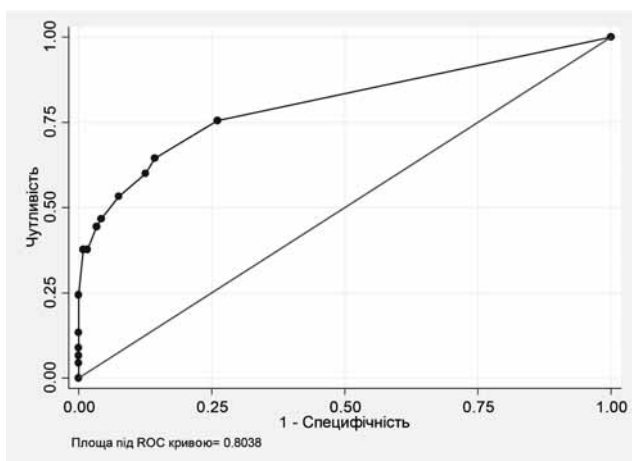
**Прогностична модель розвитку затримки статокінетичного розвитку в передчасно народжених дітей**

Змінна	$\beta$	m	ВШ (95% ДІ)	Р
ВШК	2,47	0,59	11,85 (3,72–37,7)	0,000
Анемія на другому році життя	1,47	0,77	4,37 (0,95–19,9)	0,057
Значна затримка фізичного розвитку у 6 місяців	1,17	0,5	3,22 (1,29–8,01)	0,012
Низький рівень матеріального забезпечення	1,51	0,54	4,53 (1,67–13,06)	0,005

Таблиця 3

**Операційні характеристики  
прогностичної клінічної моделі**

Характеристика	Значення
Чутливість, %	53,33
Специфічність, %	92,44
Позитивне предиктивне значення, %	83,97
Негативне предиктивне значення, %	72,74
Площа під ROC-кривою	0,8038



**Рис. 2.** ROC-крива прогностичної моделі розвитку затримки статокінетичного розвитку в передчасно народжених дітей

Жодна з інших генетичних моделей генів сімейства глутатіон-S-трансфераз та P450 не впливала на його затримку в два роки СВ.

Більшість визначених нами факторів, що найбільше впливають на затримку моторного розвитку обстежених дітей, можна повністю або умовно попередити. До факторів, що можна попередити, належать маса тіла дитини у 6 місяців <3 перцентилі, тривалість повного або часткового парентерального харчування і штучне вигодовування; а до факторів, що можна умовно попередити — тривалість ШВЛ, певні захворювання (ВШК, анемія) і медико-соціальний статус родини, оскільки більшість із цих факторів повністю або частково залежать від застосування сучасних лікувально-діагностичних технологій на госпітальному етапі. До факторів, що не можна попередити, належить генетична сприйнятливність немовлят до виникнення порушень розвитку дитини. На думку авторів статті, ефективність програм катамнестичного спостереження підвищиться за умови, якщо до неї своєчасно залучатимуть дітей, які мають предиктори виникнення підвищеної захворюваності та порушення розвитку.

Після корекції при множинному регресійному аналізі найсуттєвішими предикторами

несприятливого прогнозу можна вважати значну затримку фізичного розвитку в 6 місяців, тяжкі ВШК, анемію на другому році життя і низький рівень матеріального забезпечення родини.

На основі отриманих даних нами розроблено клінічну модель прогнозування порушення моторного розвитку в ранньому віці дітей, народжених із масою тіла менше 1500 г. До клінічної прогностичної моделі затримки СКР включено такі змінні: маса тіла у 6 місяців <3 перцентилі, перенесені дитиною тяжкі ВШК, анемія на другому році життя і низький рівень матеріального забезпечення родини (табл. 2).

Розроблена прогностична модель розвитку затримки моторних функцій в обстежених дітей мала помірну чутливість і високу специфічність, площа під ROC-кривою — 0,8038 (табл. 3, рис. 2).

**Висновки**

За результатами аналізу, у 24 місяці СВ затримку СКР мали 19% дітей, у 36 місяців — майже 16% дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла при народженні.

Важливими факторами затримки СКР виявилися тяжкі ВШК, перенесена анемія на другому році життя, значна затримка фізичного розвитку у 6 місяців, соціально-економічний статус родини і наявність у дитини домінантної генетичної моделі (GG+AG vs. AA) гена GSTP1.

Розроблена модель прогнозування затримки моторного розвитку в ранньому віці показала високу специфічність (92,44%) і помірну чутливість (53,33%), що свідчить про можливість її застосування для прогнозування та персоналізованого підходу до лікування.

Запровадження генетичного дослідження з метою визначення домінантної генетичної моделі (GG+AG vs. AA) гена GSTP1 у передчасно народжених дітей дасть змогу визначити групу ризику щодо розвитку затримки моторної сфери.

**Перспективи подальших досліджень**

Перспективним напрямом подальшого дослідження є поглиблене вивчення можливих взаємозв'язків між поліморфізмом генів і рівнем психомоторного розвитку на більшій когорті вкрай недоношених. Такі дослідження дадуть змогу довести роль генетичних механізмів у порушенні розвитку вкрай недоношених дітей і визначити групу ризику щодо розвитку зазначеного стану.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Arand MA, Muhlbauser R, Hengstler J. (1996). Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms. *Analytical Biochemistry*. 236: 184–186. [Arand MA, Muhlbauser R, Hengstler J. (1996). Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms. *Analytical Biochemistry*. 236: 184–186].
- Horovenko NH, Znamenska TK, Kovalova OM. (2010). Henetychny monitorynh novonarodzhennykh u viddilenniakh intensyvnoi terapii (na prykladi heniv simeistva hlutation-s-transferaz). *Poltava*: 35. [Горovenko НГ, Знаменська ТК, Ковальова ОМ. (2010). Генетичний моніторинг новонароджених у відділеннях інтенсивної терапії (на прикладі генів сімейства глутатіон-*s*-трансфераз). *Полтава*: 35].
- Iwata S, Nakamura T, Hizume E. (2012). Qualitative Brain MRI at Term and Cognitive Outcomes at 9 Years After Very Preterm Birth. *Pediatrics*. 129 (5): 1138–1147.
- Korzhyunskyi YS, Slivinska—Kurchak KB. (2013). Osoblyvosti fizychnoho, psykhomotoroho rozvytku ta zakhvoriuvanosti u ditei rannoho viku, yakі potrebuvaly provedennia sztuchnoi ventyliatsii lehen u neonatalnomu periodi. *Medytsyna transportu Ukrainy*. 4 (48): 69–76. [Коржинський ЮС, Слівинська-Курчак КВ. (2013). Особливості фізичного, психомоторного розвитку та захворюваності у дітей раннього віку, які потребували проведення штучної вентиляції легень в неонатальному періоді. *Медицина транспорту України*. 4 (48): 69–76].
- Kozakevych OB. (2016). Fizychnyi rozvytok vkray nedonoshennykh ditei uprodovzh pershykh trokh rokiv zhyttia ta faktory ryzkyu, shcho vplyvaiut na yoho znachnu zatrymku. *Sovremennaia pedyatriya*. 4 (76): 36–39. [Козакевич ОБ. (2016). Фізичний розвиток вкрай недоношених дітей упродовж перших трьох років життя та фактори ризику, що впливають на його значну затримку. *Современная педиатрия*. 4 (76): 36–39].
- Kozakevych VK, Kozakevych OB, Demidenkova HH, Martynenko NV, Kashchenko Alu. (2019). Psykho-emotsiyni rozvytok peredchasno narodzhennykh ditei ta determinanty, shcho yoho vyznachaiut. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrainy's'koyi medychnoi stomatolohichnoyi akademii*. 2 (1): 139–144. [Козакевич ВК, Козакевич ОБ, Деміденкова ГГ, Мартиненко НВ, Кашченко АЮ. (2019). Психоемоційний розвиток передчасно народжених дітей та детермінанти, що його визначають. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2 (1): 139–144].
- Kozakevych VK, Kozakevych OB, Ziuzina LS. (2019). Otsinka ryzkyu zatrymky movlennievoho rozvytku ditei, yakі narodyls z duzhe i nadzvychaino maloiu masoiu tila. *Sovremennaya pedyatriya*. 1 (97): 36–40. [Козакевич ОБ, Козакевич ВК, Зюзіна ЛС. (2019). Оцінка ризику затримки мовленнєвого розвитку дітей, які народились з дуже і надзвичайно малою масою тіла. *Современная педиатрия*. 1 (97): 36–40].
- Linda D, Breeman JJ, Baumann N, Bartmann P. (2015). Preterm Cognitive Function Into Adulthood. *Pediatrics*. 136 (3): 415–422. URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2015/08/05/peds.2015>.
- Moore T, Hennessy M, Myles J. (2012). Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ*. 345: 7961.
- MOZ Ukrainy. (2008). Klinichnyi protokol medychnoho dohliadu za zdorovoiu dytynoiu vikom do 3 rokiv. *Nakaz хнбе MOZ Ukrainy № 149 vid 23.03.2008. Ofitsiyni visnyk Ukrainy*: 67. [МОЗ України. (2008). Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3-х років. *Наказ МОЗ України № 149 від 23.03.2008. Офіційний вісник України*: 67].
- Pokhylyk VI, Kozakevych OB, Kaliuzhka OO. (2015). Vplyv polimorfizmu heniv simeistva hlutation-S-transferaz na rozvytok ta zakhvoriuvanist peredchasno narodzhennykh ditei z bronkholehenevoui dysplazieiu. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii*. 1 (15): 75–80. [Похилько ВІ, Козакевич ОБ, Калюшка ОО. (2015). Вплив поліморфізму генів сімейства глутатіон-*S*-трансфераз на розвиток та захворюваність передчасно народжених дітей з бронхолегеневою дисплазією. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 1 (15): 75–80].
- Pokhylyk VI, Ziuzina LS, Kozakevych OB, Martynenko NV. (2020). The contribution of genetic determinants to the development of significant delay in physical development of extremely low-birth-weight infants. *Mizhnarodna naukovo-praktychna konferentsii «Perspectives Of World Science And Education»*. Osaka: 170–173.
- Riha OO. (2016). Rezultaty katamnesticynoho sposterezhenia za ditmy hrupu ryzkyu. *Likarska sprava*. 1 (2): 96–101. [Pira OO. (2016). Результати катamnестичного спостереження за дітьми групи ризику. *Лікарська справа*. 1 (2): 96–101].
- Rossokha ZI. (2007). Rol henetychnykh ta seredovyshchnykh faktoriv u rozvytku patolohichnykh staniv na rannikh etapakh ontogenezu. *Kyiv*: 149. [Розсоха ЗІ. (2007). Роль генетичних та середовищних факторів у розвитку патологічних станів на ранніх етапах онтогенезу. *Київ*: 149].
- Salminen LE, Schofield PR, Pierce KD. (2014). Impact of the AGTR1 A1166C polymorphism on subcortical hyperintensities and cognition in healthy older adults. *Age (Dordr)*. 36 (4): 9664.
- Shunko YI, Laksha OT, Bielova OO. (2016). Analiz perynatalnoi patolohii ditei, yakі narodyls z duzhe maloiu masoiu tila, i stanu zdorovia yikh materiv. *Zdorove zhenshchiny*. 1 (107): 176–179. [Шунько ЄЄ, Лакша ОТ, Белова ОО. (2016). Аналіз перинатальної патології дітей, які народились з дуже малою масою тіла, і стану здоров'я всіх матерів. *Здоров'я жінки*. 1 (107): 176–179].
- Silje K, Elgen F, Hysing M, Markestad T, Sommerfelt K. (2016). Mental Health in Children Born Extremely Preterm Without Severe Neurodevelopmental Disabilities. *Pediatrics*. 137: 4. URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/137/4/peds.2015-3002>.
- Yablun OS, Bondarenko TV, Savrun TI, Bykovska OA, Moravska RO. (2018). Dosvid roboty tsentru katamnesticynoho sposterezhenia u Binnytskyi oblasti. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna*. 4 (30): 5–9. [Яблонь ОС, Бондаренко ТВ, Саврун ТІ, Биковська ОА, Моравська РО. (2018). Досвід роботи центру катamnестичного спостереження у Вінницькій області. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 4 (30): 5–9].
- Znamenska TK, Horovenko VI, Pokhylyk BI. (2009). Analiz polimorfizmu heniv GSTT1, GSTM1 u novonarodzhennykh, yakі perenesly perynatalnu asfiksiiu. *Pediatrica, akusherstvo ta hinekolohiia*. 71 (5): 28–29. [Знаменська ТК, Горovenko НГ, Похилько ВІ. (2009). Аналіз поліморфізму генів GSTT1, GSTM1 у новонароджених, які перенесли перинатальну асфіксію. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 71 (5): 28–29].
- Znamenska TK, Shunko YI, Kovalova OM, Pokhylyk VI, Mavropulo TK. (2016). Priorytety natsionalnogo planu dii z prypynennia smertei novonarodzhennykh, yakі mozna poperedyti, v ramkakh hlobalnoi stratehii OON «Kozhna zhinka, kozhna dityna». *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna*. 1 (19): 5–11. [Знаменська ТК, Шунько ЄЄ, Ковальова ОМ, Похилько ВІ, Маврупало ТК. (2016). Пріоритети національного плану дій з припинення смертей новонароджених, які можна попередити, в рамках глобальної стратегії ООН «Кожна жінка, кожна дитина». *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 1 (19): 5–11].

## Відомості про авторів:

**Похилько Валерій Іванович** — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0002-1848-0490>.

**Козакевич Вероніка Клавдіївна** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0001-8332-4788>.

**Козакевич Олена Борисівна** — к.мед.н., асистент каф. анестезіології та інтенсивної терапії Української медичної стоматологічної академії. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0002-5199-9542>.

**Зюзіна Лариса Степанівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0002-0479-523X>.

**Мелашенко Олена Іванівна** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0002-5829-1790>.

Стаття надійшла до редакції 09.08.2020 р., прийнята до друку 07.11.2020 р.